



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA



**ESTUDIO DE ALTERACIONES EN LA CONECTIVIDAD ESTRUCTURAL  
Y FUNCIONAL DEL CEREBRO BASADO EN IMÁGENES DE  
RESONANCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES CON PSICOSIS TEMPRANA**

POR

**Paola Lorena Frías Leiva**

Tesis del Magíster en Ciencias de la Ingeniería con Mención en Ingeniería Eléctrica

Profesoras Guías  
Dra. Pamela Guevara  
Dra. Cecilia Hernández

Comisión  
Dr. Pablo Billeke  
Dr. Ricardo Flores  
Dr. Pablo Aqueveque

Noviembre, 2025  
Concepción  
(Chile)

© 2025 Paola Lorena Frías Leiva

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

## **Agradecimientos**

A mis padres, por su amor, apoyo y esfuerzo constante, que han sido la base de todo lo que soy y de cada logro alcanzado. A mi hermana, por su compañía incondicional y por comprenderme incluso sin palabras.

A mis amigas y amigos, por su apoyo, motivación y los momentos compartidos que hicieron este camino más liviano y significativo, siempre dispuestos a ayudar en lo que fuera con una paciencia infinita.

A la profesora Pamela Guevara y a mis compañeros del Laboratorio de Análisis de Imágenes Médicas de la Universidad de Concepción, por su guía, conocimientos y la oportunidad de crecer académicamente durante el desarrollo de esta investigación.

Agradezco al Proyecto FONDECYT Regular 1221665, titulado “A method for multiscale parcellation of the cortex based on structural connectivity with application to functional variability and alteration in different clinical conditions” por el apoyo en financiamiento y recursos computacionales.

## Resumen

En las últimas décadas, investigaciones se han centrado en comprender las bases de la psicosis y sus posibles causas, donde se incluyen factores genéticos, anomalías cerebrales y factores ambientales. Un enfoque clave en la actualidad es el estudio de las fibras de la materia blanca, debido a su importancia en las conexiones del cerebro. Estas juegan un papel crucial en la transmisión de señales, y su disfunción ha sido asociada con la aparición de síntomas psicóticos.

Esta tesis propuso estudiar las alteraciones en la conectividad cerebral en pacientes con psicosis temprana, a través del análisis conjunto de imágenes de resonancia magnética por difusión (dMRI) y resonancia funcional (fMRI). El objetivo principal fue identificar y analizar alteraciones en la estructura de la materia blanca y cambios en la conectividad funcional entre regiones cerebrales, ofreciendo nuevas perspectivas en la comprensión de las alteraciones presentes en la psicosis.

Para esto, se empleó la base de datos del “Human Connectome Project for Early Psychosis”, con datos de 75 pacientes con psicosis y 55 controles sanos. El análisis dMRI se centró en fascículos de fibras largas y cortas, empleando medidas derivadas de las imágenes del tensor de difusión (DTI) y del muestreo de Q generalizado (GQI). A su vez, el análisis de fMRI se basó en la construcción de matrices de conectividad funcional, evaluando su organización a través de métricas locales y globales de teoría de grafos.

Los resultados mostraron alteraciones estructurales más evidentes en fascículos largos, especialmente en la anisotropía cuantitativa, con diferencias significativas en tractos comisurales, frontales y subcorticales. En cuanto a la conectividad funcional, la métrica de centralidad del vector propio destacó por identificar varios nodos con cambios relevantes, sugiriendo una reorganización jerárquica en la red cerebral de pacientes. Este hallazgo fue complementado por resultados en el coeficiente de agrupamiento, lo que apunta a una posible disrupción tanto local como global en la conectividad. Estos cambios fueron consistentes al aplicar análisis complementarios como reducción de dimensionalidad mediante PCA y clasificación supervisada con el modelo SVM.

A futuro, se plantea ampliar la muestra y considerar nuevas variables clínicas, lo cual permitiría una interpretación más completa. También se propone validar externamente los modelos clasificatorios y considerar la inclusión de sujetos con psicosis afectiva, con el objetivo de explorar similitudes y diferencias en sus patrones de conectividad. El uso combinado de estas técnicas permite una perspectiva más completa al poder complementar resultados para la comprensión de las alteraciones cerebrales en la psicosis temprana. Este estudio busca contribuir al estudio y comprensión de cómo afectan la integridad de las fibras y su conectividad en la presencia de síntomas psicóticos.

## Abstract

In recent decades, research has focused on understanding the basis of psychosis and its possible causes, including genetic factors, brain abnormalities, and environmental factors. A key focus today is the study of white matter fibers, due to their importance in brain connections. These fibers play a crucial role in signal transmission, and their dysfunction has been associated with the onset of psychotic symptoms.

This thesis proposed to study alterations in brain connectivity in patients with early psychosis through the joint analysis of diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). The main objective was to identify and analyze alterations in white matter structure and changes in functional connectivity between brain regions, offering new perspectives on the understanding of alterations present in psychosis.

To this end, the database of the “Human Connectome Project for Early Psychosis” was used, with data from 75 patients with psychosis and 55 healthy controls. The dMRI analysis focused on long and short fiber tracts, using measures derived from diffusion tensor imaging (DTI) and generalized q-sampling (GQI). In turn, the fMRI analysis was based on the construction of functional connectivity matrices, assessing their organization through local and global graph theory metrics.

The results showed more evident structural alterations in long fascicles, especially in “*quantitative anisotropy*”, with significant differences in commissural, frontal, and subcortical tracts. In terms of functional connectivity, the “*eigenvector centrality*” metric stood out for identifying several nodes with relevant changes, suggesting a hierarchical reorganization in the brain network of patients. This finding was complemented by results in the “*clustering coefficient*”, which points to a possible disruption in both local and global connectivity. These changes were consistent when applying complementary analyses such as dimensionality reduction using PCA and supervised classification with the SVM model.

In the future, expanding the sample and incorporating new clinical variables could facilitate a more comprehensive interpretation. The study further proposes to externally validate the classification models and consider the inclusion of subjects with affective psychosis, with the aim of exploring similarities and differences in their connectivity patterns. The combined use of these techniques allows for a more complete perspective by complementing results for understanding brain alterations in early psychosis. This study seeks to contribute to the study and understanding of how fiber integrity and connectivity are affected in the presence of psychotic symptoms.

## Tabla de Contenidos

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL.....	13
1.2 HIPÓTESIS.....	15
1.3 OBJETIVOS.....	15
1.3.1 <i>Objetivo General</i> .....	15
1.3.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	15
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	16
<b>CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>17</b>
2.1 INTRODUCCIÓN.....	17
2.2 ESTRUCTURA DEL CEREBRO.....	17
2.2.1 <i>Materia Gris</i> .....	17
2.2.2 <i>Materia Blanca</i> .....	17
2.2.2.1 <i>Materia blanca profunda</i> .....	18
2.2.2.2 <i>Materia blanca superficial</i> .....	18
2.3 PSICOSIS.....	19
2.3.1 <i>Alteraciones en fases tempranas de la psicosis</i> .....	20
2.3.2 <i>Funciones cognitivas alteradas</i> .....	20
2.3.3 <i>Herramientas de evaluación de síntomas clínicos</i> .....	21
2.3.3.1 <i>Escala de Síndrome Positivo y Negativo</i> .....	21
2.3.3.2 <i>Escala de Young para la Evaluación de la Manía</i> .....	22
2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA.....	22
2.4.1 <i>Resonancia Magnética Funcional</i> .....	23
2.4.1.1 <i>Conectividad Funcional</i> .....	24
2.4.1.2 <i>Teoría de Grafos</i> .....	24
2.4.1.3 <i>Correlación de Pearson</i> .....	26
2.4.2 <i>Resonancia Magnética de Difusión</i> .....	27
2.4.2.1 <i>Tensor de difusión</i> .....	28
2.4.2.2 <i>Deconvolución esférica restringida</i> .....	29
2.4.2.3 <i>Generalized q-Sampling Imaging</i> .....	31
2.4.3 <i>Tractografía cerebral</i> .....	32
2.4.4 <i>Sistema de coordenadas del espacio normalizado</i> .....	33
2.4.4.1 <i>Espacio MNI</i> .....	34
2.5 PREPROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA.....	34
2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
2.6.1 <i>Estadística descriptiva</i> .....	36
2.6.2 <i>Estadística inferencial</i> .....	36
2.6.3 <i>Corrección por comparaciones múltiples</i> .....	36
2.6.3.1 <i>Ajuste de Bonferroni</i> .....	36
2.6.3.2 <i>Ajuste de Benjamini-Hochberg</i> .....	37
2.6.4 <i>Análisis de Componentes Principales</i> .....	37
2.6.4.1 <i>Scree Plot</i> .....	38
2.6.4.2 <i>Varianza Acumulada Explicada</i> .....	38
2.6.4.3 <i>Criterio de Kaiser</i> .....	38
2.7 MACHINE LEARNING.....	39
2.7.1 <i>Máquina de Soporte Vectorial</i> .....	39
2.7.1.1 <i>Validación Cruzada</i> .....	39
2.7.1.2 <i>Métricas de Evaluación</i> .....	39
2.8 DISCUSIÓN.....	40
<b>CAPÍTULO 3. ESTADO DEL ARTE.....</b>	<b>42</b>
3.1 INTRODUCCIÓN.....	42
3.2 ESTUDIOS SOBRE LA CONECTIVIDAD DE LAS FIBRAS EN LA PSICOSIS.....	42
3.3 FIBRAS LARGAS DE LA MATERIA BLANCA EN LA PSICOSIS.....	43
3.4 FIBRAS CORTAS DE LA MATERIA BLANCA EN LA PSICOSIS.....	44

3.5 INVESTIGACIONES A PARTIR DE BASE DE DATOS HCP-EP .....	45
3.6 DISCUSIÓN .....	47
<b>CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>51</b>
4.1 INTRODUCCIÓN .....	51
4.2 MATERIALES.....	51
4.2.1 Base de Datos.....	51
4.2.2 Atlas de Referencia.....	52
4.2.2.1 Atlas de fibras cortas .....	52
4.2.2.2 Atlas de fibras largas .....	53
4.2.2.3 Atlas de parcelación cortical .....	54
4.2.3 Software para procesamiento de archivos .....	56
4.2.3.1 FSL .....	56
4.2.3.2 FreeSurfer.....	56
4.2.3.3 MRtrix3 .....	56
4.2.3.4 DSI Studio .....	57
4.2.3.5 BrainVisa.....	57
4.2.3.6 Brain Connectivity Toolbox .....	57
4.2.3.7 BrainNet .....	58
4.2.4 Herramientas para análisis de datos .....	58
4.2.4.1 Paquetes en R .....	58
4.3 MÉTODOS .....	60
4.4 DISCUSIÓN .....	65
<b>CAPÍTULO 5. APLICACIÓN DE PROCESAMIENTOS A LAS IMÁGENES .....</b>	<b>67</b>
5.1 IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA POR DIFUSIÓN .....	67
5.1.1 Ejecución Pipeline Preprocesamiento dMRI .....	67
5.1.2 Obtención de los datos de tractografía .....	67
5.1.3 Transformaciones del espacio y remuestreo de puntos .....	68
5.1.4 Segmentación de fibras cerebrales .....	69
5.1.5 Obtención de métricas de difusividad y anisotropía .....	70
5.2 IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL .....	70
5.2.1 Ejecución de Pipeline de Preprocesamiento de fMRI .....	70
5.2.2 Parcelación Anatómica .....	71
5.2.3 Extracción de Series Temporales.....	71
5.2.4 Matrices de Correlación y Conectividad .....	72
5.2.5 Teoría de Grafos y Aplicación de Métricas .....	73
5.3 DISCUSIÓN .....	74
<b>CAPÍTULO 6. ANÁLISIS Y COMPARACIÓN ESTADÍSTICA.....</b>	<b>76</b>
6.1 TESTS DE ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	76
6.2 TESTS DE ESTADÍSTICA INFERENCIAL .....	77
6.3 CORRECCIÓN POR COMPARACIONES MÚLTIPLES.....	77
6.4 MODELO SVM.....	77
6.5 REDUCCIÓN DE LA DIMENSIONALIDAD DE DATOS.....	79
6.6 DISCUSIÓN .....	81
<b>CAPÍTULO 7. RESULTADOS.....</b>	<b>82</b>
7.1 CONECTIVIDAD ESTRUCTURAL.....	82
7.1.1 Pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales .....	82
7.1.2 Clasificación por Aprendizaje Automático .....	85
7.1.3 Análisis de Componentes Principales .....	86
7.2 CONECTIVIDAD FUNCIONAL .....	90
7.2.1 Pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales .....	90
7.2.2 Clasificación por Aprendizaje Automático .....	94
7.2.3 Análisis de Componentes Principales .....	95
7.3 COMPARACIÓN E INTEGRACIÓN DE RESULTADOS .....	99
7.3.1 Resultados generales de la investigación.....	99

7.3.2 <i>Recopilación de estudios y resultados relacionados</i> .....	104
7.3.3 <i>Evaluación de la hipótesis</i> .....	107
7.4 DISCUSIÓN.....	107
<b>CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>112</b>
8.1 DISCUSIÓN.....	112
8.2 CONCLUSIONES.....	114
8.3 TRABAJOS A FUTURO.....	115
8.4 PUBLICACIONES ASOCIADAS.....	117
8.4.1 <i>Paper WoS</i> .....	117
8.4.2 <i>Posters en Conferencias</i> .....	117
<b>CAPÍTULO 9. GLOSARIO</b> .....	<b>119</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>121</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>134</b>

## Lista de Tablas

Tabla 4.1. Parámetros de adquisición de rfMRI en base de datos HCP-EP .....	51
Tabla 4.2. Parámetros de adquisición de dMRI en base de datos HCP-EP .....	51
Tabla 4.3. Abreviaciones de fascículos utilizados en atlas de fibras cortas .....	53
Tabla 4.4. Número y nombres de nodos en atlas AAL3 .....	54
Tabla 4.5. (Continuación) Número y nombres de nodos en atlas AAL3 .....	55
Tabla 4.6. (Continuación) Número y nombres de nodos en atlas AAL3 .....	56
Tabla 4.7. Métricas utilizadas en teoría de grafos .....	62
Tabla 4.8. Métricas utilizadas en teoría de grafos .....	63
Tabla 5.1. Parámetros para la obtención de la tractografía probabilística .....	68
Tabla 7.1: Porcentaje de fascículos que cumplieran criterios para análisis con t-test.....	82
Tabla 7.2: Listado de fascículos de fibras cortas significativas .....	83
Tabla 7.3: Listado de fascículos de fibras largas con $p < 0,05$ .....	83
Tabla 7.4: Resultados del modelo de clasificación utilizando SVM para las fibras largas.....	85
Tabla 7.5: Resultados del modelo de clasificación utilizando SVM para las fibras cortas.....	85
Tabla 7.6: (Continuación) Resultados del modelo SVM para las fibras cortas .....	86
Tabla 7.7: Resumen de los fascículos cortos con mayor valor de carga .....	87
Tabla 7.8: Listado de fascículos largos con los valores de carga absoluta .....	88
Tabla 7.9: Resultados de métricas junto con sus componentes principales correspondientes .....	88
Tabla 7.10: Resultados de aplicación de regresiones lineales en fibras largas .....	88
Tabla 7.11: Resultados de aplicación de regresiones en fibras largas .....	89
Tabla 7.12: Resultados del análisis mediante regresiones lineales aplicadas a las fibras cortas .....	89
Tabla 7.13: Porcentajes estadísticos luego del análisis de características al 10% .....	90
Tabla 7.14: Resultados del análisis el 15% de las conexiones más fuertes .....	90
Tabla 7.15: Porcentajes obtenidos luego de aplicar pruebas estadísticas en el 20% .....	91
Tabla 7.16: Último umbral analizado estadísticamente .....	91
Tabla 7.17: Métrica global significativa luego de aplicar corrección.....	91
Tabla 7.18: Listado de nodos significativos en métricas locales .....	92
Tabla 7.19: Resultados del modelo de clasificación utilizando SVM para los nodos .....	94
Tabla 7.20: Listado de nodos con los valores de carga absoluta más elevados .....	96
Tabla 7.21: Listado de nodos con los valores de carga absoluta más elevados .....	97
Tabla 7.22: Resultados de métricas locales junto con sus componentes principales .....	98
Tabla 7.23: Resultados de aplicación de regresiones lineales en nodos .....	98
Tabla 7.24: Resumen de resultados significativos de dMRI en fibras largas .....	99
Tabla 7.25: Resumen de resultados significativos de dMRI en fibras cortas .....	100
Tabla 7.26: Resumen de resultados significativos de fMRI .....	101
Tabla 7.27: (Continuación) Resumen de resultados significativos de fMRI .....	102
Tabla 7.28: Resumen comparación de resultados de literatura para conectividad estructural.....	105
Tabla 7.29: Resumen comparación de resultados de literatura para conectividad funcional .....	106
Tabla 7.30: Resumen comparación de resultados con literatura para conectividad funcional .....	107
Tabla A.1: Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas de fibras cortas .....	141
Tabla A.2: (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	142
Tabla A.3: (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	143
Tabla A.4: (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	144
Tabla A.5: (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	145
Tabla A.6: (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	146

Tabla A.7: (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	147
Tabla A.8: Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas en fibras largas .....	147
Tabla A.9: (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	148
Tabla A.10: Resumen comparación de las medidas en fibras cortas de AD, FA, MD, RD Y QA....	149
Tabla A.11: (Continuación) Resumen comparación de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA ...	150
Tabla A.12: (Continuación) Resumen comparación de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA ..	151
Tabla A.13: (Continuación) Resumen comparación de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA ...	152
Tabla A.14: Resumen comparación en fibras largas de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA ...	152
Tabla A.15: (Continuación) Resumen comparación de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA ..	153
Tabla A.16: Resumen métricas para fibras largas con “accuracy” > 70%. .....	153
Tabla A.17: (Continuación) Resumen métricas para fibras <i>largas</i> con “accuracy” > 70%. .....	154
Tabla A.18: Resumen métricas para fibras cortas con “accuracy” > 70%. .....	154
Tabla A.19: (Continuación) Resumen métricas para fibras <i>cortas</i> con “accuracy” > 70%. .....	155
Tabla A.20: Resumen comparación estadística de las medidas locales .....	156
Tabla A.21: (Continuación) Resumen comparación estadística de las medidas locales .....	157
Tabla A.22: (Continuación) Resumen comparación estadística de las medidas locales .....	158
Tabla A.23: (Continuación) Resumen comparación estadística de las medidas locales .....	159
Tabla A.24: (Continuación) Resumen comparación estadística de las medidas locales .....	160
Tabla A.25: Resumen comparación estadística de las medidas globales .....	161
Tabla A.26: Resumen métricas para nodos con “accuracy” superior al 70%. .....	161
Tabla A.27: (Continuación) Resumen métricas para <i>nodos</i> con “accuracy” superior al 70%. .....	162

## Lista de Figuras

Figura 2.1. La materia gris y la materia blanca en la corteza cerebral.....	18
Figura 2.2. La SWM es visible en los mapas QSM, R2* y R2 .....	19
Figura 2.3. Resonancia magnética por T1w .....	23
Figura 2.4. Resonancia magnética por T2w .....	25
Figura 2.5 Ejemplo de un análisis de conectividad funcional.....	25
Figura 2.6. Diagrama de flujo para la construcción de redes cerebrales .....	26
Figura 2.7. Procesos principales implicados en el análisis de dMRI .....	28
Figura 2.8. Ilustración sobre CSD .....	29
Figura 2.9. Representación de las medidas derivadas por el tensor de difusión .....	31
Figura 2.10. Resultado de la reconstrucción de GQI .....	31
Figura 2.11. Comparación de medidas FA y QA .....	32
Figura 2.12. Ejemplo de datos de tractografía .....	33
Figura 2.13. Vista coronal de cuatro generaciones de MNI .....	34
Figura 2.14. Pasos del preprocesamiento de datos funcionales del HCP.....	34
Figura 2.15. Pasos del preprocesamiento de datos de difusión del HCP .....	35
Figura 3.1. Relación de la microestructura de la sustancia blanca y los síntomas negativos .....	45
Figura 3.2. Diferencias en los límites de las parcelas .....	46
Figura 4.1. Atlas de fibras de SWM, los fascículos conectan partes de la misma región.....	52
Figura 4.2. Atlas de fibras de SWM, los fascículos conectan distintas regiones .....	52
Figura 4.3. Atlas HARDI de fibras de largas conocidas .....	53
Figura 4.4. Metodología utilizada en el procesamiento y análisis de datos de fMRI .....	64
Figura 4.5. Metodología utilizada en el procesamiento y análisis de archivos dMRI .....	65
Figura 5.1. Datos de tractografía probabilística de 3 millones de fibras .....	68
Figura 5.2. Diagrama de flujo para la segmentación de fibras .....	69
Figura 5.3. Ejemplo de mapas de intensidad de AD, FA, MD, RD Y QA .....	70
Figura 5.4. Ejemplos de sobreposición de fascículo segmentado sobre mapa de intensidad de FA..	70
Figura 5.5. Atlas AAL3 con 166 parcelas anatómicas.....	71
Figura 5.6. Ejemplo de series temporales extraídas de la señal BOLD .....	72
Figura 5.7. Distintas matrices de conectividad .....	73
Figura 6.1. Diagrama de flujo sobre implementación de SVM .....	78
Figura 6.2. Diagrama de flujo sobre aplicación de PCA .....	80
Figura 7.1. Fascículos largos significativos luego de aplicar corrección .....	84
Figura 7.2. Fascículos cortos significativos luego de aplicar corrección.....	84
Figura 7.3. Scree Plot para determinar la cantidad de PC a retener en FA .....	86
Figura 7.4. Scree Plot para determinar la cantidad de PC a retener en FA .....	87
Figura 7.5. Nodo significativo en “Local Efficiency” .....	93
Figura 7.6. Nodos significativos en “Node Degree” .....	93
Figura 7.7. Nodos significativos en “Betweenness Centrality” .....	93
Figura 7.8. Nodos significativos en “Eigenvector Centrality” .....	94
Figura 7.9. Scree Plot de “Eficiencia Local” .....	95
Figura 7.10. a) Resumen de todos los fascículos <b>largos significativos</b> .....	102
Figura 7.11. Continuación de resumen de todos los <b>resultados finales</b> .....	103
Figura A.1. Diagrama de flujo para obtener los fascículos segmentados en el espacio original ....	134
Figura A.2. Diagrama de flujo sobre la aplicación de pruebas estadísticas descriptivas .....	135
Figura A.3. Diagrama de flujo sobre aplicación de pruebas estadísticas inferenciales .....	136

Figura A.4. Diagrama de flujo sobre aplicación de pruebas estadísticas inferenciales. ....	137
Figura A.5. Representación de Scree Plot en fibras cortas .....	138
Figura A.6. Representación de Scree Plot en fibras largas .....	139
Figura A.7. Representación de Scree Plot en nodos .....	140

## Capítulo 1. Introducción

---

### 1.1 Introducción General

La psicosis es un trastorno mental que afecta la función cognitiva y puede desconectar a la persona de la realidad, manifestándose a través de delirios, alucinaciones y conductas incoherentes. Aunque su causa exacta es desconocida, puede ser un síntoma común de muchas enfermedades psiquiátricas, neurológicas y médicas como la esquizofrenia o el trastorno bipolar [1]. Con el paso de los años, las investigaciones ha avanzado en la comprensión de la psicosis, destacando la relevancia de la estructura de la materia blanca.

Las fibras largas de la materia blanca son responsables de conectar regiones cerebrales distantes, facilitando la integración de información entre distintas áreas del cerebro. Cambios en estas fibras podrían interrumpir la comunicación entre regiones claves, afectando procesos cognitivos de alto nivel y contribuyendo al desarrollo de síntomas como los delirios y las alucinaciones. Estas alteraciones en las conexiones son fundamentales para entender el impacto de la psicosis en el funcionamiento cerebral [2].

Por otro lado, las fibras cortas, que forman conexiones locales entre áreas cercanas, también juegan un papel crucial. Se ha sugerido que alteraciones en estas conexiones pueden estar vinculadas a los síntomas más desorganizados de la psicosis, como el pensamiento confuso y el comportamiento incoherente [3].

Según la clasificación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) [4], la psicosis se define de forma restrictiva teniendo que existir alucinaciones o delirios, aún sin conocer su naturaleza patológica. Además, reconocen que el “trastorno formal del pensamiento” es una característica que suele coexistir en los trastornos psicóticos y que este puede reemplazar a las alucinaciones y delirios cuando ocurre de forma simultánea con una conducta gravemente desorganizada, catatonia y/o síntomas negativos. Estos últimos hacen referencia de forma específica a la disminución o ausencia de aquellos síntomas y/o signos psíquicos normales, como la pérdida de motivación o de interés de las actividades diarias, el alejamiento de la vida social, dificultad para mostrar emociones y problemas para funcionar normalmente.

En las últimas décadas, la investigación sobre las causas de la psicosis ha experimentado un avance significativo, destacando la implicancia de factores genéticos, anomalías en la estructura

cerebral, factores ambientales, entre otros. Sin embargo, persisten desafíos en la comprensión y estudio de esta enfermedad, especialmente su relación con las fibras cortas de la materia blanca superficial. A pesar de su impacto en la salud mental y la calidad de vida, aún existen lagunas en nuestra comprensión de las causas de la psicosis, su correlación con regiones específicas del cerebro, así como en el desarrollo de métodos de diagnóstico y tratamiento efectivos.

A pesar de los importantes avances en el estudio de la psicosis temprana, aún existe una considerable brecha en la investigación relacionada con la integridad de las fibras de la materia blanca, en particular las superficiales, y su vínculo con los síntomas psicóticos. La mayor parte de los estudios hasta la fecha se han centrado en las fibras largas, que conectan regiones distantes del cerebro, dejando en segundo plano las fibras cortas. Estas últimas son esenciales para la conectividad local y la comunicación entre áreas corticales adyacentes, que han sido estudiadas en menor detalle debido a su gran variabilidad entre sujetos y poco conocimiento de la estructura. Esta ausencia es especialmente significativa, ya que las alteraciones en las fibras superficiales podrían estar estrechamente relacionadas con las disfunciones en redes corticales encargadas de procesos cognitivos y emocionales, cuya disrupción es un sello característico de la psicosis [5]. Además, la conectividad funcional entre regiones corticales y subcorticales, evaluada mediante datos de Resonancia Magnética Funcional (fMRI), ofrece una nueva perspectiva para comprender cómo las alteraciones estructurales y funcionales se vinculan en la psicosis.

En las últimas dos décadas, la investigación ha logrado notables avances, como mejoras en la adquisición de datos de Resonancia Magnética por Difusión (dMRI), así como el desarrollo de técnicas más confiables para modelar la materia blanca a nivel de vóxel y llevar a cabo reconstrucciones de los tractos de fibras cerebrales mediante la tractografía [6]. A través del procesamiento de datos de dMRI, se buscará obtener medidas de difusión para cada tracto de la materia blanca superficial de la base de datos "Human Connectome Project (HCP) for Early Psychosis" [7] y segmentar las fibras largas y cortas, para poder identificar posibles alteraciones y estudiar su relación con la conectividad funcional calculada a partir de teoría de grafos. Este enfoque espera superar las limitaciones de investigaciones previas, que no han explorado de manera suficiente el papel crucial de las fibras de la materia blanca en combinación con la conectividad funcional.

## 1.2 Hipótesis

Se plantea que, en pacientes con psicosis temprana, las fibras cortas de la materia blanca presentan más alteraciones significativas que las fibras largas, debido a su mayor número y su importancia en la conectividad local del cerebro. Se espera replicar y respaldar resultados que muestran una disminución en la conectividad funcional en pacientes con psicosis, y establecer su relación con las alteraciones de las fibras cortas de la materia blanca.

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo General

Analizar los tractos de la materia blanca utilizando medidas de difusión a partir de dMRI, junto con el estudio de la conectividad funcional entre las distintas regiones cerebrales obtenidas a partir de datos de fMRI en 130 sujetos del proyecto “Human Connectome Project for Early Psychosis” (HCP-EP), incluyendo 75 pacientes con psicosis temprana y 55 controles sanos. Este análisis tiene como objetivo principal estudiar alteraciones en la conectividad estructural y funcional en las conexiones del cerebro, evaluadas a través de medidas de difusión de fibras en la materia blanca y la correlación temporal entre regiones específicas, aplicando múltiples enfoques estadísticos y de aprendizaje automático para caracterizar patrones asociados a la psicosis temprana.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

- Analizar imágenes de Resonancia Magnética de Difusión de la base de datos “Human Connectome Project for Early Psychosis” con el fin de calcular las medidas de difusión de anisotropía fraccionaria (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD) en tractos de la materia blanca en fibras largas y cortas.
- Analizar imágenes de Resonancia Magnética Funcional de la base de datos para estudiar la conectividad funcional cerebral a través de la correlación temporal entre regiones específicas con el fin de detectar alteraciones en la comunicación entre redes que podrían indicar patrones característicos de la psicosis temprana.
- Realizar análisis de las medidas y correlaciones obtenidas para correlacionarlo con síntomas de psicosis y contrastar resultados con la literatura.

## **1.4 Alcances y Limitaciones**

Se trabajó con datos de la base de datos “Human Connectome Project for Early Psychosis” donde se utilizaron registros de Resonancia Magnética Funcionales y por Difusión de 75 sujetos en una etapa temprana de la enfermedad y 55 controles. Estos archivos fueron procesados mediante software FSL, FreeSurfer, BrainVisa/Anatomist, MRtrix3, además de códigos facilitados por el grupo de análisis de imágenes médicas de la Universidad de Concepción escritos en lenguaje de programación Python y C y ejecutados por el sistema operativo Ubuntu.

## Capítulo 2. Marco Teórico

---

### 2.1 Introducción

En este capítulo se encuentran conceptos y términos esenciales relacionados con el estudio de la materia blanca cerebral en el contexto de la psicosis, empleando técnicas de imágenes de resonancia magnética. La dMRI se enfoca en la orientación de estructuras anatómicas como las fibras de la materia blanca, mientras que la fMRI estudia las conexiones funcionales y activaciones cerebrales en tiempo real. Cuando se combinan ambas técnicas, se puede obtener una visión más completa e integral del cerebro, evaluando tanto la integridad estructural de las vías de comunicación neuronal como la conectividad funcional entre regiones. Este marco teórico entrega los conceptos necesarios para el entendimiento de las conexiones cerebrales y su posible relación con los síntomas de la psicosis.

### 2.2 Estructura del cerebro

El cerebro se encuentra dividido en dos hemisferios: izquierdo y derecho. A pesar de mantener una comunicación constante, cada uno de estos hemisferios asume roles distintos en la regulación de comportamientos. El hemisferio izquierdo desempeña un papel principal en funciones relacionadas con el lenguaje, la lógica y las matemáticas. Y a su vez, el hemisferio derecho se caracteriza por una mayor inclinación hacia la creatividad y su dominio en contextos artísticos, musicales y en la intuición [8].

#### 2.2.1 Materia Gris

La materia gris comprende la capa más externa del cerebro y los núcleos grises, como se muestra en la Figura 2.1. Su tonalidad característica se debe a la alta concentración de cuerpos celulares neuronales, lo que facilita funciones clave como el movimiento, la memoria, las emociones y otras funciones cognitivas complejas. Las diferentes áreas del cerebro son responsables de diversas funciones, y la materia gris juega un papel crucial en muchas de ellas [9].

#### 2.2.2 Materia Blanca

La materia blanca está formada por fibras nerviosas que son extensiones de las neuronas. Conforman aproximadamente la mitad del cerebro y representan un componente fundamental de las redes neuronales que respaldan las funciones neuroconductuales. Los tractos de sustancia blanca desempeñan un papel importante en la conectividad cerebral que posee la organización del

comportamiento humano. Junto con la sustancia gris, posibilita el amplio conjunto de capacidades cognitivas que caracterizan a los seres humanos [8].

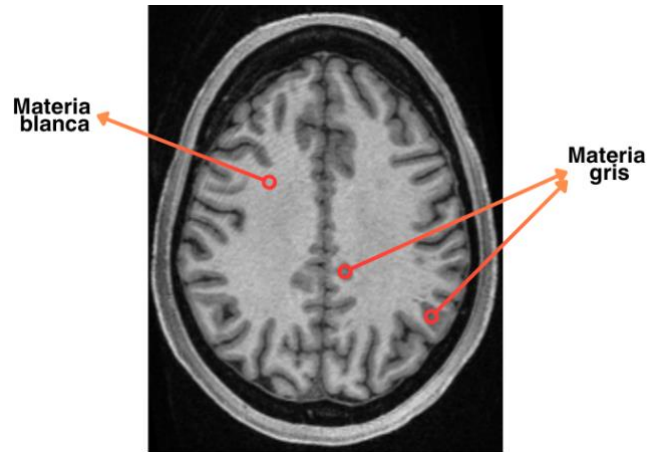


Figura 2.1. La materia gris y la materia blanca en la corteza cerebral.

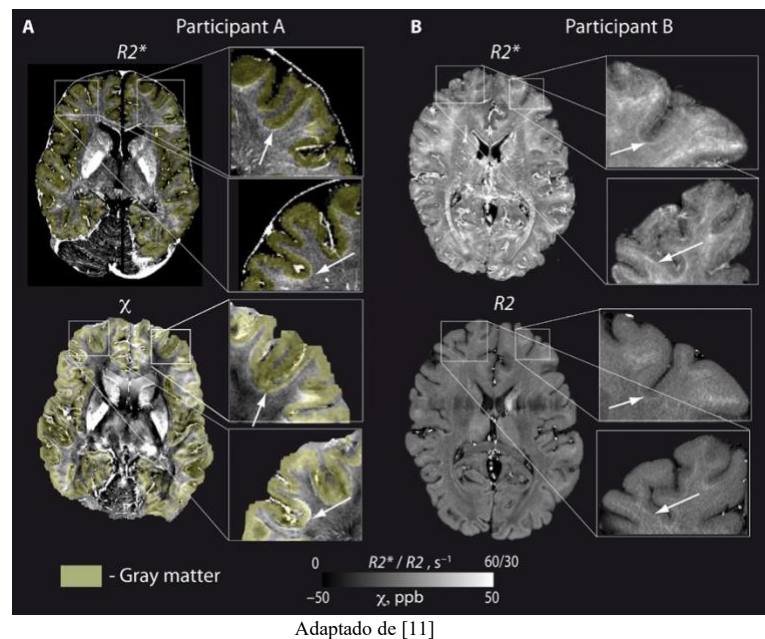
### 2.2.2.1 Materia blanca profunda

La materia blanca profunda consiste en fibras nerviosas presentes en las regiones más internas del cerebro, por debajo de la materia gris. En la materia blanca profunda, los axones mielinizados se encuentran altamente alineados y orientados, de tal forma que genera un gran contraste en las imágenes de resonancia magnética. Estas fibras son más largas, tienen un mayor diámetro y experimentan un proceso de mielinización temprana en comparación con la materia blanca superficial. Además, presentan una mayor cantidad de mielina que rodea el axón y una disposición menos compleja en términos de conexiones en los hemisferios [10]. Esta organización desempeña un papel fundamental en la conectividad cerebral y la transmisión eficiente de señales neuronales en el cerebro.

### 2.2.2.2 Materia blanca superficial

La materia blanca superficial (SWM), alberga la mayoría de las conexiones cortico-corticales de sustancia blanca en el cerebro humano, incluyendo las fibras de asociación cortas, a menudo denominados "fibras en U" debido a su apariencia morfológica. Estas conectan áreas cercanas de las circunvoluciones cerebrales ubicadas por debajo de la corteza. Estas fibras pueden representar entre el 57% y el 67% de todas las fibras presentes en la sustancia blanca [11], [12].

La convergencia de múltiples fuentes de evidencia señala que la estructura microscópica de los tractos de materia blanca se ve afectada en ciertos pacientes que han sido diagnosticados con esquizofrenia o trastorno bipolar, lo que demuestra su gran relevancia para la función cerebral. Sin embargo, a pesar de que se han realizado investigaciones sobre la SWM utilizando muestras de tejido cerebral post mortem de pacientes, ver Figura 2.2, se han llevado a cabo muy pocos estudios que empleen métodos in vivo [13].



**Figura 2.2.** La SWM es visible en los mapas QSM,  $R2^*$  y  $R2$  (mapas cuantitativos de susceptibilidad, tasa de relajación transversal efectiva y tasa de relajación transversal reforzada respectivamente) in vivo. (A) Los mapas  $R2^*$  y QSM de un participante representativo muestran una fina franja SWM (flechas blancas) justo debajo de la corteza con  $R2^*$  y susceptibilidad magnética elevados. (B) Los mapas  $R2^*$  y  $R2$  obtenidos en otro participante revelan  $R2^*$  y  $R2$  elevados en SWM.

## 2.3 Psicosis

La psicosis se define como un estado en el que la experiencia que el paciente presenta de la realidad, se encuentra alterada por delirios y/o alucinaciones. Los síntomas de la psicosis se identifican mediante evaluaciones clínicas, tanto informales como estructuradas, y, en la mayoría de los casos, pueden abordarse eficazmente con tratamientos específicos. Las revisiones sistemáticas demuestran que los antipsicóticos típicos (de primera generación) y los atípicos (de segunda generación) son similares en cuanto a sus efectos beneficiosos sobre la frecuencia y la gravedad de las alucinaciones y los delirios [1]. Se presenta en un amplio espectro de condiciones médicas y psiquiátricas, como la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, el abuso de sustancias, así como en condiciones

neurológicas y médicas. Plantea un desafío significativo para aquellos que la experimentan, afectando su calidad de vida y capacidad funcional.

Existe una gran cantidad de estudios realizados sobre trastornos psiquiátricos relacionados, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, en donde uno de sus síntomas corresponde a episodios psicóticos, así como investigaciones enfocadas en alteraciones en las fibras largas [5], [14]. Sin embargo, existen pocas investigaciones dedicadas específicamente a las fibras cortas, siendo esta una brecha que se espera abordar en este proyecto al estar centrado en la psicosis y su relación con estas fibras.

### **2.3.1 Alteraciones en fases tempranas de la psicosis**

En los últimos años, ha surgido un creciente interés en la detección temprana de la psicosis con el objetivo de prevenirla. En este contexto, se han desarrollado enfoques prometedores, que se manifiestan en la observación de síntomas positivos y en el criterio básico de "alteraciones cognitivas". Durante el primer episodio de psicosis, se ha observado una disminución generalizada de las materias gris y blanca en múltiples regiones cerebrales, incluyendo las frontales, temporales, insulares y parietales [15].

Existe evidencia que sugiere que ciertas anomalías estructurales, como el adelgazamiento de la corteza prefrontal, pueden preceder al inicio de la enfermedad psicótica y que los cambios madurativos tempranos en la sustancia blanca varían de forma específica para cada tracto [16].

### **2.3.2 Funciones cognitivas alteradas**

Las principales alteraciones neurocognitivas en la fase inicial de la esquizofrenia se relacionan principalmente con la memoria y la velocidad de procesamiento, y parecen estar vinculadas de manera más específica con el trastorno en comparación a otras capacidades cognitivas. Se ha evidenciado que estas alteraciones son una característica común en personas con un alto riesgo de desarrollar psicosis que eventualmente la padecen [17].

Ciertos hallazgos generan un desafío importante en el estudio de las relaciones entre las estructuras cerebrales y los síntomas psicóticos presentes. Dado que las alteraciones en la cognición, la sustancia gris, la sustancia blanca y la conectividad funcional no siguen una progresión uniforme a lo largo de las etapas de la enfermedad [18], resulta más complejo identificar patrones consistentes de relación entre cambios cerebrales y síntomas psicóticos en un grupo heterogéneo de pacientes. Por lo

tanto, para comprender completamente las bases neurobiológicas de la psicosis, es crucial considerar no solo las diferencias entre pacientes, sino también las variaciones dentro de cada individuo a medida que progresa la enfermedad.

### **2.3.3 Herramientas de evaluación de síntomas clínicos**

Los trastornos del espectro psicótico han sido reconocidos a nivel global como una de las afecciones más graves y debilitantes que puede experimentar el ser humano [19]. Los síntomas comprenden síntomas positivos, tales como alucinaciones y delirios, síntomas negativos, como la disminución de la expresión emocional y la motivación, y síntomas desorganizados, como la incoherencia en el habla y el comportamiento atípico. Estos síntomas suelen ir acompañados de alteraciones en el funcionamiento, la cognición y las habilidades motoras [20].

Una evaluación precisa de los síntomas que presente un sujeto resulta necesaria para dos propósitos fundamentales: en primer lugar, para determinar la justificación de la intervención y, en segundo lugar, para seleccionar las intervenciones apropiadas basadas en la evidencia entre las opciones disponibles [21].

#### **2.3.3.1 Escala de Síndrome Positivo y Negativo**

Basada en dos sistemas de clasificación psiquiátrica establecidos, la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [22] se creó como un instrumento para evaluar y proporcionar una representación equilibrada de los síntomas positivos y negativos de los pacientes con esquizofrenia, permitiendo calibrar su relación entre ellos y con la psicopatología global. Consta de cuatro escalas que miden los síntomas positivos y negativos, su diferencial y la gravedad general de la enfermedad.

El síndrome positivo se componen de la presencia y manifestación de síntomas que se superponen al estado mental, como delirios, alucinaciones y pensamiento desorganizado. Mientras que el síndrome negativo, se caracteriza por la ausencia o reducción de comportamientos normalmente presentes en la población general, como retraimiento social, disminución de la respuesta afectiva, falta de interés y escaso impulso social [23].

Las clasificaciones PANSS se basan en toda la información relativa a un periodo específico, normalmente la semana anterior. La información en la que se basan las clasificaciones procede de una entrevista clínica y de informes del personal de atención primaria o de familiares, esta última siendo clave para evaluar el deterioro social. Las valoraciones se obtienen a partir de una entrevista psiquiátrica de 30 a 40 minutos de duración que permite la observación directa de las funciones afectivas, motoras, cognitivas, perceptivas, atencionales, integradoras e interactivas [22].

### **2.3.3.2 Escala de Young para la Evaluación de la Manía**

La Escala de Young para la Evaluación de la Manía (Young Mania Rating Scale, YMRS) [24] es una escala de 11 ítems que se desarrolló como una clasificación clínica de los estados maníacos, como el estado de ánimo elevado y el aumento de la actividad motora.

Es la medida estandarizada más utilizada de los síntomas maníacos bipolares en los ensayos clínicos de manía aguda. Consiste en una entrevista con el paciente que dura aproximadamente entre 15 y 30 minutos. Un profesional califica las respuestas del paciente con una puntuación de gravedad que va de 0 (ausencia de síntomas) a 8 (desviación extrema).

En contextos de investigación, la YMRS sirve como herramienta fundamental para estudiar la eficacia de los tratamientos y el curso clínico de la manía en estudios psiquiátricos [24].

## **2.4 Resonancia Magnética**

La resonancia magnética (MRI) es una técnica no invasiva que ofrece una amplia gama de información sobre la anatomía, función y metabolismo del cerebro. Utiliza las propiedades magnéticas naturales del cuerpo mediante campos magnéticos y secuencias de pulsos diseñados para aprovechar los diferentes tiempos de relajación en distintos tejidos. Esto se traduce en la capacidad de obtener imágenes con notables contrastes de tejidos blandos, ver Figura 2.3, y la habilidad de capturar datos en diversas orientaciones y dimensiones [25].

La MRI se destaca por su sensibilidad para detectar enfermedades, a través de alteraciones en el contraste de las imágenes que identifican diferencias en las propiedades de los tejidos. Es importante señalar que la MRI no presenta riesgos biológicos conocidos, ya que no utiliza radiación ionizante, a diferencia de otras modalidades de imágenes que usan rayos X como la tomografía computarizada [26]. En su lugar, utiliza radiaciones de radiofrecuencia que son seguras para los tejidos.

Entre las secuencias de MRI más utilizadas para el examen del cerebro, se encuentran las ponderadas en T1 y T2. Estas secuencias tienen propiedades específicas que las hacen útiles en la evaluación de diferentes aspectos de la anatomía cerebral [26]. Por ejemplo, la secuencia T1w, en Figura 2.3, resalta estructuras con alto contenido de grasa, mientras que la secuencia T2w, ver Figura 2.4, es efectiva para detectar cambios patológicos en tejidos con una alta concentración de agua.

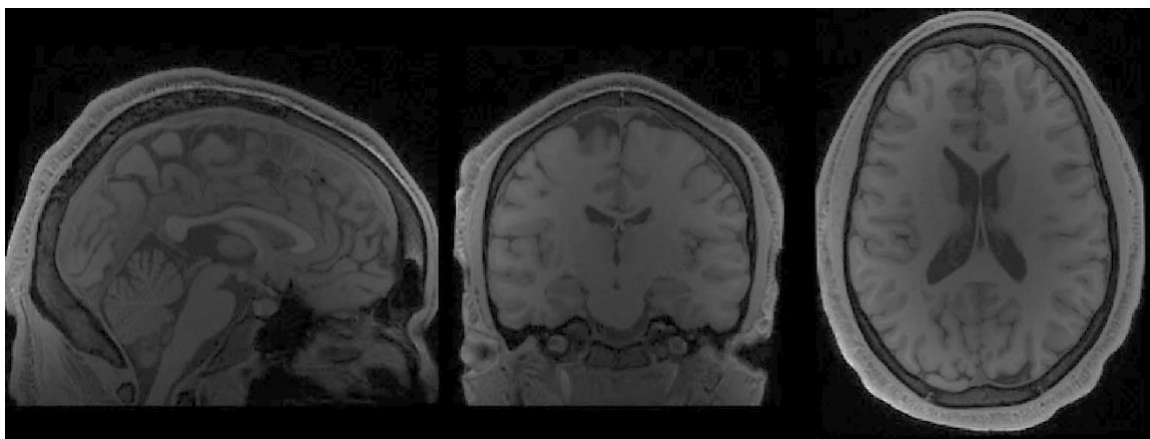


Figura 2.3. Resonancia magnética por T1w en vista sagital, coronal y transversal respectivamente.

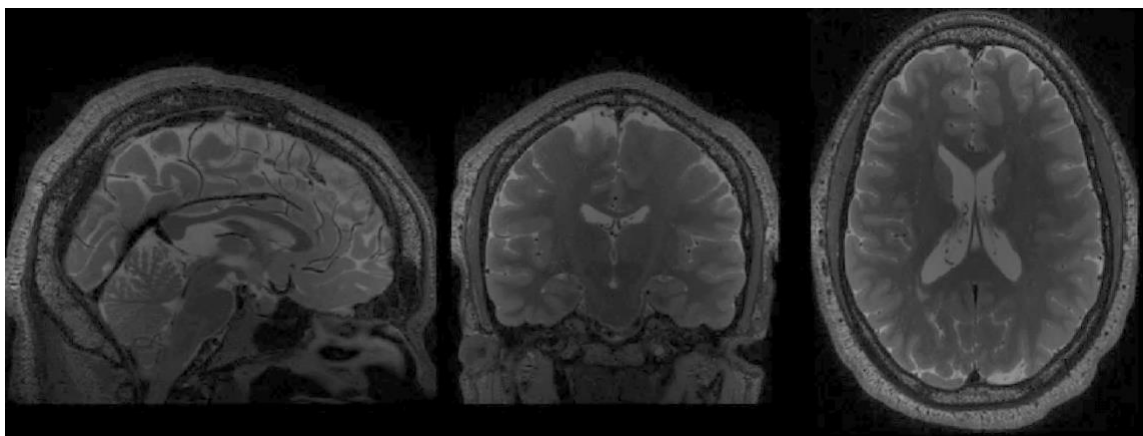


Figura 2.4. Resonancia magnética por T2w en vista sagital, coronal y transversal respectivamente.

### 2.4.1 Resonancia Magnética Funcional

La resonancia magnética funcional (fMRI) es un tipo de imagen por resonancia magnética que muestra la actividad en zonas específicas del cerebro. Registra el flujo sanguíneo en distintas partes del cerebro [27]. Esto permite identificar las zonas cerebrales que más se activan, debido a que utilizan más oxígeno y, por consiguiente, aparecen más brillantes en la fMRI [28].

Las mediciones de fMRI se realizan al efectuar una tarea específica o en estado de reposo (rfMRI) y se basan fundamentalmente en la adquisición de las señales dependientes del nivel de

oxígeno en la sangre (BOLD). Se sabe poco sobre los cambios en el funcionamiento cerebral tras un primer episodio de psicosis. Sin embargo, una revisión sistemática del año 2020 [29], identificó un patrón predominante de hipoactivación en varias áreas cerebrales en pacientes antes de iniciar el tratamiento con antipsicóticos. Al realizar un seguimiento posterior, ya bajo tratamiento, se observó que este patrón de hipoactivación se había reducido significativamente.

A pesar de estos hallazgos, aún persiste una brecha significativa en la investigación sobre cómo estos cambios en el funcionamiento cerebral, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, se relacionan con la integridad de las fibras de la materia blanca y su impacto en las redes de conectividad cerebral, debido a la limitada cantidad de estudios sobre el tema.

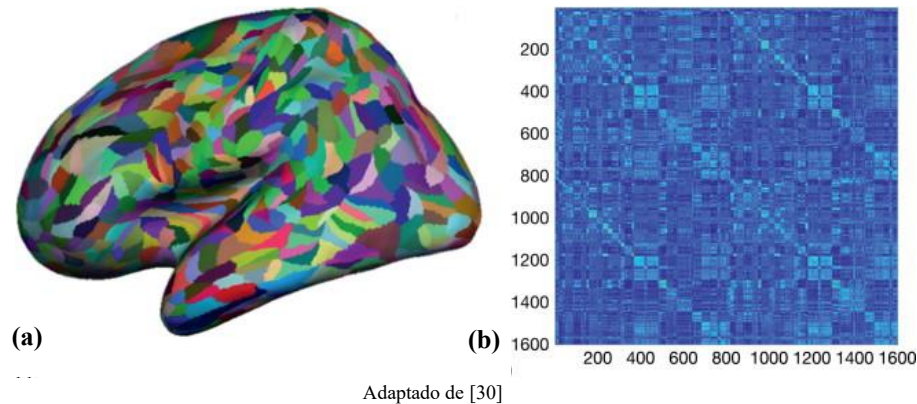
### **2.4.1.1 Conectividad Funcional**

La conectividad funcional (FC) se refiere a la relación temporal entre los patrones de activación neuronal de distintas regiones del cerebro que, aunque se encuentren separadas anatómicamente, pueden estar vinculadas funcionalmente. Se entiende que dos regiones presentan conectividad funcional cuando se observa una correlación estadística entre sus registros de actividad neuronal [30].

Las alteraciones relacionadas con la psicosis también se manifiestan en la conectividad funcional a partir de las fMRI, ver Figura 2.5. Anomalías en la FC se describen a menudo como hipoconectividad, hiperconectividad o desconectividad, las cuales también se han encontrado relacionadas con esta enfermedad [31], [32].

### **2.4.1.2 Teoría de Grafos**

La teoría de grafos tiene como objetivo representar visualmente conjuntos de datos abstractos mediante nodos o vértices, y las conexiones o relaciones entre estos nodos a través de aristas [33]. Formalmente, una red compleja puede representarse como un grafo mediante  $G(N, K)$ , siendo  $N$  el número de nodos y  $K$  el número de aristas del grafo  $G$  [34].



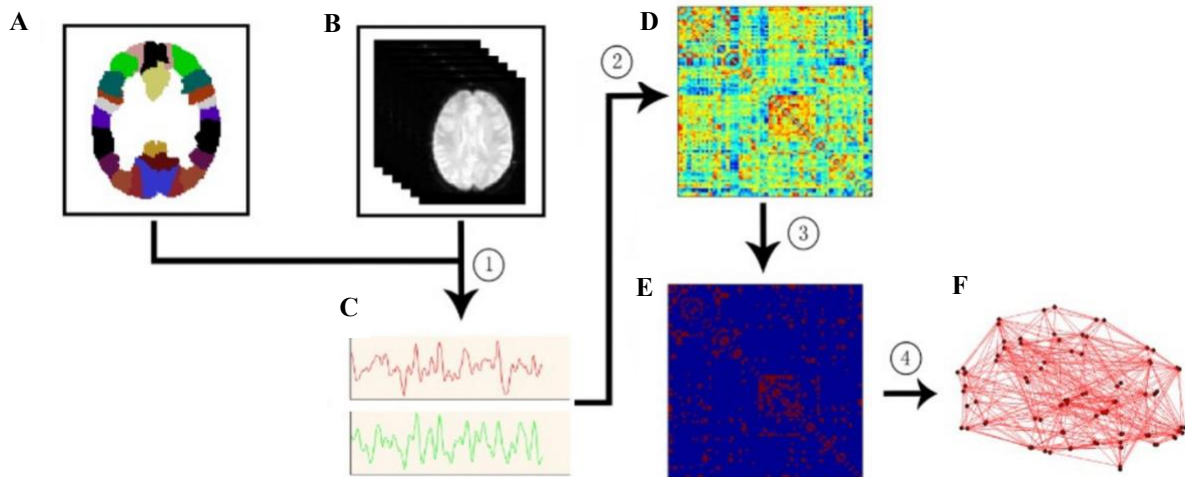
Adaptado de [30]

**Figura 2.5** Ejemplo de un análisis de conectividad funcional basado en redes y de tipo «conectoma» que abarca todo el cerebro (a). La conectividad funcional en estado de reposo se determinó correlacionando los 1600 nodos entre sí, lo que dio lugar a una matriz de conectividad completa para todo el cerebro (b).

Los enfoques que emplean la teoría de grafos permiten modelar el cerebro como una red compleja, representada mediante nodos y aristas, como se observa en la Figura 2.6. En esta representación, los nodos corresponden a elementos anatómicos, como regiones del cerebro, y las aristas reflejan las conexiones entre ellos, como la conectividad funcional. Una vez que la red ha sido modelada, se pueden aplicar distintas métricas derivadas de la teoría de grafos para analizar el mecanismo organizativo de dichas redes. A diferencia de otros métodos, los análisis de redes basados en grafos no sólo permiten visualizar el patrón general de conectividad entre las diversas regiones cerebrales, sino que también entregan una caracterización cuantitativa de su organización [34].

El análisis de redes utilizando la teoría de grafos proporciona información valiosa sobre la organización topológica de las redes cerebrales humanas, destacando propiedades como la arquitectura de mundo pequeño (“*small world*”), la organización modular y la presencia de nodos centralizados o altamente conectados. La característica de mundo pequeño se refiere a redes en las que la mayoría de los nodos no están directamente conectados entre sí, pero es posible acceder a cualquier nodo a través de un número reducido de pasos. Esta propiedad es especialmente útil para estudiar las complejas dinámicas del cerebro, ya que respalda la segregación e integración eficiente de la información en las redes cerebrales humanas [35].

Investigaciones recientes han mostrado que la topología de las redes cerebrales con estructura de mundo pequeño se ve afectada por distintas demandas cognitivas, el desarrollo del cerebro y diversos trastornos neurológicos y mentales, como la psicosis [36].



Adaptado de [34]

**Figura 2.6. Diagrama de flujo para la construcción de redes cerebrales funcionales en el cerebro humano mediante fMRI en reposo (rfMRI). (1) Extracción del curso temporal (C) a partir de datos de rfMRI (B) dentro de cada nodo (B) Las unidades anatómicas se obtienen según un atlas cerebral previo (A); (2) Cálculo de una matriz de correlación de conectividad funcional D) entre cualquier par de nodos; (3) Umbralización de la matriz de correlación en una matriz de conectividad binaria (E); (4) Visualización de esta como un gráfico (F).**

### 2.4.1.3 Correlación de Pearson

En el ámbito de la conectividad funcional, el análisis de correlación cruzada es el más común. Este se define midiendo la correlación entre las señales BOLD de dos regiones cerebrales distintas [35].

Existen diversas maneras de calcular la FC, pero el Coeficiente de Correlación de Pearson (PCC) es el enfoque más comúnmente utilizado. Este coeficiente se basa en la correlación lineal entre las señales de actividad neuronal; no obstante, su efectividad disminuye cuando se trata de analizar relaciones no lineales [37].

El PCC se define como la covarianza (*cov*) entre ambas señales a lo largo del tiempo, dividida por el producto de sus desviaciones estándar (*var*). De manera formal, la correlación de Pearson sin desfase (orden cero),  $\rho_{ij}$ , entre las señales de las regiones *i* y *j* se expresa como en la ecuación 2.4.1.

$$\rho_{ij} = \frac{cov_{ij}(t)}{\sqrt{var_i(t).var_j(t)}} \quad (2.4.1)$$

Es importante señalar que el valor del coeficiente se encuentra dentro del rango  $[-1, 1]$ , donde los valores positivos reflejan una correlación positiva, los valores negativos indican una correlación inversa o negativa y los valores cercanos a cero señalan que no hay una correlación en la actividad entre regiones [38].

### **2.4.2 Resonancia Magnética de Difusión**

La resonancia magnética por difusión, conocida como dMRI, es un tipo de imagen por resonancia magnética que se basa en el movimiento de las moléculas de agua en el tejido para crear contraste en la imagen. Es no invasiva y no requiere el uso de ningún agente de contraste externo.

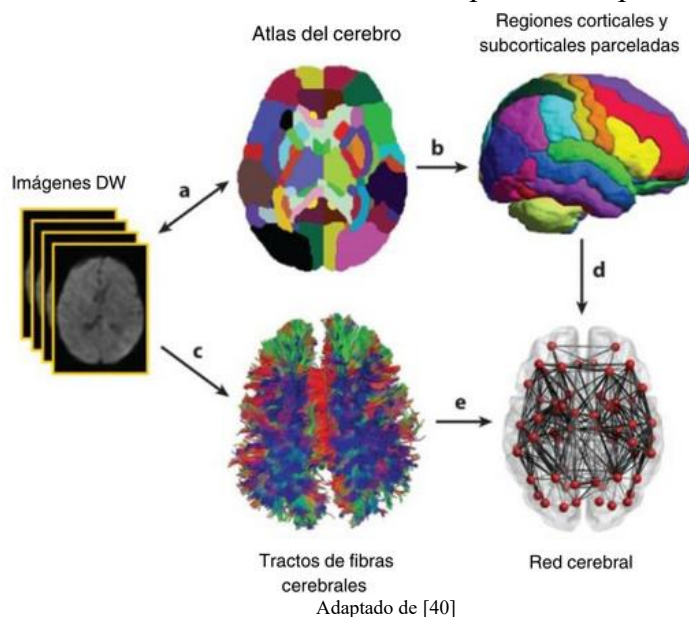
En términos simples, las moléculas de agua en los tejidos se difunden de forma distinta dependiendo del tipo, integridad y presencia de barreras a lo largo de estas, lo que proporciona la información para determinar su orientación y anisotropía [39]. La difusión en la materia blanca está menos restringida a lo largo del axón lo que resulta en ser más anisotrópica, mientras que en la sustancia gris resulta ser lo contrario [40].

En la mayoría de los estudios que utilizan dMRI, el objetivo principal es comparar métricas derivadas de las imágenes de tensor de difusión (DTI) o de otro modelo de difusión entre dos o más grupos o investigar posibles correlaciones entre estas métricas y medidas cognitivas relevantes [41]. Entre las métricas DTI más comunes en estos análisis están la difusividad media (MD), la difusividad axial (AD), la difusividad radial (RD) y la anisotropía fraccional (FA).

Estudios han revelado una serie de alteraciones difusas en la sustancia blanca, además de trastornos en la conectividad estructural, los cuales han sido vinculados con la presentación de síntomas clínicos y déficits cognitivos [42]. A pesar de que se han realizado numerosos estudios de imagen para investigar la sustancia blanca en relación con trastornos psicóticos específicos, como la esquizofrenia, la comunidad científica aún no ha logrado llegar a un acuerdo en cuanto a la ubicación espacial y la trayectoria temporal de estos cambios.

La dMRI representa un recurso único en cuanto a la reconstrucción tridimensional in vivo de las estructuras presentes en la materia blanca del cerebro, como se puede observar en la Figura 2.7. Este es un método no invasivo que permite medir la microestructura de la materia blanca [40].

Para ser capaces de optimizar el uso de la dMRI, se debe tener en cuenta aspectos como el protocolo de adquisición, control de calidad de los datos, algoritmo de reconstrucción, entre otras; además de decidir qué herramientas de software son las más pertinentes para cada etapa del análisis.



**Figura 2.7. Procesos principales implicados en el análisis de dMRI. (a) Las imágenes ponderadas por difusión (DW) de cada sujeto se alinean con las del atlas cerebral. (b) La parcelación de las regiones corticales y subcorticales (c) Los datos de tractografía del cerebro. (d) Nodos que representan regiones corticales y subcorticales. (e) Conexiones ponderadas (líneas negras) obtenidos utilizando la información del tracto.**

### 2.4.2.1 Tensor de difusión

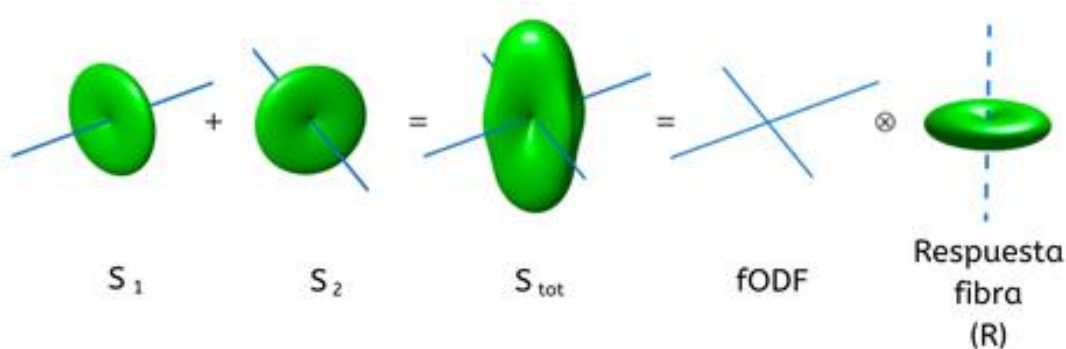
El tensor de difusión es una técnica no invasiva y cuantitativa que permite analizar la microestructura y organización del tejido mediante el seguimiento de los movimientos aleatorios de las moléculas de agua en el cerebro [43]. Además de generar métricas escalares de difusión, el modelo tensorial también proporciona información a nivel de vóxel sobre la orientación predominante del vector de difusión primario, que se asume como la dirección principal de las fibras en la sustancia blanca.

A partir de las técnicas de dMRI, se pueden calcular distintos parámetros relacionados con la difusión y anisotropía, donde se destacan para el tensor: la anisotropía fraccional, difusividad media, difusividad axial, y difusividad radial.

### 2.4.2.2 Deconvolución esférica restringida

La deconvolución esférica es un método de modelo de difusión capaz de entregar la función de distribución de orientación de las fibras (fODF) para cada vóxel cerebral [44]. Se basa en el principio de que la señal de difusión se da a partir de la convolución esférica de la respuesta de la función de la fibra con la fODF. La fODF deseada puede estimarse realizando la deconvolución esférica de la función de respuesta.

En el caso de la deconvolución esférica restringida (CSD) [45], se introduce una restricción para minimizar la aparición de valores negativos en la fODF reconstruida, como se ve en la Figura 2.8, disminuyendo la sensibilidad al ruido, lo que permite estimaciones más fiables y una mejor resolución angular.



Adaptado de [46]

**Figura 2.8. Ilustración sobre CSD de múltiples fibras dentro de un vóxel donde contribuyen a la sumatoria de señales ( $S_1, S_2$ ) a la señal de difusión total ( $S_{tot}$ ). Esto equivale a la convolución sobre la esfera de una fODF con una función de respuesta de la fibra.**

#### 2.4.2.2.1 Anisotropía Fraccional

Esta describe la selectividad direccional presente de la difusión aleatoria de moléculas de agua en los tejidos, como se puede apreciar en la Figura 2.11, donde los tractos de la materia blanca más mielinizados corresponden a valores más altos y cercanos a 1. La estructura presente en la vaina de mielina y en las membranas celulares axonales dificulta esta difusión de moléculas de agua en todas las direcciones excepto a lo largo de la fibra, lo que resulta en una difusión de agua altamente anisotrópica [47].

Una disminución de la FA se asocia con alteraciones en la integridad de las fibras y su magnitud en la materia blanca se ve afectada por diversos factores, incluyendo el diámetro y densidad de las fibras, la permeabilidad de la membrana, la mielinización y la organización/coherencia direccional de estos límites [39]. Por ello, hay que tener en cuenta la incapacidad que resulta el atribuir los cambios de difusión aparentes a una causa en particular, teniendo precaución al interpretar los datos.

#### **2.4.2.2.2 Difusividad Media**

La difusividad media es un parámetro promedio de los tres valores propios del tensor de difusión, que refleja la magnitud de la difusión de agua presente en un vóxel. Su valor se puede ver afectado por la densidad de obstrucciones físicas o la distribución de las moléculas de agua entre diferentes compartimentos celulares, que puede ser un indicador de daños microestructurales [48], [49]. Esta disminuye mientras el ángulo existente entre dos grupos de fibras va aumentando, lo que depende de ciertas propiedades microestructurales, configuracionales y posibles parámetros de adquisición.

#### **2.4.2.2.3 Difusividad Axial**

La difusividad axial mide la difusión de agua existente paralela a los axones, donde los valores aumentan en presencia de zonas con densidad o calibre axonal reducidos [50]. Procesos patológicos relacionados con enfermedades pueden generar alteraciones en la integridad axonal, como la pérdida de mielina [51].

#### **2.4.2.2.4 Difusividad Radial**

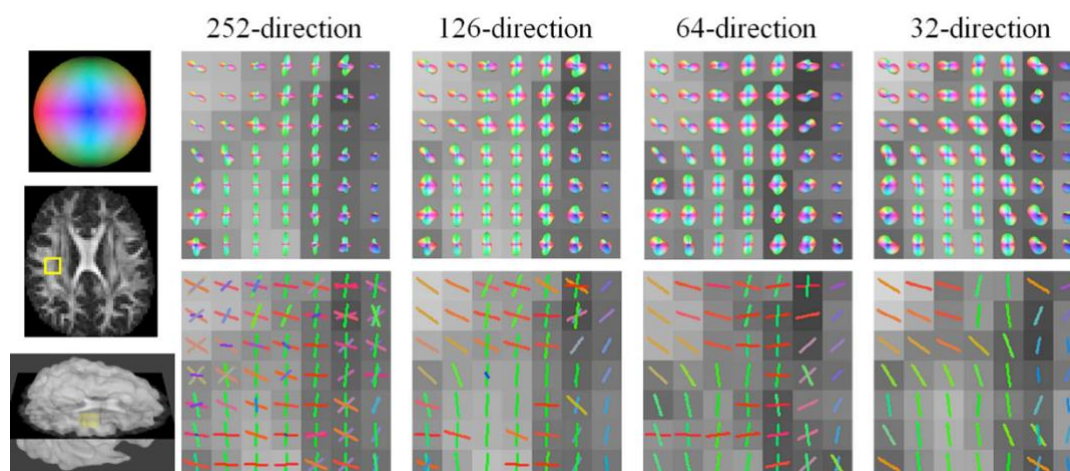
La difusividad radial corresponde a la media del segundo y tercer valor propio del tensor de difusión [50]. Permite examinar las características de las fibras al medir la difusión del agua que se encuentra de forma perpendicular a los axones, mostrando así posibles cambios existentes en la mielina [51]. Estos valores pueden verse afectados por la edad, estructura y organización de las fibras y además se ven aumentados con la pérdida de integridad de la mielina en condiciones patológicas crónicas, como la psicosis [52].



Figura 2.9. Representación de las medidas derivadas por el tensor de difusión. AD: Difusividad Axial, RD: Difusividad Radial y MD: Difusividad Media. Los valores propios  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  representan la magnitud de la difusión.

### 2.4.2.3 Generalized q-Sampling Imaging

El procedimiento de muestreo de Q generalizado (GQI, por sus siglas en inglés), se fundamenta en la correlación existente entre la transformada de Fourier de las señales de dMRI y el desplazamiento de difusión subyacente. A partir de este punto, se deriva una nueva relación para estimar la función de distribución de spin (SDF) directamente a partir de las señales mencionadas. Esta relación puede ser comparada a través de diferentes vóxeles. Este procedimiento ha evidenciado su eficacia en la implementación de esquemas de muestreo de rejilla o de Shell, ver Figura 2.9. Los resultados obtenidos demuestran que es posible obtener información direccional y cuantitativa sobre las fibras que se cruzan [53], [54].

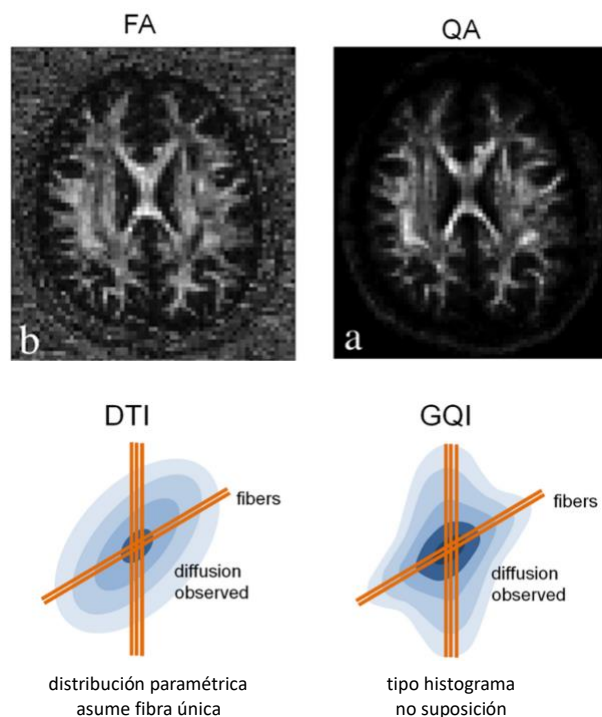


Adaptado de [53]

Figura 2.10. Resultado de la reconstrucción de GQI en esquemas de shell submuestreados (126 direcciones, 64 direcciones y 32 direcciones) y el resultado de los conjuntos de datos originales de 252 direcciones sin submuestreo para su comparación. La fila superior presenta los SDFs donde las fibras callosas y el fascículo longitudinal superior formar un cruce bidireccional. Las orientaciones resueltas de las fibras se presentan en la fila inferior.

### 2.4.2.3.1 Anisotropía Cuantitativa

La anisotropía cuantitativa (QA) se calcula a partir del modelo GQI. Es una medida de la anisotropía presente en un proceso de difusión en un tejido, ver Figura 2.12. Esta se define como la cantidad de spines isotropos que se difunden a lo largo de la orientación de la fibra [55] y su ausencia se asocia con la pérdida de densidad axonal [56]. Un estudio en fantoma ha demostrado que la QA es más resistente al efecto del agua libre y al volumen parcial de las fibras que se cruzan [55].



Adaptado de [57]

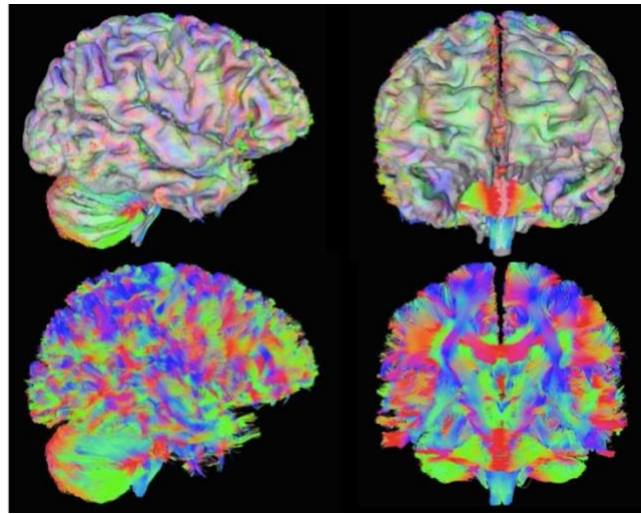
Figura 2.11. Comparación de medidas FA y QA obtenidas a partir de modelos DTI y GQI respectivamente.

### 2.4.3 Tractografía cerebral

La tractografía es la única herramienta que actualmente permite visualizar las trayectorias de la sustancia blanca in vivo y de forma no invasiva. Sin embargo, un problema que presenta es que los mismos elementos de la conectividad anatómica que se desconocen en el cerebro humano, son los que suponen un reto para esta herramienta [58]. Al igual que la disección ex vivo, la tractografía es capaz de ayudarnos a determinar la ubicación de la parte central de las fibras de sustancia blanca, ver Figura 2.10.

La tractografía, a través de la información direccional del modelo de difusión, infiere la conectividad estructural entre las distintas regiones cerebrales [59]. Esta técnica se mantiene

actualmente como el único enfoque no invasivo en vivo para explorar la conectividad estructural del cerebro.



Adaptado de [6]

**Figura 2.12.** Ejemplo de datos de tractografía utilizando datos de MRI de difusión de 3T. El color de las líneas indica la orientación local de las fibras (rojo: izquierda-derecha; verde: anterior-posterior; azul: inferior-superior). Arriba a la izquierda: vista lateral con superficie cortical; Abajo a la izquierda: vista lateral sin superficie cortical que revela las líneas de tractografía; Arriba a la derecha: vista frontal con superficie cortical; Abajo a la derecha: corte coronal a través del cuerpo calloso.

#### 2.4.4 Sistema de coordenadas del espacio normalizado

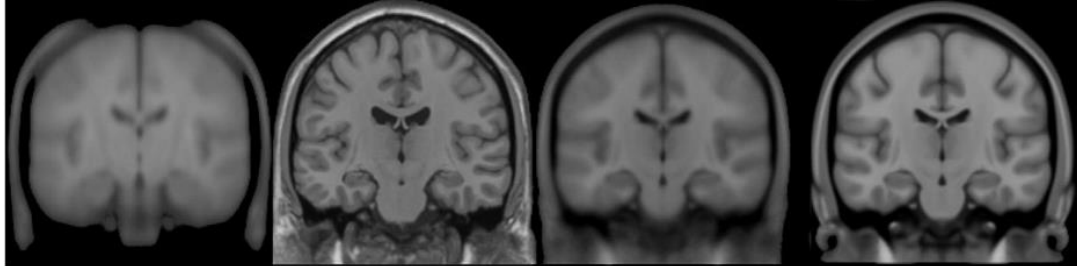
El concepto base de un sistema de coordenadas universal es el tener un marco estandarizado 3D para presentar y analizar las neuroimágenes. El normalizar los datos permite interpretar y comunicar de forma coherente las localizaciones espaciales, pudiendo generalizarse a una población mayor comparando resultados entre sí. Sin embargo, dependiendo del análisis puede presentar ciertos inconvenientes como reducción de la resolución espacial y posibles errores debido a la interpolación realizada [60].

Para el análisis de grupos de estudio, es crucial que cada vóxel se localice en la misma región cerebral para cada sujeto. Sabiendo que los cerebros individuales presentan variaciones en formas y características, también existen regularidades comunes entre cerebros no patológicos. Las transformaciones de coordenadas generalmente utilizadas para ajustar las imágenes a estas plantillas poseen distintos parámetros individuales como traslaciones (para la posición), rotaciones (para orientación) y escalamiento (para tamaño) [61]. La normalización busca alinear la anatomía de cada individuo a un espacio estandarizado definido por un modelo cerebral específico, como el cerebro de Talairach o del Instituto Neurológico de Montreal (MNI), por ejemplo.

### 2.4.4.1 Espacio MNI

En la última década, se ha adoptado ampliamente en esta área de estudio, una alternativa al "espacio de Talairach" [62], el denominado "espacio MNI" [63]. Para poder representar de mejor manera la neuroanatomía, se creó una plantilla cerebral promedio basada en las imágenes de resonancia magnética de varios cientos de sujetos. La primera de estas es conocida como MNI305 que fue creada en dos pasos. Primero, se obtuvo el cerebro promedio de 241 sujetos con un conjunto de puntos de referencia anatómicos al espacio de Talairach, donde fueron reorientados y escalados para hacerlos coincidir. Luego, crearon la plantilla MNI305 promediando las 305 MRI normales, que normalizaron con una matriz de transformación lineal.

Este proceso dio como resultado el atlas original MNI305 que ha definido subsecuentemente el espacio MNI. Este último espacio ha evolucionado a través de varias fases, como se puede observar en la Figura 2.13, donde en 1998 se creó el Atlas Colin27 con una definición mucho mayor, MN152 en 2001 que presentó mejor contraste y una mejor definición de la parte superior del cerebro y la parte inferior del cerebelo e ICBM 452 que tuvo una mejor relación señal-ruido como resultado de haber triplicado el número de sujetos [60].



Adaptado de [46]

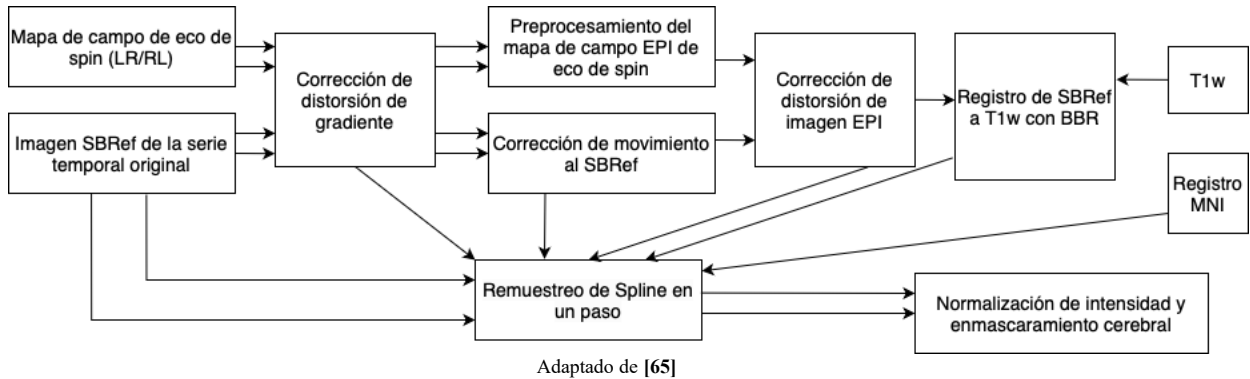
**Figura 2.13. Vista coronal de cuatro generaciones de MNI (ponderadas en T1): de izquierda a derecha (i) MNI305, (ii) Colin27, (iii) MNI152 lineal, (iv) MNI152 no lineal de 40ª generación.**

## 2.5 Preprocesamiento de las Imágenes de Resonancia Magnética

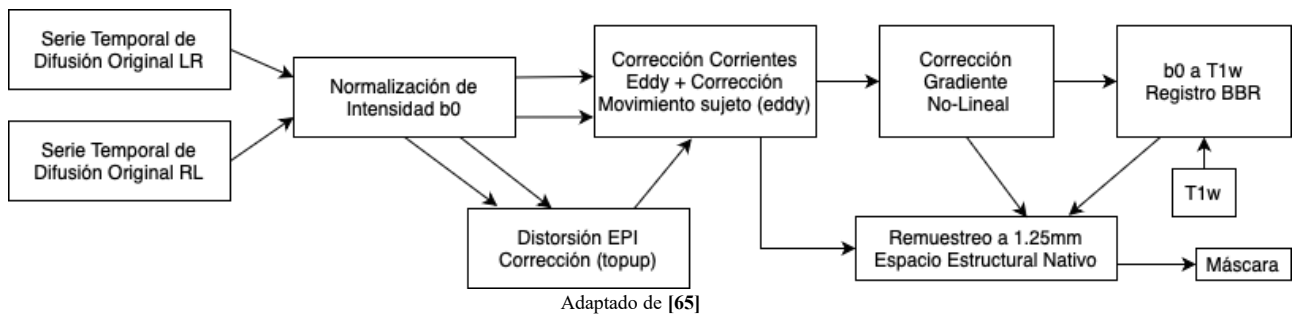
Los procesamientos de imágenes de MRI incluyen tanto procedimientos como distintos métodos empleados en los datos previo a su análisis. Esto es esencial para garantizar la calidad y consistencia al corregir artefactos relacionados con los datos obtenidos, y lograr obtener resultados precisos y confiables.

En muchos casos, el preprocesamiento se realiza mediante una técnica llamada "pipeline". Esta consiste en descomponer un proceso en una secuencia de distintas suboperaciones, las que se

ejecutan de forma eficiente en un módulo autónomo pudiéndose llevar a cabo de forma paralela para distintos sujetos [64]. Para este caso, se siguen los pipelines proporcionados por la misma base de datos para las fMRI y dMRI, como se observa en las Figuras 2.14 y 2.15 respectivamente.



**Figura 2.14. Pasos del preprocesamiento de datos funcionales del HCP. Todas las imágenes se someten a una corrección de la distorsión de gradiente. La corrección del movimiento se realiza en la imagen de referencia de banda única (SRef) para la corrección de distorsión EPI y se registra en la imagen T1w. Las imágenes EPI de eco de spin se utilizan para calcular las desviaciones del campo  $b_0$  causadas por la susceptibilidad. Todas las transformaciones, se concatenan y se aplican a la serie temporal fMRI original. Finalmente, esta serie temporal del espacio MNI se enmascara y su intensidad se normaliza a una media global 4D.**



**Figura 2.15. Pasos del preprocesamiento de datos de difusión del HCP. Tras la normalización de la intensidad  $b_0$ , se calculan las desviaciones del campo  $b_0$  inducidas por la susceptibilidad. Utilizan la herramienta “eddy” para modelar las distorsiones, las cuales se corrigen. La imagen  $b_0$  se registra con la imagen T1w utilizando BBR y los datos de difusión obtenidos con “eddy” se remuestrean a un espacio estructural nativo de 1.25mm y se enmascaran.**

## 2.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico es el proceso de recopilación y análisis de grandes volúmenes de datos con el fin de identificar tendencias y desarrollar perspectivas valiosas [66]. Utiliza herramientas estadísticas para encontrar patrones, tendencias y vínculos en los conjuntos de datos, con el fin de facilitar la toma de decisiones informadas [67]. Existen dos tipos principales de análisis estadístico que se utilizarán en este trabajo: descriptivo e inferencial.

### **2.6.1 Estadística descriptiva**

La estadística descriptiva resume la información de un conjunto de datos sin extraer conclusiones sobre su contenido [66]. Intenta describir la relación entre las variables de una muestra o población, ofreciendo un resumen de los datos en forma de media, varianza y desviación estándar [68].

Para esta investigación, se debe determinar supuestos como la distribución normal y la homogeneidad de la varianza. Debido a esto, se aplican pruebas de asimetría, de curtosis y de Shapiro-Wilk para el primer caso, y pruebas de Bartlett y Levene para el segundo.

### **2.6.2 Estadística inferencial**

La estadística inferencial se basa en una muestra aleatoria de datos extraída de una población, con el fin de describir y realizar inferencias sobre toda la población. Este enfoque es especialmente útil cuando no es posible examinar a cada individuo de la población completa [68].

Para analizar las medidas derivadas del tensor de difusión de cada fascículo, se aplicaron pruebas de t-test y de Mann-Whitney U.

### **2.6.3 Corrección por comparaciones múltiples**

La corrección por comparaciones múltiples es un ajuste estadístico necesario al realizar una gran cantidad de pruebas estadísticas de forma simultánea, debido a la posibilidad de obtener falsos positivos (error Tipo I). La inflación de la probabilidad de error de tipo I aumenta con el incremento del número de comparaciones. En otras palabras, si probamos simultáneamente 10.000 hipótesis verdaderas e independientes, se rechazarán incorrectamente 500 hipótesis y se declararán significativas con un umbral de 0,05. Para elegir la prueba adecuada, debemos mantener el equilibrio entre la potencia estadística y la tasa de error de tipo I. Si la prueba es demasiado conservadora, no es probable que se produzca el error. Sin embargo, al mismo tiempo, la prueba puede tener una fuerza insuficiente, lo que aumenta la probabilidad de que se produzca un error de falsos negativos. [69], [70].

#### **2.6.3.1 Ajuste de Bonferroni**

El método de ajuste de Bonferroni es uno de los métodos más utilizados para las comparaciones múltiples [71]. Se aplica como un análisis posterior en muchos procedimientos

estadísticos paramétricos y no paramétricos, como el análisis de covarianza (ANCOVA), los t-test, la prueba de Mann-Whitney U, entre otras [72].

Sin embargo, es bien sabido que el ajuste de Bonferroni es muy conservador, sobre todo cuando se comprueba simultáneamente un gran número de hipótesis o están muy correlacionadas [69]. Este método intenta controlar la tasa de error familiar (Family-Wise Error Rate), definida como la probabilidad de rechazar incorrectamente al menos una hipótesis nula con un criterio muy estricto. Reduce el umbral de significancia dividiéndolo directamente por la cantidad de pruebas realizadas, lo que puede llevar a una disminución innecesaria en la sensibilidad del análisis. Por lo tanto, este método no suele detectar diferencias reales cuando se analizan múltiples hipótesis de forma simultánea [70].

### 2.6.3.2 Ajuste de Benjamini-Hochberg

Otra alternativa es el ajuste de Benjamini-Hochberg, el que a diferencia de Bonferroni, trata de ajustar la tasa de descubrimiento falso (False Discovery Rate, FDR), que se define como la proporción esperada de hipótesis nulas rechazadas incorrectamente entre todos los rechazos. Esto permite la aparición de errores de tipo I en una proporción razonable teniendo en cuenta el número total de rechazos, lo que es útil cuando se analizan un gran número de hipótesis de forma simultánea siendo menos conservativa [69]. Sea el límite superior preestablecido de FDR (por ejemplo,  $q = 0,05$ ), el primer paso es calcular el índice. Si  $k$  existe, se rechaza la hipótesis de  $H_i (i = 1, \dots, k)$ . El método comienza comparando  $H(i)$  desde el valor  $p$  más grande al más pequeño ( $i = m, \dots, 1$ ), como se observa en la Ecuación 2.6.1.

$$k = \max \left\{ i : p_i \leq \frac{i}{m} q \right\} \quad (2.6.1)$$

### 2.6.4 Análisis de Componentes Principales

El Análisis de Componentes Principales (PCA) es una técnica estadística que transforma linealmente un conjunto de variables a un conjunto sustancialmente más pequeño de variables no correlacionadas que representan la mayor parte de la información de los datos originales [60]. Esto facilita la interpretación de datos, reduce el número de pruebas realizadas y controla la probabilidad de error por falsos positivos.

Para lograrlo, el PCA calcula nuevas variables llamadas *componentes principales* que se obtienen como combinaciones lineales de las variables originales. El primer componente principal debe tener la mayor varianza posible. El segundo se calcula con la condición de que sea ortogonal al primero y tenga la mayor inercia posible. Los demás componentes se calculan de la misma manera [74].

El número máximo de componentes principales corresponde al número de variables del conjunto de datos original. Y como consecuencia, es necesario poder decidir cuántos componentes utilizar.

#### **2.6.4.1 Scree Plot**

El Scree Plot [75] se basa en el supuesto de que la información relevante es mayor que el ruido aleatorio y que la magnitud de esta variación parece nivelarse de forma lineal con el número de componentes [74], [76]. Para esto, se genera un gráfico visualizando los valores propios de cada componente principal y se encuentra el punto donde la pendiente del gráfico pase de "empinada" a "plana". A partir de este análisis visual, se conservan sólo los componentes que están antes de esto.

#### **2.6.4.2 Varianza Acumulada Explicada**

La evaluación de la varianza acumulada explicada es un método que permite representar la proporción de la varianza del conjunto de datos que explica acumulativamente cada componente. Idealmente, se escoge el menor número de componentes principales que sean capaz de representar un gran porcentaje de la varianza. Conocer la calidad de los datos puede ayudar a evaluar el número de componentes a retener y que sea representativo con respecto a la muestra original [76].

#### **2.6.4.3 Criterio de Kaiser**

El criterio más común en PCA es el criterio de Guttman-Kaiser [77]. Se retienen los componentes principales asociados a valores propios derivados de una matriz de covarianza y cuya magnitud es mayor que la media. Si los datos están autoescalados, cada variable tiene una varianza de uno. Si todas las variables son ortogonales entre sí, entonces cada componente tendría un valor propio de uno. Por lo tanto, si un componente tiene un valor propio superior a uno, explica la variación de más de una variable [76], [78].

## 2.7 Machine Learning

El aprendizaje automático constituye una rama de la Inteligencia Artificial centrada en el diseño de métodos y técnicas que permiten a los sistemas computacionales aprender. Esto implica el desarrollo de algoritmos capaces de aprender de los datos y ejecutar tareas de manera automática [79]. Los métodos y las tareas de aprendizaje automático se dividen de forma general en tres categorías: aprendizaje supervisado, aprendizaje no supervisado y aprendizaje por refuerzo [80].

### 2.7.1 Máquina de Soporte Vectorial

La Máquina de Soporte Vectorial (Support Vector Machine, SVM) es un método de predicción empleado en clasificación y regresión que se basa en la teoría del aprendizaje supervisado para optimizar la precisión de las predicciones y prevenir el sobreajuste a los datos de manera automática [79]. Puede definirse como una herramienta de predicción en la que se busca un límite de decisión (hiperplano) que separa los conjuntos de datos, por lo que evita el sobreajuste adicional [80].

#### 2.7.1.1 Validación Cruzada

La validación cruzada puede emplearse para optimizar los hiperparámetros de modelos estadísticos y de aprendizaje automático, prevenir el sobreajuste, comparar distintos algoritmos y estimar el error de generalización de los modelos predictivos [81].

Divide los datos en dos segmentos: uno para entrenar el modelo y otro para validarlo. En la validación cruzada, los conjuntos de entrenamiento y validación deben cruzarse en rondas sucesivas para que cada punto de datos tenga una oportunidad de ser validado. La más común es la validación cruzada *k-fold*. Los datos se dividen en  $k$  partes de igual tamaño, se realizan  $k$  iteraciones de entrenamiento y validación, de forma que en cada iteración se reserva un segmento diferente de los datos para la validación, mientras que las partes restantes se utilizan para el aprendizaje [82].

#### 2.7.1.2 Métricas de Evaluación

Las métricas de evaluación miden el rendimiento de las técnicas de clasificación y discriminación para la clasificación binaria y de multiclase. Existen diferentes métricas que evalúan características del clasificador a partir de las variables de verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN). A continuación, se describen algunas de las más comunes.

- *Accuracy*: Se define como el porcentaje de predicciones correctas para los datos de prueba. Se calcula como la relación entre verdaderos positivos y verdaderos negativos y la suma del número total de predicciones, ver Ecuación (2.7.1).

$$A = \frac{(VP + VN)}{(TP + TN + FP + FN)} \quad (2.7.1)$$

- *Precision*: Indica la proporción de predicciones correctas al predecir verdaderos positivos. Se calcula a partir de la división entre los verdaderos positivos y la suma de verdaderos positivos y falsos positivos, ver Ecuación (2.7.2).

$$P = \frac{VP}{(VP + FP)} \quad (2.7.2)$$

- *Recall*: Mide la capacidad del modelo para predecir los verdaderos positivos de las categorías disponibles y la eficacia que tiene para hacerlo. Se calcula como el cociente entre verdaderos positivos y la suma de los verdaderos positivos y los falsos negativos, ver Ecuación (2.7.3).

$$R = \frac{VP}{(VP + FN)} \quad (2.7.3)$$

- *F1 Score*: Función de *precision* y *recall*, ver Ecuación (2.7.4). Se utiliza para medir la eficacia en conjuntos de datos desequilibrados.

$$F1\ Score = \frac{P * R}{(P + R)} \quad (2.7.4)$$

## 2.8 Discusión

En el estudio de la psicosis temprana, es crucial entender cómo se integran los aspectos de la conectividad funcional y la microestructura de la materia blanca en el cerebro. La conectividad funcional, medida a través de la fMRI, permite evaluar cómo las diferentes regiones del cerebro se comunican entre sí durante el estado de reposo.

Por otro lado, la dMRI se utiliza para analizar la materia blanca del cerebro, que es responsable de las conexiones estructurales que facilitan la comunicación entre distintas áreas. A través de métricas obtenidas a partir de datos de dMRI como la anisotropía cuantitativa (QA), la anisotropía fraccional (FA), la difusividad media (MD), la difusividad axial (AD) y la difusividad radial (RD), es posible

detectar alteraciones en su integridad. Este tipo de cambios en la microestructura, como la desmielinización o el daño axonal, son particularmente relevantes en pacientes con psicosis temprana, donde pueden observarse déficits en las conexiones estructurales subyacentes.

Al combinar las métricas de dMRI para distintos tractos de la WM con los datos de conectividad funcional obtenidos a partir de múltiples análisis estadísticos, se espera investigar cómo las alteraciones en la estructura de la materia blanca pueden correlacionarse con disfunciones en la red funcional del cerebro en pacientes con psicosis. Este enfoque permitiría identificar no solo la pérdida de conexiones estructurales, sino también cómo esta pérdida afecta la capacidad del cerebro para coordinar su actividad a nivel funcional.

Por lo tanto, estudiar la interacción entre estos dos aspectos no solo es importante para entender la patología existente de la psicosis temprana, sino también para explorar nuevos enfoques que consideren tanto los aspectos estructurales como los funcionales del cerebro humano.

## Capítulo 3. Estado del Arte

---

### 3.1 Introducción

En esta sección se detallan estudios e investigaciones hasta la fecha con enfoque en la materia blanca sobre la psicosis temprana. Se describen distintos métodos y resultados novedosos, al igual que sus limitaciones y la brecha aún existente en el área.

### 3.2 Estudios sobre la conectividad de las fibras en la psicosis

El estudio de la conectividad entre redes cerebrales ha permitido descubrir la arquitectura funcional y estructural del cerebro. Esto ha arrojado luz sobre trastornos psiquiátricos que pueden ser considerados como síndromes de “desconexión” [83], [84], debido a alteraciones en la integridad de las fibras que conectan la corteza y materia blanca subcortical que afectan a funciones cerebrales.

Múltiples trastornos y afecciones psiquiátricas se encuentran asociadas a una conectividad cerebral anormal, tales como esquizofrenia [59], trastorno bipolar [86], y el trastorno depresivo mayor [87]. Estos se han relacionado con la expresión de síntomas clínicos y déficits cognitivos, donde la disminución de la conectividad parieto-temporal se ha asociado con la gravedad de los síntomas positivos de los pacientes y el aumento de la conectividad fronto-parietal se ha asociado con los síntomas negativos [85]. También se ha encontrado que la disminución de la conectividad funcional local en las cortezas primarias podría implicar los déficits de procesamiento sensorial [88].

La ubicación y función de las fibras largas se detallan de forma extensiva en la literatura [89], siendo estas fundamentales para establecer conexiones a larga distancia en el cerebro. Sin embargo, sobre la funcionalidad de las fibras cortas, que conectan circunvoluciones adyacentes o cercanas, se tiene un conocimiento escaso.

Una revisión sistemática del año 2020, [29], analizó 11 estudios enfocados en pacientes tras su primer episodio de psicosis. Encontraron tanto hipoactivaciones como hiperactivaciones al inicio del estudio. Se observó hipoconectividad entre la red hipocampal izquierda y el lóbulo posterior bilateral del cerebelo cuando la región de interés (ROI) era la red hipocampal. También se identificó hipoconectividad entre el córtex prefrontal medial y el córtex prefrontal lateral cuando la ROI era el córtex prefrontal, y se observó una mayor activación del núcleo caudado izquierdo y del putamen en un enfoque ROI del estriado. Estas diferencias en la activación de las áreas cerebrales podrían

explicarse por las diferencias en los enfoques metodológicos empleados. De los estudios incluidos, cuatro emplearon exploraciones en estado de reposo, mientras que el resto utilizaron paradigmas específicos como inducción del estado de ánimo, discriminación de emociones, anticipación de recompensas, memoria de trabajo y control cognitivo. Además, se destacó que el tamaño muestral en estos estudios fue reducido, de aproximadamente 20 sujetos por grupo. Esta limitación, junto con una posible heterogeneidad en los fenotipos estudiados, podría introducir sesgos en los resultados.

Se han identificado patrones de conectividad alterados, en particular en la red de modo por defecto, la red ejecutiva central y la red de saliencia, tanto en trastornos afectivos como psicóticos, pero los patrones específicos de anomalías difieren según el diagnóstico [90]. Investigaciones sugieren que las propiedades dinámicas de la FC cambian en los trastornos depresivos y psicóticos, y al estudiarlo, se observaron alteraciones específicas en la comunicación cerebral en pacientes diagnosticados con depresión y psicosis. Esto muestra que la variabilidad individual a través de la gravedad positiva de los síntomas de psicosis está representada en la dinámica de la conectividad cerebral [91].

### **3.3 Fibras largas de la materia blanca en la psicosis**

Hasta la fecha, se han realizado numerosos estudios con el fin de comprender cuáles son las estructuras cerebrales de la materia blanca que se ven alteradas en la presencia de enfermedades mentales como la psicosis. Una investigación realizada con 112 sujetos del año 2018 [14] destaca que la forma en que la materia blanca se desarrolla y organiza en las primeras etapas de la esquizofrenia, está relacionada con el tiempo que ha durado la enfermedad. Notaron que los pensamientos desorganizados dependen de la maduración de los fascículos del cuerpo calloso, y concluyeron que las conexiones deficientes en la red cerebral pueden interrumpir los procesos de pensamiento coherente de una manera más inmediata.

En las etapas iniciales de la psicosis, existe una gran cantidad de síntomas relacionados con la corteza auditiva, siendo una de las áreas más afectadas durante la enfermedad. Por ello, en [84] se analizó el cerebro de 95 pacientes con psicosis temprana llegando a la conclusión que alteraciones en la materia blanca que conectan los lóbulos frontal, parietal y temporal procesan la expresión del síntoma de alucinaciones auditivas. Mientras que en [93], se encontró que el daño presente en fibras largas se asocia preferentemente con problemas en las habilidades ejecutivas y procesos cognitivos, al encontrarse más vulnerable frente a alteraciones de la materia blanca.

Durante el año 2024, se encontraron resultados similares a los obtenidos en investigaciones previas del área[94]. Los resultados demostraron la tendencia de la FA a adquirir valores menores, mientras que la RD experimenta un aumento. Esto sugiere una posible degeneración de la mielina, pero los tractos afectados son variados a través de los estudios. En [95] se mencionó una reducción de la FA en la materia blanca del lóbulo temporal izquierdo, pero de forma general, descubrimientos han implicado alteraciones en los lóbulos prefrontal y temporal, y las fibras que los conectan entre sí.

### **3.4 Fibras cortas de la materia blanca en la psicosis**

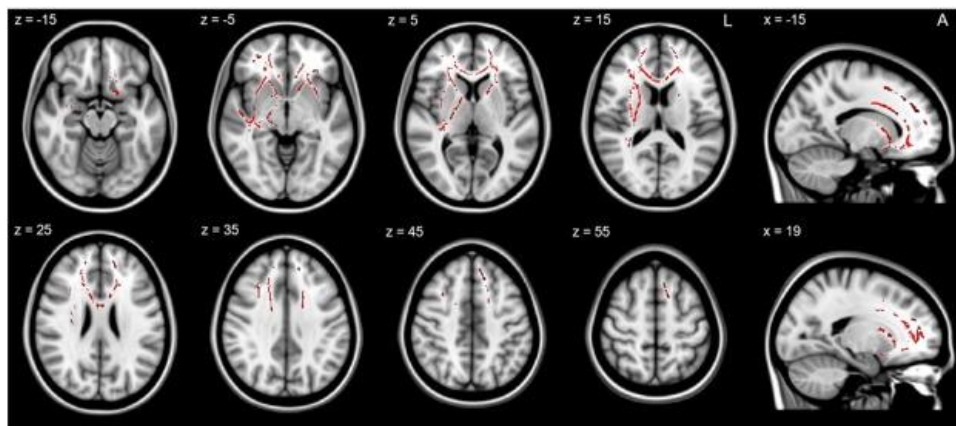
Resultados respaldan la teoría que la sustancia blanca se sigue deteriorando en las fases más crónicas de la enfermedad. Sin embargo, este deterioro parece estar localizado en las fibras corticales e interhemisféricas del cerebro.

En [93] se observó que síntomas relacionados con la semántica dependían de gran forma en posibles interrupciones de la materia blanca. Las alteraciones más extensas se han observado en fibras de maduración temprana, presentes entre la adolescencia y la edad adulta temprana, y coincide con el momento de mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia [96]. Se ha comprobado que estas irregularidades pueden ser atribuidas a dos elementos microestructurales: el espacio extracelular y la dirección de la difusión del agua en el tejido, ver Figura 3.1. La mayoría de las alteraciones observadas en las primeras etapas de la esquizofrenia se relacionan con un incremento en el espacio extracelular, mientras que la reducción de la FA se presenta en áreas específicas del lóbulo frontal [97].

En la mayoría de los estudios, las limitaciones incluyen: la falta de evaluación de la duración de la enfermedad, el tamaño de la muestra y la no consideración de factores de confusión. Además, cabe destacar las diferencias existentes entre los estudios actuales y lo presentado en este trabajo. Se realizaron análisis basados en fixeles de la materia blanca, junto con estudios de conectividad estructural y morfometría basada en vóxeles de la materia gris, en un total de 155 sujetos, de los cuales 68 eran controles sanos. Los resultados indicaron que los síntomas semánticos estaban principalmente asociados a alteraciones en las fibras cortas de la materia blanca, mientras que el deterioro de las fibras largas se identificó como el principal factor contribuyente a las disfunciones ejecutivas [93]. En otra investigación con 18 pacientes en su primer episodio psicótico y 20 controles sanos, eliminaron la contribución del agua libre en las dMRI y con los resultados calcularon mapas de FA y MD para cada vóxel utilizando 3Dslicer. Este estudio encontró que las anomalías en la etapa temprana de la esquizofrenia se explican principalmente por un aumento en el volumen extracelular y, dado que la

neuroinflamación y la degeneración axonal son dos patologías posibles en la sustancia blanca en la esquizofrenia, sugieren que el volumen extracelular excesivo es la patología predominante en las fases iniciales, en lugar de la degeneración axonal [97].

Todas estas metodologías difieren de lo planteado en este proyecto, lo que muestra la necesidad de investigar, a través de distintos enfoques, la relación entre la estructura cerebral y sus funciones en los trastornos neuropsiquiátricos, y cómo esto afecta en los síntomas clínicos y el rendimiento cognitivo/social.



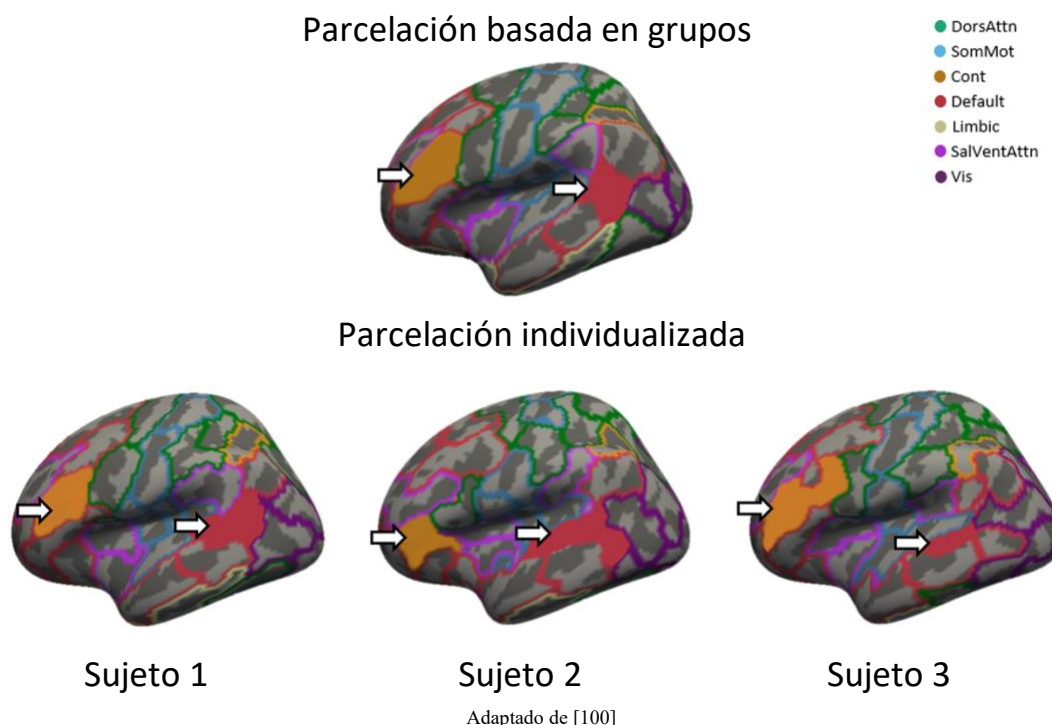
Adaptado de [98]

**Figura 3.1. Relación de la microestructura de la sustancia blanca y los síntomas negativos. Estos implican una reducción o ausencia de comportamientos/emociones que normalmente se presentan. Muestra la relación lineal negativa entre la gravedad de la dimensión de los síntomas negativos DSM-5 y los valores de FA dentro de las áreas indicadas en rojo.**

### 3.5 Investigaciones a partir de base de datos HCP-EP

Si bien la base de datos HCP for Early Psychosis se publicó por primera vez en 2020, se han realizado múltiples estudios e investigaciones a partir de esta base de datos hasta la fecha. En 2021, [99] exploraron las anomalías presentes en la conectividad funcional en 113 pacientes con psicosis en fase temprana junto con 52 controles sanos mediante datos de fMRI y un proceso automatizado llamado Neuromark, para capturar características de conectividad funcional. Esto llevó a encontrar alteraciones en la conectividad funcional estática en dominios subcorticales, sensoriales, cognitivo-control y cerebelosos en pacientes con psicosis.

En [100], exploraron las implicaciones de utilizar parcelaciones cerebrales grupales o individualizadas en el estudio de alteraciones del conectoma cerebral para 121 pacientes con psicosis temprana y 57 controles, ver Figura 3.2. Se llegó a la conclusión de que parcelaciones basadas en grupos podrían inflar las estimaciones de las diferencias presentes en psicosis y que el uso de parcelaciones individualizadas puede influir en los hallazgos de la desconexión cerebral en la psicosis.



Adaptado de [100]

**Figura 3.2. Diferencias en los límites de las parcelas entre la parcelación basada en grupos y la individualizada.**

La organización jerárquica de la función cortical en estos pacientes también fue estudiada. La investigación de [101] examinaron las alteraciones en la jerarquía de la función cortical en diferentes etapas de la psicosis, donde aplicaron mapas de difusión a dos conjuntos de datos independientes de imágenes de resonancia magnética funcional. El primer conjunto incluyó 114 pacientes con psicosis temprana y 48 controles, mientras que el segundo consistió en 50 pacientes con esquizofrenia establecida y 121 controles, pero no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con psicosis temprana y los controles. A partir de estos resultados se sugirió que las anomalías entre las áreas visuales y sensoriomotoras podrían surgir con la progresión de la enfermedad.

Una investigación del año 2023 se enfocó en los cambios de la materia gris a través de imágenes de resonancia magnética estructurales de 534 individuos de 4 cohortes, que abarcaban fases tempranas y tardías de la enfermedad psicótica. Estos incluían 59 pacientes con psicosis de primer

episodio sin antipsicóticos, 121 pacientes que recibían medicación en los 3 años siguientes al inicio de la psicosis, 136 pacientes con esquizofrenia establecida y 218 controles sanos [102]. Se encontró que las reducciones regionales del volumen de la materia gris se correlacionan con la microestructura de la sustancia blanca cercana, lo que sugiere una relación entre la conectividad cerebral y las diferencias del volumen de la materia gris.

A partir de datos de tractografía de 108 pacientes con psicosis no afectiva y 56 controles sanos, en [103] se analizaron las conexiones estructurales en las regiones frontoestriatales para sujetos con psicosis no afectiva. Los investigadores identificaron patrones divergentes en la conectividad de la región entre pacientes y controles, aunque reconocieron limitaciones en el diseño transversal del estudio y en posibles factores de confusión.

Un año después, en 2024, se examinaron alteraciones en la materia blanca de 121 pacientes con psicosis temprana (94 con psicosis no afectiva y 27 con psicosis afectiva) y 56 controles sanos mediante datos de dMRI y la anisotropía cuantitativa [104]. Sus hallazgos proporcionaron información sobre las conexiones neuronales en la psicosis temprana, identificando diferencias en los valores de la anisotropía cuantitativa en diversos tractos de la materia blanca entre pacientes y controles. Entre ellos destacan valores más elevados en el cuerpo caloso y más bajos en el cerebelo bilateral y el pedúnculo cerebeloso medio; lo que se traduce en una mayor y menor conectividad de la materia blanca del tracto respectivamente.

En conjunto, estas investigaciones ofrecen una gran perspectiva sobre los cambios y alteraciones en el funcionamiento del cerebro durante las primeras etapas de la psicosis a partir de la base de datos HCP-EP. Esto resalta la importancia de llevar a cabo estudios longitudinales para obtener una comprensión más profunda de esta enfermedad y con ello, tratarla de manera más efectiva.

### **3.6 Discusión**

Los estudios actuales han avanzado significativamente en la identificación de alteraciones estructurales y funcionales en pacientes con psicosis temprana. Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones se han centrado únicamente en fibras largas de materia blanca, como el cuerpo caloso y el cíngulo, debido a su papel en la conectividad global del cerebro y la comunicación entre hemisferios. Aunque estas fibras son importantes para la integración de redes a gran escala, se ha dado menos atención a las fibras cortas, a pesar de que constituyen la mayoría de las conexiones en la WM

y desempeñan un rol esencial en la conectividad local entre regiones cerebrales adyacentes. Esto se debe al posterior desarrollo de los métodos para estudiarlas.

Estudios señalan que el proceso de mielinización es lento y puede continuar hasta la tercera o cuarta década de vida [105], lo que puede ser un factor de susceptibilidad en los procesos neurodegenerativos y desconexiones funcionales que caracterizan la psicosis. En este contexto, las disrupciones en la conectividad local, observadas en estudios de conectividad funcional en pacientes, podrían estar directamente relacionadas con alteraciones estructurales en las fibras cortas. Sin embargo, al no ser explorada en profundidad, deja una brecha en la comprensión del papel específico de estas fibras en la psicosis temprana.

Una limitación frecuente en los estudios revisados, que podría afectar los resultados obtenidos, es la heterogeneidad tanto en las características demográficas y clínicas de los pacientes como en las bases de datos utilizadas. Por ejemplo, variables como el número de episodios de enfermedad, hospitalizaciones previas y la dosificación de medicamentos no siempre están disponibles en los estudios, limitando la capacidad de interpretar los hallazgos de manera integral. Estas limitaciones resaltan la necesidad de realizar más estudios que aborden estas inconsistencias y profundicen en cómo la conectividad cerebral se ve afectada en pacientes diagnosticados con psicosis.

En cuanto a la metodología, los estudios revisados han empleado técnicas de análisis de dMRI y fMRI para investigar alteraciones en la conectividad estructural y funcional en pacientes con psicosis. En el caso de dMRI, las métricas más utilizadas incluyen la anisotropía fraccionaria (FA), la difusividad axial (AD), la difusividad radial (RD), la difusividad media (MD), valores que se obtienen a partir del modelo de tensor de difusión, o bien, la anisotropía cuantitativa (QA) derivada del modelo GQI. Estas métricas permiten caracterizar la integridad de las fibras de materia blanca, donde la FA, por ejemplo, es útil para identificar la selectividad direccional presente en la difusión aleatoria de moléculas de agua, mientras que la AD mide la difusión de agua existente de forma paralela a los axones, la RD evalúa la difusión perpendicular a las fibras y la MD es el valor promedio en todas las direcciones. No obstante, estas métricas presentan limitaciones, ya que pueden verse afectadas por diversos cambios en las propiedades de los tejidos celulares. Además, estas medidas están restringidas en regiones donde la difusión no sigue un comportamiento gaussiano [106], lo que puede llevar a interpretaciones imprecisas.

Es por esta razón que últimamente se ha incorporado más la QA, que supera varias de las limitaciones del modelo de tensor de difusión. La anisotropía cuantitativa permite resolver de manera más precisa regiones con fibras en múltiples direcciones, ya que cuantifica la densidad direccional de difusión en cada orientación sin asumir un comportamiento gaussiano. Esta característica la hace especialmente útil para estudiar tractos más complejos o regiones con múltiples orientaciones axonales.

En cuanto al análisis de fMRI, la conectividad funcional se evalúa a través de correlaciones entre series temporales de regiones cerebrales, generando matrices de conectividad que describen las interacciones funcionales. Las métricas como la eficiencia global y local, el mundo pequeño y el grado de segregación permiten identificar patrones clave en las redes funcionales. Sin embargo, estas aproximaciones también presentan desafíos, como la influencia del ruido en las señales y la dependencia del valor del umbral de la matriz de correlación seleccionado para construir las redes funcionales, ya que actualmente, no existe un consenso claro en el área sobre cuál sería el valor óptimo de este umbral.

La literatura actual ha documentado de manera consistente la presencia de interrupciones en la conectividad tanto funcional como estructural en pacientes con psicosis. Sin embargo, muchos estudios han abordado estos enfoques por separado, utilizando metodologías diferentes y centrándose sólo en regiones específicas o en medidas globales, lo que dificulta la integración de resultados y limita la comprensión de la relación entre ambos niveles de conectividad.

Si bien algunos trabajos han señalado la alteración de las fibras largas en la psicosis, otros han reportado alteraciones en fascículos cortos relacionados con la integración local de la información. Asimismo, la relación entre las alteraciones estructurales de estos fascículos y las disfunciones funcionales observadas en redes cerebrales relevantes para los síntomas clínicos aún no ha sido completamente establecida.

Esta discrepancia ha motivado la necesidad de realizar análisis más exhaustivos y comparativos que consideren ambas clases de fibras en conjunto, además de regiones cerebrales para aplicar métricas específicas provenientes de dMRI y fMRI junto con métodos estadísticos robustos que permitan reducir la dimensionalidad de los datos y corregir por múltiples comparaciones. Se requiere un enfoque que integre medidas estructurales y funcionales que permita encontrar patrones

organizacionales globales y locales del cerebro, y que pueda asociarse con variables clínicas de interés.

Bajo este contexto, en el presente estudio se plantea que las fibras cortas de la materia blanca serán las más afectadas en pacientes con psicosis temprana, debido a su alta densidad y su relevancia en la conectividad local, dado que en algunas patologías, esta conectividad parece alterarse en etapas tempranas [107]. Este enfoque en la metodología busca aportar evidencia novedosa sobre cómo las alteraciones en tractos de la WM se relacionan con la conectividad funcional alterada en psicosis temprana, contribuyendo así a disminuir una brecha relevante en el estado del arte.

## Capítulo 4. Materiales y métodos

---

### 4.1 Introducción

Se describen los datos utilizados de la base de datos “HCP for Early Psychosis” junto con sus archivos correspondientes. Además, se describe de manera detallada la metodología que se propuso para la investigación.

### 4.2 Materiales

#### 4.2.1 Base de Datos

La Base de datos “Human Connectome Project for Early Psychosis” consta con datos de 303 sujetos entre 16 y 35 años, dentro de los cuales hay controles, pacientes con psicosis afectiva y pacientes con psicosis no afectiva. Los grupos de pacientes se encontraban dentro de un periodo de 5 años desde el primer síntoma psicótico [7].

Los archivos de la base de datos consisten en archivos tipo .nii.gz, .json, .bvec y .bval de 183 sujetos con datos sin procesar de dMRI, de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rfMRI), y de resonancia magnética estructural. Para este proyecto, se necesitan los archivos tanto de difusión como los funcionales, ambos obtenidos con un equipo Siemens MAGNETOM Prisma 3T con sus parámetros especificados en las Tablas 4.1 y 4.2 respectivamente.

<i>Parámetros</i>	<i>Valores</i>
Repetition Time (TR)	800 ms
Aceleración multibanda	8
Vóxeles	2 mm vóxeles isotrópicos, 420 cortes
Codificación de fase	Anterior-Posterior y Posterior-Anterior

Tabla 4.1. Parámetros de adquisición de rfMRI en base de datos HCP-EP [107].

<i>Parámetros</i>	<i>Valores</i>
Repetition Time (TR)	3230 ms
Echo Time (TE)	89.2 ms
Aceleración multibanda	4
Vóxeles	1.5 mm vóxeles isotrópicos
Codificación de fase	Anterior-Posterior y Posterior-Anterior
Número direcciones de difusión con b-values	6 direcciones con 0, 93 direcciones con 1500 y 92 direcciones con 3000 s/mm <sup>2</sup>

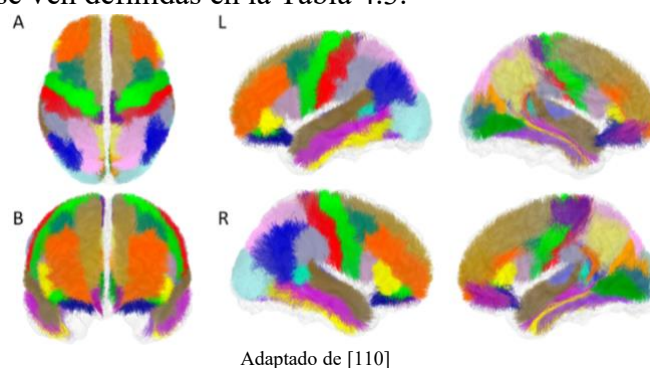
Tabla 4.2. Parámetros de adquisición de dMRI en base de datos HCP-EP [107].

## 4.2.2 Atlas de Referencia

### 4.2.2.1 Atlas de fibras cortas

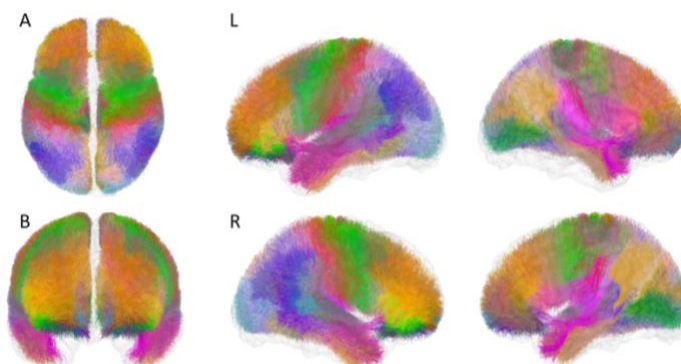
El atlas utilizado [108] para el análisis estructural fue calculado a partir de 100 sujetos de la base de datos HCP [109] usando tractografía probabilística. En [110] se evaluó la reproducibilidad de los fascículos obtenidos, segmentando un grupo adicional de sujetos de la base de datos HCP y otro grupo de la base de datos ARCHI; datos calculados con tractografía probabilística y determinística respectivamente.

Este atlas de fibras cortas de la materia blanca superficial en MNI está compuesto por 525 fascículos, donde 267 están en el hemisferio izquierdo y 258 en el derecho. De estos son 190 fascículos que hay comunes entre ambos hemisferios. Del total de fascículos, 141 corresponden a fascículos que conectan partes de una misma ROI basados en el atlas Desikan-Killiany [111] (Figura 4.1) y 384 a fascículos que conectan diferentes ROIs (Figura 4.2) [110]. Este atlas cuenta con más fascículos cortos que otros atlas anteriores y tiene una mayor cobertura del cerebro. Las abreviaciones utilizadas para referirse a cada fascículo se ven definidas en la Tabla 4.3.



Adaptado de [110]

**Figura 4.1.** Atlas de fibras de SWM, los fascículos conectan partes de la misma región [108]. A: Vista superior. B: Vista frontal. L: Vista del hemisferio izquierdo. D: Vista del hemisferio derecho.



Adaptado de [110]

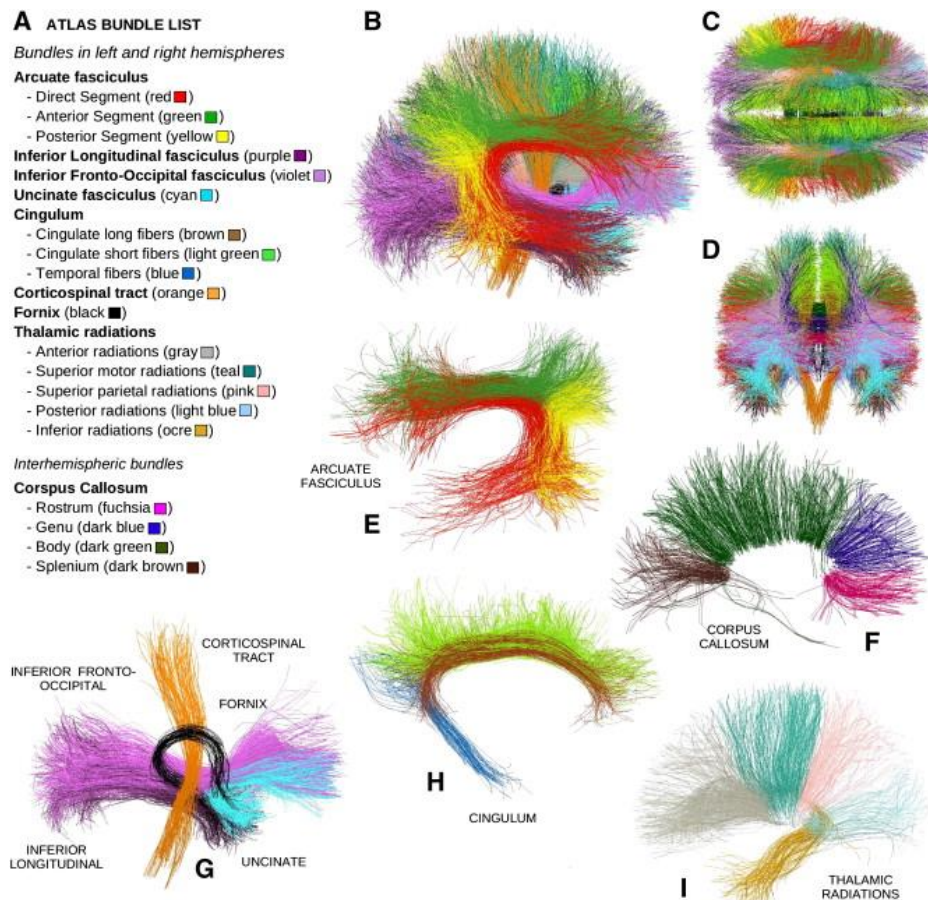
**Figura 4.2.** Atlas de fibras de SWM, los fascículos conectan distintas regiones [108]. A: Vista superior. B: Vista frontal. L: Vista del hemisferio izquierdo. D: Vista del hemisferio derecho.

Región	Siglas	Región	Siglas	Región	Siglas	Región	Siglas
Bankssts	B	Lateral Occipital	LO	Pars Triangularis	Tr	Superior Parietal	SP
Caudal Anterior Cingulate	CAC	Lateral Orbitofrontal	LOF	Pericalcarine	PeCa	Superior Temporal	ST
Caudal Middle Frontal	CMF	Lingual	Li	Postcentral	PoC	Supramarginal	SM
Cuneus	Cu	Medial Orbitofrontal	MOF	Posterior Cingulate	PoCi	Transverse Temporal	TT
Entorhinal	En	Middle Temporal	MT	Precentral	PrC	Insula	In
Fusiform	Fu	Parahippocampal	PH	Precuneus	PrCu	Frontalpole	FPol
Inferior Parietal	IP	Paracentral	PC	Rostral Anterior Cingulate	RAC	Temporalpole	TPol
Inferior Temporal	IT	Pars Opercularis	Op	Rostral Middle Frontal	RMF		
Isthmus Cingulate	IC	Pars Orbitalis	Or	Superior Frontal	SF		

Tabla 4.3. Abreviaciones de fascículos utilizados en atlas de fibras cortas [108]. Basadas en el atlas Desikan–Killiany [111].

#### 4.2.2.2 Atlas de fibras largas

El atlas, compuesto por 36 fascículos de sustancia blanca profunda conocidos, se creó a partir de una base de datos de 12 cerebros basados en la técnica de adquisición HARDI. Los fascículos que lo conforman para ambos hemisferios se pueden observar en la Figura 4.3 [112].



Adaptado de [112]

Figura 4.3. Atlas HARDI de fibras de largas conocidas. A: Una lista de los nombres y colores de los fascículos del atlas. B-D: Todos los fascículos [112].

### 4.2.2.3 Atlas de parcelación cortical

Para el análisis de la conectividad funcional se debió implementar una parcelación anatómica de las distintas regiones del cerebro. Es por esto que se escogió el atlas “Automated Anatomical Labeling 3” (AAL3) [113] para realizarla.

El AAL3 es la tercera versión del atlas de etiquetado anatómico automatizado, ampliamente utilizado en el análisis de conectividad cerebral y desarrollado para estudios de neuroimagen. Este se basó en la segmentación de un cerebro de alta resolución en el espacio MNI, lo que permite dividir el cerebro en distintas regiones anatómicas claramente definidas, para luego extraer las señales por nodo y construir las redes funcionales.

Este atlas corresponde a una extensión de las versiones anteriores. La primera versión (AAL) [114] fue desarrollada en el año 2002, mientras que la segunda (AAL2) [115] fue el año 2015 e introdujo una parcelación más detallada de la corteza orbitofrontal. Para el caso de esta tercera versión, se conserva la organización general anterior, pero añade nuevas regiones cerebrales que no se encontraban etiquetadas anteriormente, obteniendo un total de 166 regiones parceladas. Las regiones cerebrales de atlas se observan en las Tablas 4.4 - 4.6.

Nº	DESCRIPCIÓN ANATÓMICA	SIGLAS	Nº	DESCRIPCIÓN ANATÓMICA	SIGLAS
1,2	Precentral gyrus	PreCG	91, 92	Temporal pole: middle temporal gyrus	TPOmid
3, 4	Superior frontal gyrus, dorsolateral	SFG	93, 94	Inferior temporal gyrus	ITG
5, 6	Middle frontal gyrus	MFG	95, 96	Crus I of cerebellar hemisphere	CERCRU1
7, 8	Inferior frontal gyrus, opercular part	IFGoperc	97, 98	Crus II of cerebellar hemisphere	CERCRU2
9, 10	Inferior frontal gyrus, triangular part	IFGtriang	99, 100	Lobule III of cerebellar hemisphere	CER3
11, 12	IFG pars orbitalis,	IFGorb	101, 102	Lobule IV, V of cerebellar hemisphere	CER4_5
13, 14	Rolandic operculum	ROL	103, 104	Lobule VI of cerebellar hemisphere	CER6
15, 16	Supplementary motor area	SMA	105, 106	Lobule VIIIB of cerebellar hemisphere	CER7b
17, 18	Olfactory cortex	OLF	107, 108	Lobule VIII of cerebellar hemisphere	CER8
19, 20	Superior frontal gyrus, medial	SFGmedial	109, 110	Lobule IX of cerebellar hemisphere	CER9
21, 22	Superior frontal gyrus, medial orbital	PFCventmed	111, 112	Lobule X of cerebellar hemisphere	CER10

**Tabla 4.4. Número y nombres de nodos en atlas AAL3 junto con abreviaciones de las regiones [113].**

Nº	DESCRIPCIÓN ANATÓMICA	SIGLAS	Nº	DESCRIPCIÓN ANATÓMICA	SIGLAS
23, 24	Gyrus rectus	REC	113	Lobule I, II of vermis	VER1_2
25, 26	Medial orbital gyrus	OFCmed	114	Lobule III of vermis	VER3
27, 28	Anterior orbital gyrus	OFCant	115	Lobule IV, V of vermis	VER4_5
29, 30	Posterior orbital gyrus	OFCpost	116	Lobule VI of vermis	VER6
31, 32	Lateral orbital gyrus	OFClat	117	Lobule VII of vermis	VER7
33, 34	Insula	INS	118	Lobule VIII of vermis	VER8
35, 36	Anterior cingulate & paracingulate gyri	ACC	119	Lobule IX of vermis	VER9
37, 38	Middle cingulate & paracingulate gyri	MCC	120	Lobule X of vermis	VER10
39, 40	Posterior cingulate gyrus	PCC	121, 122	Thalamus, Anteroventral Nucleus	tAV
41, 42	Hippocampus	HIP	123, 124	Lateral posterior	tLP
43, 44	Parahippocampal gyrus	PHG	125, 126	Ventral anterior	tVA
45, 46	Amygdala	AMYG	127, 128	Ventral lateral	tVL
47, 48	Calcarine fissure and surrounding cortex	CAL	129, 130	Ventral posterolateral	tVPL
49, 50	Cuneus	CUN	131, 132	Intralaminar	tIL
51, 52	Lingual gyrus	LING	133, 134	Reuniens	tRe
53, 54	Superior occipital gyrus	SOG	135, 136	Mediodorsal medial magnocellular	tMDm
55, 56	Middle occipital gyrus	MOG	137, 138	Mediodorsal lateral parvocellular	tMDl
57, 58	Inferior occipital gyrus	IOG	139, 140	Lateral geniculate	tLGN
59, 60	Fusiform gyrus	FFG	141, 142	Medial Geniculate	tMGN
61, 62	Postcentral gyrus	PoCG	143, 144	Pulvinar anterior	tPuA
63, 64	Superior parietal gyrus	SPG	145, 146	Pulvinar medial	tPuM
65, 66	Inferior parietal gyrus	IPG	147, 148	Pulvinar lateral	tPuL
67, 68	SupraMarginal gyrus	SMG	149, 150	Pulvinar inferior	tPuI
69, 70	Angular gyrus	ANG	151, 152	Anterior cingulate cortex, subgenual	ACCsub
71, 72	Precuneus	PCUN	153, 154	Anterior cingulate cortex, pregenual	ACCpre
73, 74	Paracentral lobule	PCL	155, 156	Anterior cingulate cortex, supracallosal	ACCsup
75, 76	Caudate nucleus	CAU	157, 158	Nucleus accumbens	Nacc
77, 78	Lenticular nucleus, Putamen	PUT	159, 160	Ventral tegmental area	VTA
79, 80	Lenticular nucleus, Pallidum	PAL	161, 162	Substantia nigra, pars compacta	SNpc
81, 82	Thalamus	THA	163, 164	Substantia nigra, pars reticulata	SNpr
83, 84	Heschl's gyrus	HES	165, 166	Red nucleus	RedN

**Tabla 4.5. (Continuación) Número y nombres de nodos en atlas AAL3 junto con abreviaciones de las regiones [113].**

N°	DESCRIPCIÓN ANATÓMICA	SIGLAS	N°	DESCRIPCIÓN ANATÓMICA	SIGLAS
85, 86	Superior temporal gyrus	STG	167, 168	Locus coeruleus	LC
87, 88	Temporal pole: superior temporal gyrus	TPOsup	169	Raphe nucleus, dorsal	RapheD
89, 90	Middle temporal gyrus	MTG	170	Raphe nucleus, median	RapheM

**Tabla 4.6. (Continuación) Número y nombres de nodos en atlas AAL3 junto con abreviaciones de las regiones [113].**

### 4.2.3 Software para procesamiento de archivos

El preprocesamiento de imágenes necesita el empleo de herramientas especializadas para poder modificar, analizar y preparar los datos obtenidos mediante técnicas de resonancia magnética, en este caso, de difusión y funcional. Los software escogidos permiten la corrección de distorsiones, la normalización espacial, la segmentación, entre otros. A continuación, se mencionarán algunas de las herramientas seleccionadas para llevar a cabo este proceso.

#### 4.2.3.1 FSL

Es una biblioteca de herramientas para el análisis de datos de imágenes cerebrales fMRI, MRI y dMRI. La mayoría de las herramientas pueden ejecutarse tanto desde la línea de comandos como mediante interfaces gráficas de usuario (GUI). Para este proyecto se destacan hasta el momento: “eddy”, “topup” y FSLeys.

#### 4.2.3.2 FreeSurfer

Es un paquete de software para el análisis y la visualización de datos de neuroimagen estructural y funcional, ya sean de naturaleza transversal o longitudinal. Es el software de análisis de MRI estructural elegido para el preprocesamiento de imágenes estructurales de HCP [116].

#### 4.2.3.3 MRtrix3

MRtrix3 es un software que proporciona distintas herramientas para realizar varios tipos de análisis de dMRI, desde tractografía hasta análisis a nivel de grupo. Entre sus características se incluyen la estimación de las distribuciones de orientación de las fibras mediante deconvolución esférica restringida, un algoritmo de líneas de flujo probabilísticas para la tractografía de fibras de la sustancia blanca, análisis basado en fíxel de la densidad aparente de las fibras y la sección transversal

de las fibras, el análisis cuantitativo de la conectividad estructural y el registro espacial no lineal de imágenes de distribución de orientación de las fibras [117].

#### **4.2.3.4 DSI Studio**

DSI Studio [55] es una herramienta de software especializada en el análisis de imágenes por resonancia magnética de difusión (dMRI), ampliamente utilizada en neurociencia tanto en contextos clínicos como de investigación. Está diseñada para estudiar la estructura de la materia blanca cerebral mediante diversas técnicas de reconstrucción, como la imagen por tensor de difusión (DTI), el muestreo  $q$  generalizado (GQI), la reconstrucción difeomórfica del espacio  $q$  (QSDR), entre otras.

Una de sus principales funcionalidades es la tractografía, que permite visualizar, cuantificar y analizar las conexiones cerebrales a través del rastreo de fibras y permite investigar la relación entre la conectividad estructural del cerebro y distintos trastornos psiquiátricos. El software ofrece herramientas que permiten definir regiones de interés (ROI) y rastrear las trayectorias que conectan estas regiones, facilitando el estudio de la organización estructural cerebral. Además, incluye opciones avanzadas de visualización en 3D y herramientas interactivas para el análisis detallado de los datos [55].

#### **4.2.3.5 BrainVisa**

BrainVisa [118] es un conjunto de herramientas que, en lugar de ser un único programa, se enfoca en organizar software y datos heterogéneos, proporcionando una interfaz gráfica general común para los usuarios. Incluye una variedad de opciones, tales como clasificación de materia gris/blanca para morfometría basada en vóxeles, visualización de mallados de la superficie cortical de cada hemisferio, mallados esféricos de la superficie de materia blanca de cada hemisferio, grafos de los pliegues corticales y un etiquetado de estos según una nomenclatura de los principales surcos [119]. Para este proyecto se destaca Anatomist, que permite visualizar imágenes médicas y examinar su información.

#### **4.2.3.6 Brain Connectivity Toolbox**

El Brain Connectivity Toolbox [120] es una herramienta de MATLAB diseñada para el análisis de redes cerebrales complejas. Proporciona funciones para la manipulación de redes, como el

umbral, e incluye algoritmos que generan redes de hipótesis nulas con topologías predeterminadas, tales como aleatorias y ordenadas. La naturaleza de código abierto de esta herramienta permite a los investigadores personalizar funciones individuales según sus necesidades y, a su vez, integrar estas funcionalidades en protocolos de análisis más amplios.

### **4.2.3.7 BrainNet**

BrainNet [121] es una herramienta de visualización de redes cerebrales desarrollada en MATLAB, diseñada principalmente para representar patrones de conectividad funcional y estructural de forma rápida e intuitiva, facilitando a su vez la interpretación de los datos.

Este visualizador permite combinar distintas representaciones gráficas como superficies cerebrales, nodos y aristas con variadas opciones de personalización visual.

BrainNet Viewer está disponible de forma gratuita a través de NITRC (Neuroimaging Tools and Resources Collaboratory, [www.nitrc.org/projects/bnv/](http://www.nitrc.org/projects/bnv/)) y es ampliamente utilizado en estudios de neuroimagen para representar y explorar redes cerebrales desde un enfoque basado en teoría de grafos.

## **4.2.4 Herramientas para análisis de datos**

### **4.2.4.1 Paquetes en R**

R [122] es un lenguaje de programación y un entorno especializado en el análisis estadístico y la representación gráfica de datos. Un paquete en R es un conjunto organizado de funciones, datos y códigos que se encuentra almacenado en una carpeta siguiendo una estructura específica [123]. Para los análisis estadísticos a utilizar en las fibras de la materia blanca, destacan:

#### **4.2.4.1.1 Paquete stats**

Paquetes importantes de R y RStudio [124], que proporcionan una amplia variedad de funciones y métodos estadísticos para realizar análisis de datos. Estos varían desde cálculos de estadística básica hasta funciones para realizar pruebas de hipótesis, ajustar modelos estadísticos y creación de gráficos para representarlos.

- *shapiro.test*: Realiza la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk a partir de un vector numérico de datos [125].

- *bartlett.test*: Realiza la prueba de Bartlett de la hipótesis nula de que las varianzas en cada uno de los grupos son iguales [125].

- *wilcox.test*: Realiza pruebas de Wilcoxon de una y dos muestras en vectores de datos; esta última también se conoce como prueba de “Mann-Whitney” y es la que se utiliza en este trabajo [125].

- *t.test*: Realiza t-test de una y dos muestras en vectores de datos [125].

- *prcomp*: Realiza un análisis de componentes principales en la matriz de datos dada y devuelve los resultados como un objeto de la clase *prcomp*[122].

- *varimax*: Función que "rota" las matrices de carga en el análisis factorial [126]. El objetivo es aclarar la estructura de la matriz de cargas en el análisis de componentes principales.

- *p.adjust*: Dado un conjunto de valores p, devuelve los valores p ajustados mediante uno de varios métodos. Los métodos de ajuste incluyen la corrección de Bonferroni. Mientras que también se incluyen correcciones menos conservadoras de Holm, Hochberg, Hommel, Benjamini & Hochberg, y Benjamini & Yekutieli [122].

#### 4.2.4.1.2 Paquete moments

Herramienta que incluye funciones para calcular momentos estadísticos de una distribución. Estos describen varias características de una distribución de datos, como la forma, la simetría y la dispersión.

- *skewness*: Esta función calcula la asimetría de los datos dados y acepta como argumento un vector numérico o una matriz de datos. Si el valor obtenido es cercano a 0, se puede decir que la distribución es simétrica [127].

- *kurtosis*: Esta función calcula el estimador de la medida de curtosis de Pearson y acepta el mismo argumento que la función “*skewness*”. Si su valor es igual o cercano a cero, se dice que su forma sería similar a la distribución normal [127].

#### 4.2.4.1.3 Paquete car

El paquete “car” es una herramienta que proporciona una amplia variedad de funciones para realizar análisis de regresión y diagnóstico de modelos, donde destacan funciones para ajustar modelos de regresión lineal y no lineal además de proporcionar funciones para realizar análisis de varianza.

- *leveneTest*: Este comando calcula la prueba de Levene para la homogeneidad de la varianza entre grupos [128].

### 4.3 Métodos

El procedimiento general de este estudio se detalla a continuación. En primer lugar, es fundamental llevar a cabo el preprocesamiento de los archivos de la base de datos para poder eliminar posibles distorsiones que pudiesen alterar el análisis a futuro.

Los datos de MRI obtenidos por el HCP-EP [7] difieren con los datos recopilados mediante escáneres convencionales, lo que puede demandar el desarrollo de nuevos enfoques de preprocesamiento. El HCP creó pipelines específicos para realizar una serie de pasos previos al análisis de MRI estructural, funcional y de difusión. Estos se han pensado para poder abordar la eliminación de distorsiones espaciales, la generación de superficies, el registro cruzado entre modalidades y la alineación a un espacio estándar [65].

Para la metodología a seguir con respecto a las imágenes de difusión, ya descrita en la Figura 2.13, se utilizó el programa FSL [129] para su preprocesamiento para corregir las corrientes eddy y posibles movimientos por parte del sujeto al momento de la adquisición.

Asimismo, el preprocesamiento dado por el pipeline para las imágenes funcionales, observado en la Figura 2.12, también utiliza el programa FSL. Este proceso elimina las distorsiones espaciales, realinea los volúmenes para compensar el movimiento del sujeto, registra los datos de fMRI en la estructura, entre otros.

En segundo lugar, las metodologías aplicadas luego del preprocesamiento difieren entre fMRI y dMRI, como se observan en las Figuras 4.4 y 4.5 respectivamente.

En los archivos de difusión, se aplicó el modelo de reconstrucción de GQI [53] para obtener la medida de QA y de forma similar, se aplicó el modelo de tensor de difusión para obtener las medidas de FA, AD, MD y RD.

Mediante el uso de DSI Studio [119], la dMRI preprocesada fue reconstruida mediante el modelo GQI para calcular la SDF. La difusión anisotrópica se cuantifica por cada dirección de difusión principal, lo que minimiza el volumen parcial de fibras cruzadas. El valor correspondiente a la difusión se exportó mediante el software como un mapa de intensidad de QA para su posterior análisis estadístico.

Adicionalmente, en la aplicación del modelo de CSD [45] se utilizó el software MRtrix3 [117] y se generaron los datos de tractografía probabilística de 3 millones de fibras por sujeto. Se aplicaron las transformaciones necesarias y se obtuvieron los mapas de intensidad para las medidas de difusividad. A continuación, cada fibra fue remuestreada y segmentada mediante un atlas de referencia. Esta segmentación [130] corresponde a un proceso donde su propósito principal radica en la identificación y separación de estructuras de interés en el cerebro en grupos de fibras denominados fascículos.

Junto con las fibras en el espacio original del sujeto y los valores de los mapas de intensidad, se calcularon los valores promedio de las medidas de difusividad en cada fascículo. Luego, se realizaron pruebas estadísticas para los mapas de intensidades con las que se analizaron las alteraciones existentes en la materia blanca, comparando los pacientes con psicosis con los controles.

Para el caso de los datos de fMRI, su metodología se encuentra descrita en la Figura 4.5. Después de procesar los datos de fMRI originales, se aplicó un esquema de parcelación mediante el atlas de referencia AAL3 [113]. Posteriormente, se extrajeron las series temporales de cada parcela y se calculó la correlación de Pearson, generando así una matriz de correlación. Esta matriz fue transformada a una matriz de conectividad binaria al aplicar un umbral proporcional escogido.

A continuación, se construyó el grafo de la red funcional cerebral correspondiente. Luego, se cuantificaron diversas propiedades topológicas que caracterizan la organización local y global de la conectividad cerebral, para analizar los grafos de la red de conectividad funcional [35]. Los valores obtenidos para cada métrica fueron analizados mediante tests estadísticos y los nodos fueron encontrados como significativos si se encontraban bajo el nivel de significancia propuesto ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

Se usaron las métricas de grafos más utilizadas en la literatura para caracterizar la red funcional del cerebro, descritas en las Tablas 4.7 y 4.8. Estas fueron calculadas mediante Matlab, empleando el

Brain Connectivity Toolbox [120], la cual proporciona un conjunto estandarizado de funciones para el análisis cuantitativo de redes cerebrales. Aunque no existe una única métrica que capture toda la complejidad de la conectividad cerebral, el uso combinado de estas medidas facilita un análisis más completo, destacando tanto las características topológicas generales como las diferencias específicas entre sujetos o grupos.

Tipo	Métrica	Definición	Ecuación	Importancia
Local	Eficiencia Local [131]	Revela hasta qué punto el sistema es tolerante a fallos, por lo que muestra la eficiencia de la comunicación entre los primeros vecinos de $i$ cuando se elimina $i$ .	$E_{loc}(G) = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} E_{glob}(G_i)$ <p>Donde <math>E_{glob}(G_i)</math> es la eficiencia global de <math>G_i</math>, el sub-grafo compuesto por los vecinos del nodo <math>i</math>.</p>	Su disminución puede indicar una segregación funcional alterada dentro de áreas específicas, afectando el modo en que se procesa la información y contribuir a los síntomas psicóticos.
	Grado [120]	Es el número de aristas conectadas al nodo y mide la conectividad existente entre este con el resto de los nodos en la red.	$k_i = \sum_{j \in G} a_{ij}$ <p>Donde <math>a_{ij}</math> es el elemento en la fila <math>i</math> y columna <math>j</math> de la matriz de adyacencia <math>A</math>.</p>	Útil para identificar nodos con menor participación, lo que podría reflejar alteraciones regionales específicas en pacientes.
	Centralidad de Intermediación [132]	Se define como la fracción de todos los caminos más cortos de la red que pasan por un nodo determinado.	$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h, j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}$ <p>Donde <math>\rho_{hj}</math> es el número de caminos más cortos entre <math>h</math> y <math>j</math>. Y <math>\rho_{hj}(i)</math> es el número de caminos más cortos entre <math>h</math> y <math>j</math> que pasan por <math>i</math>.</p>	Si existe una alteración entre la transferencia de información entre nodos, debido a al deterioro de nodos importantes, esta métrica se verá afectada.
	Centralidad de Vector Propio [133]	Se define como una suma ponderada entre las conexiones directas y las conexiones de sus vecinos.	$C_{eigenvector}(v) = \frac{1}{\lambda} \sum_{u \in N(v)} C_{eigenvector}(u)$ <p>Donde <math>\lambda</math> es un valor propio (eigenvalue) asociado con el valor propio principal.</p>	Permite identificar nodos que presentan una influencia jerárquica sobre otros, lo que podría verse alterado en la psicosis.
Global	Coefficiente de agrupamiento [134]	Refleja, de forma general, la prevalencia de la conectividad agrupada en torno a nodos individuales.	$C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$ $t_i = \frac{1}{2} \sum_{j, h \in N} a_{ij} a_{ih} a_{jh}$ <p>Donde <math>C</math> representa el coeficiente de agrupamiento y <math>t_i</math> corresponde al número de triángulos alrededor de un nodo <math>i</math>.</p>	Es importante para evaluar cómo se organizan los nodos en el cerebro y si presenta una disminución significativa en pacientes.

Tabla 4.7. Métricas utilizadas en teoría de grafos.

Global	Eficiencia Global [131]	Cuantifica la capacidad de una red con la que puede transmitir la información por toda la red.	$E_{glob}(G) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{d_{ij}}$ <p>Donde <math>d_{ij}</math> es el largo del camino más corto entre nodos <math>i</math> y <math>j</math> en el grafo <math>G</math>.</p>	Se espera que se encuentre disminuido en pacientes, reflejando un déficit en la integración funcional.
	Mundo pequeño [135]	Se describe mediante una alta agrupación local y una baja longitud del camino mínimo entre un par de nodos.	$\sigma = \frac{\frac{C_p}{L_p}}{\frac{C_{p-rand}}{L_{p-rand}}} > 1$ <p>Donde <math>C_p</math> cuantifica el coeficiente de agrupamiento, <math>L_p</math> es el promedio de las longitudes de los caminos más cortos entre pares de nodos y <math>\sigma</math> representa a la medida de mundo pequeño.</p>	Se ha reportado una alteración del equilibrio de redes mundo pequeño en esquizofrenia y trastornos similares.
	Asortatividad [136]	Coefficiente de correlación entre los grados de todos los nodos en dos extremos opuestos de un enlace. Un valor positivo implica un núcleo relativamente resistente de nodos.	$r = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} k_i k_j - \left[ l^{-1} \sum_{i,j \in L} \frac{1}{2} (k_i + k_j) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i^2 + k_j^2) - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i + k_j) \right]}$ <p>Donde <math>r</math> representa la asortatividad, <math>l</math> es el número de conexiones, y <math>k_i</math> y <math>k_j</math> son los grados de cada nodo.</p>	Un valor menor en pacientes puede reflejar reducción en la organización jerárquica, comprometiendo la capacidad de la red para resistir daño/reorganizarse.

**Tabla 4.8. Métricas utilizadas en teoría de grafos. (Continuación)**

Sin embargo, cuando se realizan experimentos múltiples veces, aumenta la probabilidad de observar un resultado falso positivo. Debido a esto, se realizaron correcciones por comparaciones múltiples en los resultados obtenidos de los análisis para garantizar la integridad de estos. Aplicando las correcciones mediante el método Bonferroni [137] y Benjamini-Hochberg [138], se pudo mantener el nivel de confianza necesario en todas las pruebas. A los resultados significativos se les aplicaron regresiones lineales univariadas para evaluar asociaciones entre las métricas y variables clínicas.

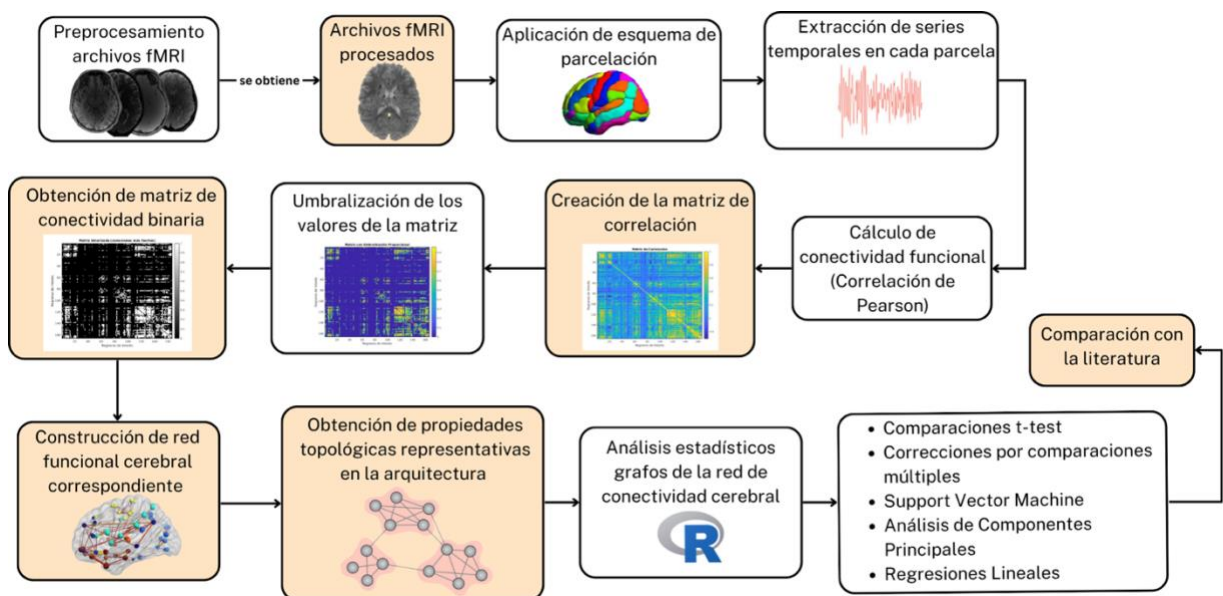
Como análisis extra, se aplicó un modelo de SVM de manera independiente para cada uno de ellos, tanto para las métricas de difusión en fascículos de fibras cortas y fibras largas como para las métricas locales de teoría de grafos en los nodos cerebrales. Ambos fueron implementados con la técnica de validación cruzada Grid Search para ajustar los hiperparámetros.

Finalmente, se aplicó análisis de componentes principales (PCA) para reducir la dimensionalidad en los análisis de las métricas de difusión y funcionales de forma separada para cada

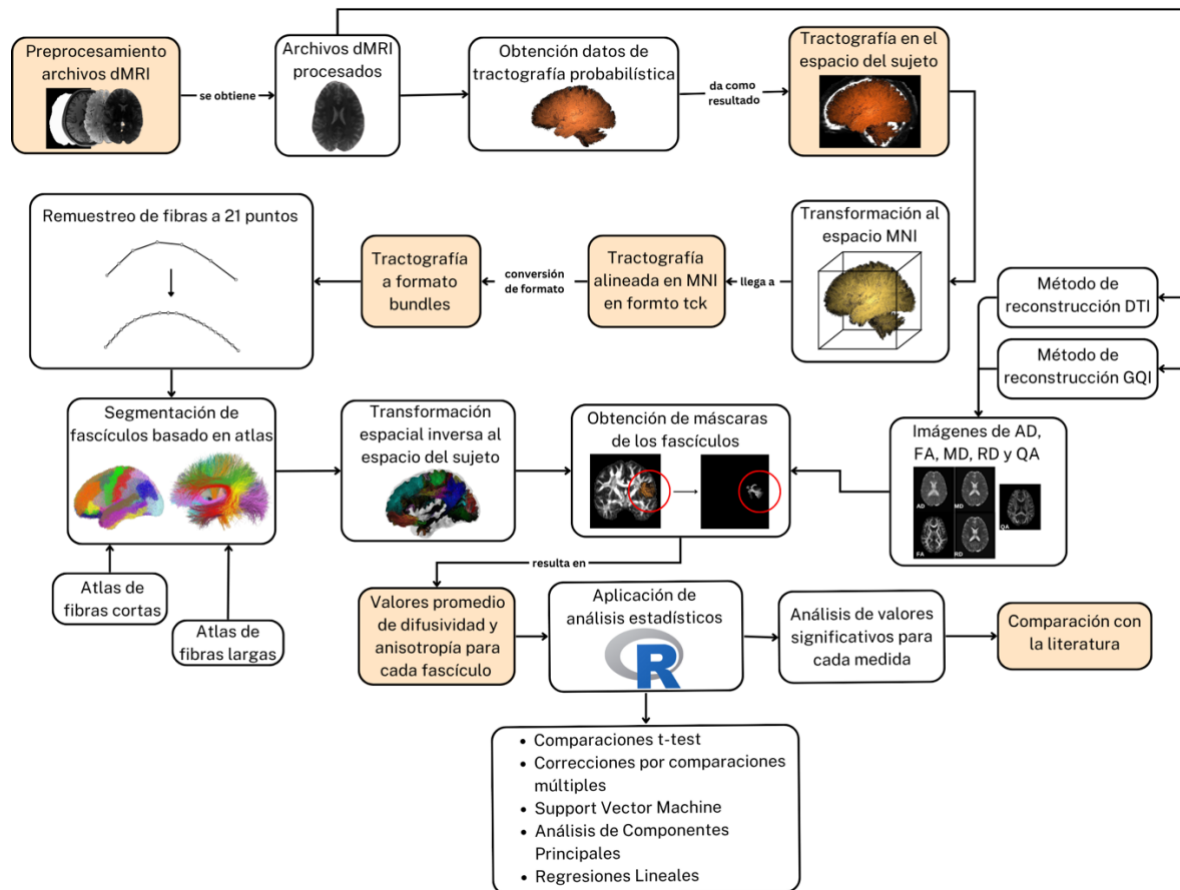
conjunto de fascículos y nodos respectivamente. Una vez retenidos los componentes principales, se aplicó una rotación ortogonal, maximizando la varianza de las cargas dentro de cada componente. Estos fueron comparados entre sí mediante un ANCOVA ajustado por edad y sexo, además de regresiones lineales univariadas y multivariadas para evaluar asociaciones entre los componentes principales significativos y variables clínicas.

A partir de los resultados obtenidos en cada método estadístico, se realizó un análisis de las fibras y nodos cerebrales que presentan alteraciones significativas. Luego, se compararon estos hallazgos con la información ya documentada en la literatura.

El estudiar y analizar los datos de dMRI y fMRI responde a la necesidad de obtener una visión más completa e integrada de la conectividad cerebral, tanto estructural como funcional. Por una parte, el análisis de las dMRI permite identificar y evaluar las fibras que conectan distintos fascículos del cerebro, destacando las posibles alteraciones en la integridad de la sustancia blanca que podrían estar asociadas con la psicosis temprana. Por otro lado, los datos de fMRI ofrecen una perspectiva funcional, mostrando las correlaciones temporales en la actividad neuronal entre distintas regiones cerebrales. Esto permite el estudio de las interacciones y cómo las distintas áreas del cerebro actúan juntas durante el reposo. Este análisis permitió explorar si las alteraciones estructurales identificadas en la sustancia blanca se relacionan con cambios funcionales en las redes cerebrales, lo que podría explicar disfunciones cognitivas y síntomas clínicos observados en los pacientes.



**Figura 4.4. Metodología utilizada en el procesamiento y análisis de datos de fMRI de la base de datos HCP Early Psychosis. Recuadros de color naranja corresponden a resultados del paso anterior.**



**Figura 4.5. Metodología utilizada en el procesamiento y análisis de archivos dMRI de la base de datos HCP Early Psychosis. Recuadros de color naranja corresponden a resultados del paso anterior.**

## 4.4 Discusión

El enfoque metodológico propuesto permite investigar de manera exhaustiva las posibles relaciones entre alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro a través de distintos enfoques estadísticos. Sin embargo, también plantea algunas desafíos técnicos y metodológicos que deben ser considerados.

Primero, aunque la base de datos HCP-EP entrega una gran cantidad de información, las diferencias entre las modalidades de adquisición de imágenes y las distorsiones presentes en dMRI y fMRI, requieren procesos de preprocesamiento complejos y específicos para cada modalidad.

En lo que respecta al análisis funcional, la utilización de la correlación de Pearson para la creación de matrices de conectividad es una metodología común y bien establecida en la actualidad. No obstante, esta técnica presenta ciertas limitaciones, y es necesario tener en cuenta sus posibles efectos en los resultados obtenidos. Es posible usar otras métricas, como la correlación parcial [139],

que controla los efectos de variables intermedias y permite identificar conexiones más específicas, aunque su implementación puede ser computacionalmente más exigente y requiere criterios bien definidos para su interpretación.

Además, la utilización de métricas de grafos para analizar las propiedades de las redes cerebrales ofreció una perspectiva más completa de la organización cerebral, tanto a nivel local como global. Aun así, el seleccionar las métricas más adecuadas sigue siendo un reto debido a la complejidad de las redes cerebrales y a la incertidumbre sobre cuál es la mejor manera de representar los cambios en la conectividad funcional asociados a la psicosis. Esto representa un desafío que requiere de un análisis detallado para determinar qué medidas proporcionan la información más relevante en cuanto a la segregación funcional y la integración de la información.

Sumado a esto, la aplicación de métodos de reducción de dimensionalidad como PCA, si bien permite abordar el problema de comparaciones múltiples y disminuye la cantidad de variables con las que se trabaja, también podría limitar la interpretación de resultados y la decisión sobre el número de componentes a retener depende de criterios que pueden variar. Por otro lado, el uso de modelos como SVM para clasificación entre pacientes y controles ofrece ventajas al manejar relaciones no lineales y datos con gran cantidad de variables. Sin embargo, este enfoque también presenta desafíos, como el posible sobreajuste del clasificador si no se aplican estrategias de validación cruzada.

Finalmente, es importante destacar la considerable demanda computacional que implica el procesamiento de datos de tractografía y conectividad funcional, dado el volumen de datos y la complejidad de los software involucrados.

## Capítulo 5. Aplicación de Procesamientos a las imágenes

---

### 5.1 Imágenes de Resonancia Magnética por Difusión

#### 5.1.1 Ejecución Pipeline Preprocesamiento dMRI

Se preprocesaron los archivos de dMRI correspondientes a 130 sujetos de la base de datos HCP-EP, 75 pacientes con psicosis y 55 controles con el objetivo de corregir distorsiones y normalizar los datos para un posterior análisis. Este preprocesamiento contó con la ejecución de un script proporcionado por la base de datos encargado de estimar la distorsión por susceptibilidad magnética y corregir las distorsiones inducida por corrientes de Eddy y el movimiento de la cabeza, ambas realizadas por herramientas de FSL, “*topup*” y “*eddy*” respectivamente. Además, se aplicaron correcciones para eliminar distorsiones espaciales y ajustar las magnitudes y direcciones de los gradientes de difusión en cada vóxel. Finalmente, se calcularon las transformaciones necesarias del espacio nativo de difusión al espacio estructural, asegurando de mantener su correcta orientación en el nuevo espacio.

#### 5.1.2 Obtención de los datos de tractografía

Utilizando los datos preprocesados de dMRI junto con el software de MRtrix3, se obtuvieron los datos de tractografía probabilística de sujetos de la base de datos HCP for Early Psychosis para así calcular las trayectorias de los fascículos de fibras nerviosas, como se ve en la Figura 5.1.

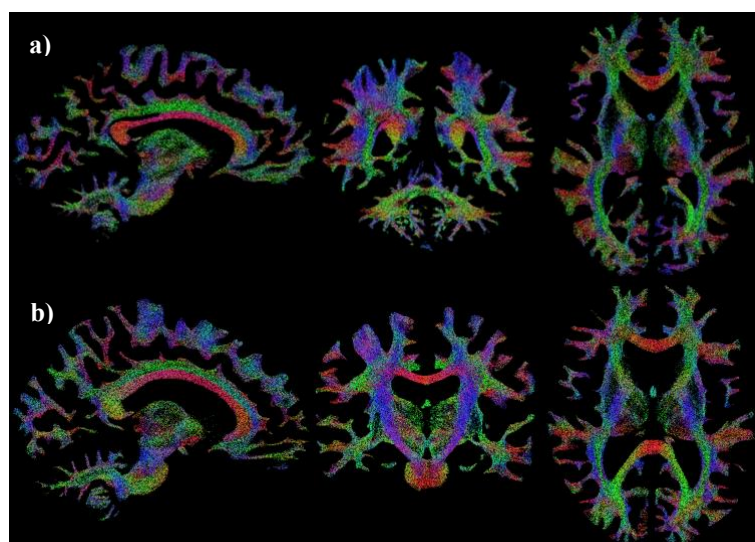
Los datos de tractografía se generaron a partir de los parámetros observados en la Tabla 5.1. Primero, el algoritmo genera una imagen con 5 tipos distintos de tejidos a partir de la imagen inicial T1, lo que permite segmentar la materia blanca, la materia gris, el líquido cefalorraquídeo, el hueso y el fondo. En base a esto, se genera una máscara del cerebro a partir de las imágenes preprocesadas de difusión y se corrige el sesgo de intensidad en las imágenes, que podrían estar distorsionadas por el campo magnético de donde se obtuvieron.

A continuación, se calculó la imagen promedio de las imágenes de difusión ponderadas en  $b_0$ , para luego estimar las funciones de respuesta de los tejidos materia blanca, materia gris y líquido cefalorraquídeo. Se estimaron las FOD mediante la deconvolución esférica restringida (CSD) [45] y luego se normalizaron para los distintos tipos de tejidos. Para cada sujeto, se generaron 30 millones de fibras mediante tractografía probabilística, donde se utilizó el algoritmo de Tractografía

Anatómicamente Restringida (ACT) [140]. Finalmente, mediante el filtrado de tractogramas basado en deconvolución esférica (SIFT) [141], se redujeron el número de fibras a 3 millones.

Parámetro	Valor
Remuestreo de fibras	21 puntos
Total de fibras generadas	30 millones
Longitud máxima de fibras	300 mm
Umbral de corte de FOD	0,06
Paso	6.25 mm
Cantidad de fibras filtradas (algoritmo SIFT)	3 millones

**Tabla 5.1. Parámetros para la obtención de la tractografía probabilística.**



**Figura 5.1. Datos de tractografía probabilística de 3 millones de fibras obtenidas a partir de MRtrix3. a) Sujeto 1001 de la base de datos HCP-EP. b) Sujeto 1002 de la base de datos HCP-EP.**

### 5.1.3 Transformaciones del espacio y remuestreo de puntos

Fue necesario realizar una normalización espacial de los datos de tractografía, donde se ajustaron espacialmente las imágenes de distintos sujetos con el fin que se encontraran en un mismo sistema de coordenadas, de manera que las áreas anatómicamente correspondientes estén ubicadas en posiciones similares. Para lograr esto, las fibras se transformaron al espacio MNI mediante el software MRtrix3, aplicando la transformación no lineal dada por los datos HCP.

Una vez que las fibras se encontraron en el espacio MNI, estas fueron remuestreadas en 21 puntos equidistantes a través del lenguaje de programación Python, lo que permitió calcular las distancias entre fibras de manera precisa para cada sujeto. Esto facilitó su segmentación utilizando

tanto el atlas de fibras cortas como el de fibras largas, que también se encuentran remuestreados con la misma cantidad de puntos.

### 5.1.4 Segmentación de fibras cerebrales

A partir de los datos de tractografía previamente alineados en el espacio MNI, se empleó el código descrito en [130] para segmentar los fascículos de fibras largas y cortas a partir de los atlas de referencia. A partir de esto, se obtuvieron dos carpetas: una con los fascículos segmentados, y otra con los valores de los índices de las fibras en el archivo original de la tractografía, correspondientes a las fibras recién segmentadas. Estos archivos permiten obtener las fibras en el espacio original del sujeto sin remuestrear, como se observa en la metodología descrita en las Figuras 5.2 y A.1, respectivamente.

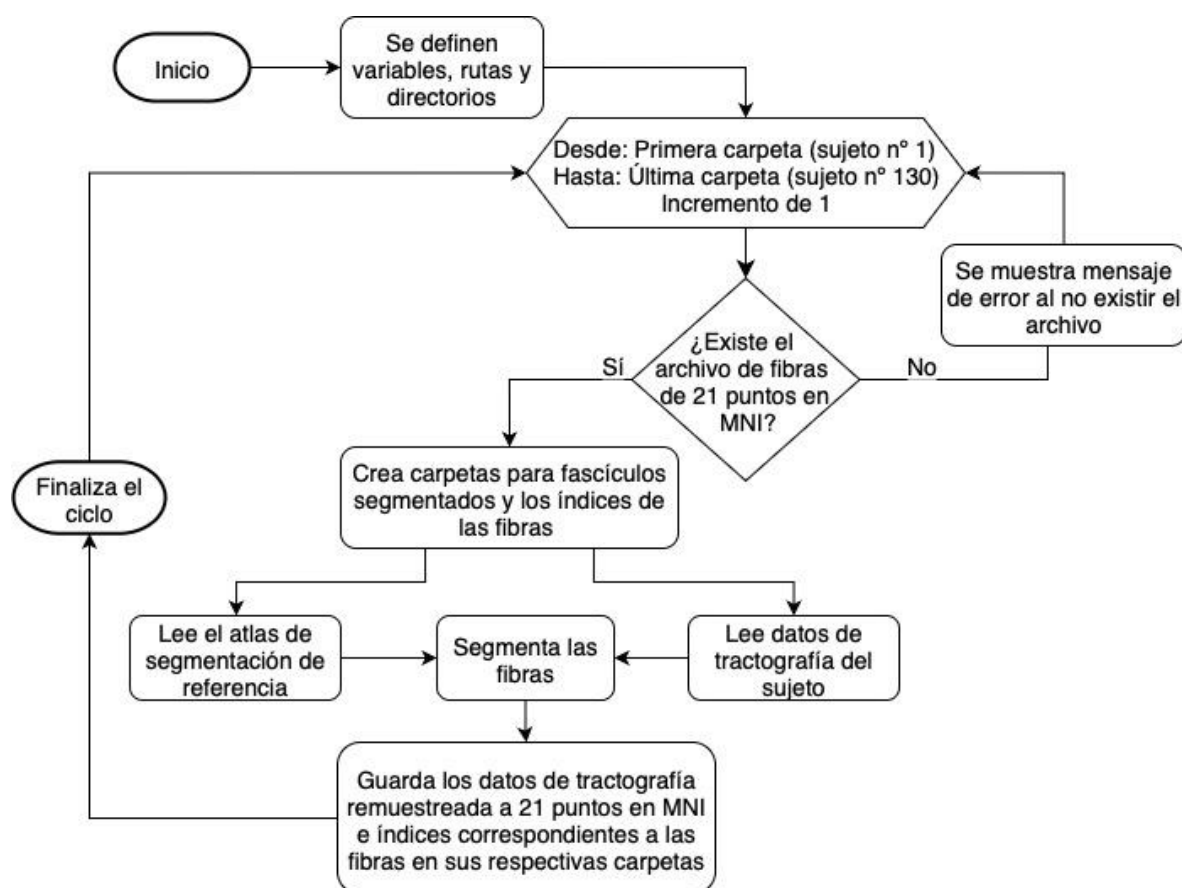


Figura 5.2. Diagrama de flujo para la segmentación de fibras de la materia blanca. Se inicia con la definición de variables esenciales para luego recorrer las carpetas y ejecutar el código sobre los archivos existentes de 21 puntos. El proceso se realiza para fibras largas y cortas por separado.

### 5.1.5 Obtención de métricas de difusividad y anisotropía

Como se observa en la Figura 5.3, los valores de FA, AD, MD, RD y QA se representan como intensidades en los mapas de difusividad y anisotropía. A partir de esto, ver Figura 5.4, se procedió a sobreponer los fascículos en dichas imágenes para calcular su valor correspondiente en cada vóxel y, por consiguiente, su promedio. Este procedimiento se realizó utilizando los fascículos previamente segmentados para cada una de las métricas mencionadas, donde se extrajeron las intensidades distintas a cero correspondientes en cada punto de cada fibra dentro de cada fascículo en la imagen. El promedio calculado de estos valores se almacenó en un archivo Excel.

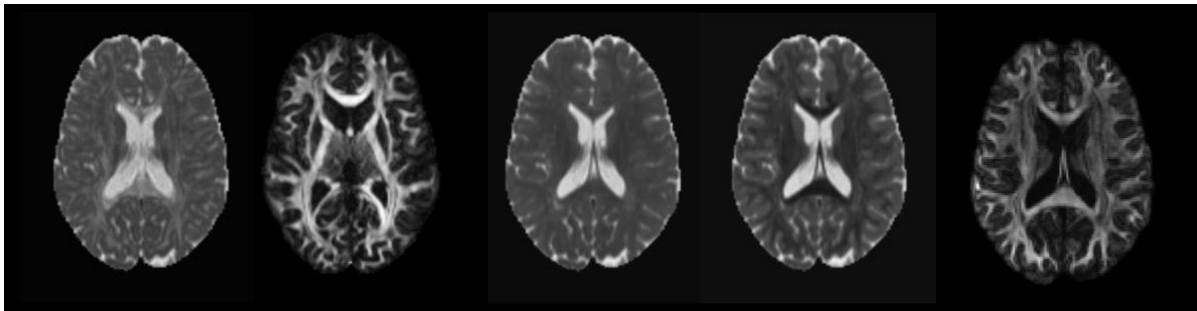


Figura 5.3. Ejemplo de mapas de intensidad de AD, FA, MD, RD Y QA respectivamente.

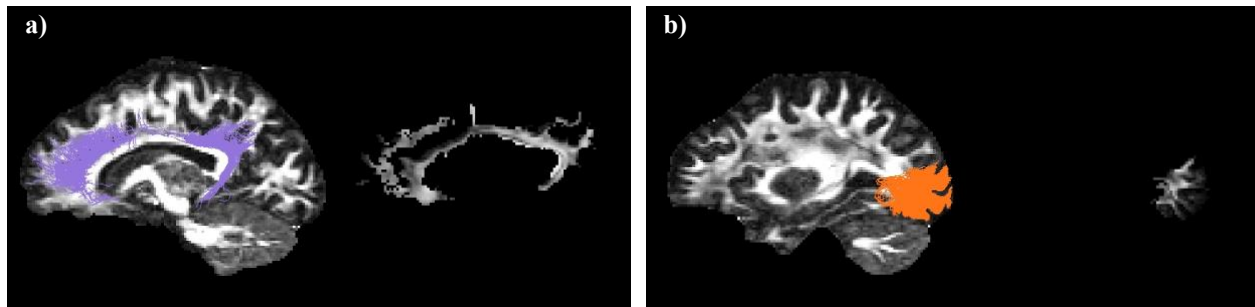


Figura 5.4. Ejemplos de sobreposición de fascículo segmentado sobre mapa de intensidad de FA. a) Fascículo Cingulado de fibras largas izquierdo. b) Fascículo Lateral Occipital de fibras cortas izquierdo.

## 5.2 Imágenes de Resonancia Magnética Funcional

### 5.2.1 Ejecución de Pipeline de Preprocesamiento de fMRI

Los archivos fMRI correspondientes a los 130 sujetos analizados, 75 pacientes con psicosis no afectiva y 55 controles sanos fueron preprocesados siguiendo el pipeline estandarizado del HCP. Este

proceso constó de una serie de pasos diseñados para corregir distorsiones y optimizar la calidad de los datos.

El proceso comienza con la corrección de la distorsión inducida por la no linealidad del gradiente, seguida de la corrección del movimiento del sujeto mediante la herramienta FLIRT de FSL. Posteriormente, se emplea el comando “*topup*” para estimar el campo de distorsión y corregir las distorsiones en la dirección de codificación de fase, asegurando una alineación adecuada entre datos estructurales y funcionales. Finalmente, todas las transformaciones se concatenan en una única transformación no lineal que se aplica en un solo paso de remuestreo para minimizar el desenfoque por interpolación. Los volúmenes se transforman al espacio MNI, se aplica una máscara del cerebro y los datos se normalizan.

### 5.2.2 Parcelación Anatómica

Mediante el atlas AAL3 (Automated Anatomical Labeling 3) [113], ver Figura 5.5, se aplicó el esquema de parcelación a los 130 sujetos, el cual permitió realizar una segmentación detallada en 166 regiones del cerebro. Para realizarlo, se generaron máscaras individuales para cada una de las áreas cerebrales ya definidas en el atlas, a partir de los valores únicos presentes en los archivos. Debido a que cada región se encuentra etiquetada con un número específico, estas máscaras binarias asignaron un valor de 1 a los vóxeles pertenecientes a la región que se estaba analizando, y 0 al resto del volumen.

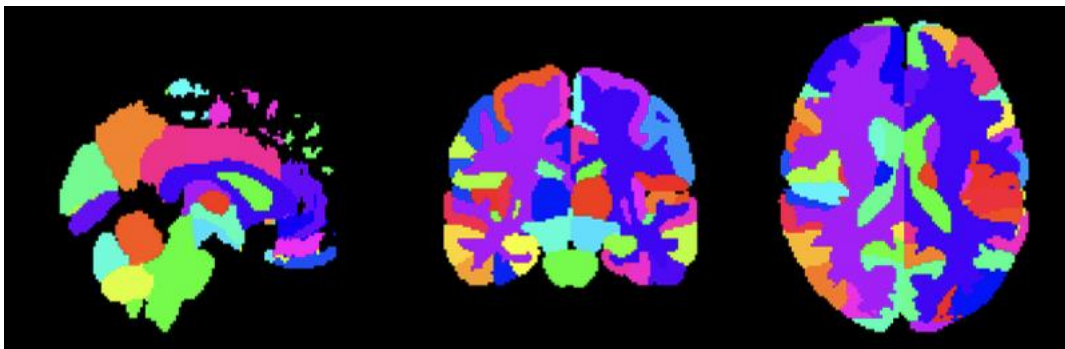
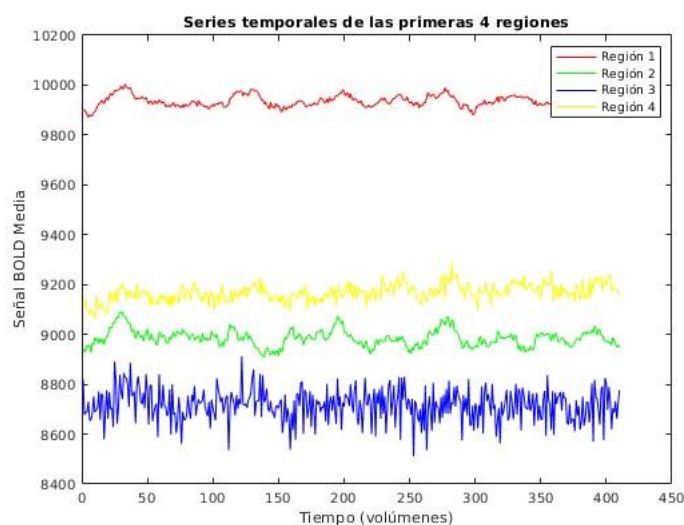


Figura 5.5. Atlas AAL3 con 166 parcelas anatómicas. Vista sagital, coronal y axial respectivamente.

### 5.2.3 Extracción de Series Temporales

A partir de las máscaras binarias obtenidas y las imágenes de fMRI de cada sujeto, se extrajeron las series temporales de señal BOLD para cada región en cada uno de ellos, ver Figura 5.6. Esta señal permite observar a través de un indicador indirecto la actividad neuronal basada en los cambios en la oxigenación en la sangre. Para esto, cada máscara se aplicó sobre los volúmenes fMRI

y obtener la señal media de los vóxeles existentes en la unidad anatómica. Esto se repitió para todas las áreas parceladas y para cada una de las cuatro adquisiciones de fMRI disponibles por sujeto.



**Figura 5.6.** Ejemplo de series temporales extraídas de la señal BOLD en 4 regiones cerebrales para el sujeto 1001. Región 1: Giro precentral izquierdo. Región 2: Giro precentral derecho. Región 3: Giro frontal superior izquierdo. Región 4: Giro frontal superior derecho.

## 5.2.4 Matrices de Correlación y Conectividad

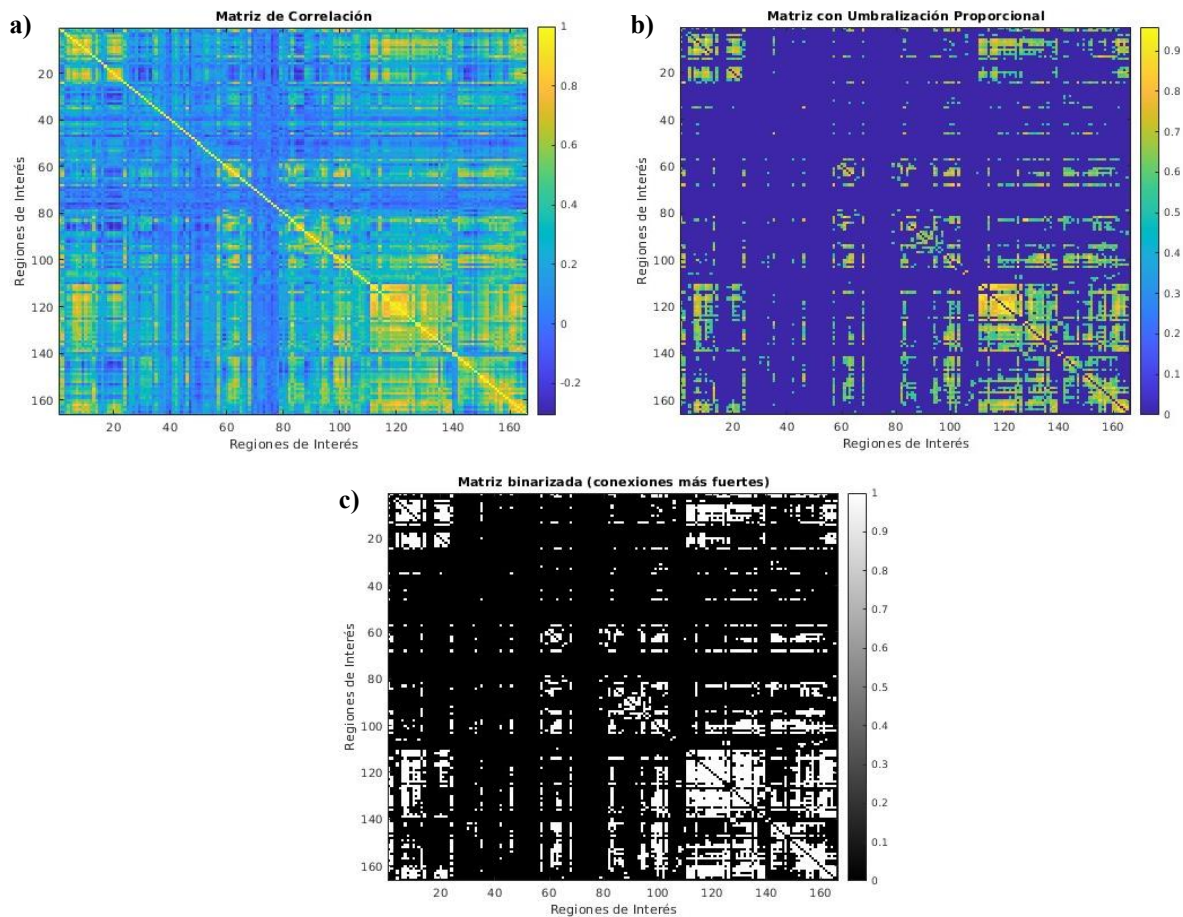
A partir de las series temporales extraídas en cada región cerebral para cada sujeto, se calcularon las correlaciones de Pearson entre todas las áreas para estimar el grado de sincronización temporal entre las regiones. Esto resultó en una matriz simétrica donde cada elemento  $(i, j)$  representaba el coeficiente de correlación entre la actividad de la señal BOLD de la región  $i$  con la región  $j$ .

Una vez obtenidas las matrices de correlación, se siguió con el proceso de umbralización. Dado que estas matrices incluyen muchas conexiones de baja magnitud que podrían ser no relevantes para el caso de estudio, se decidió aplicar una umbralización proporcional [142]. Esto consiste en conservar únicamente un porcentaje determinado de las conexiones más fuertes de la matriz y eliminar las restantes estableciéndolas a cero, resultando en una red más representativa de la conectividad funcional.

Si bien se debió de establecer un porcentaje que sea capaz de eliminar las conexiones más débiles y no significativas, como el ruido, hay que tener en consideración que no resulte en la eliminación de información importante sobre la conectividad funcional. Por esta razón, se aplicaron

distintos umbrales proporcionales manteniendo el 10%, 15%, 20% y 25% de las conexiones más fuertes en cada matriz. Una vez obtenidos los resultados estadísticos y viendo su estabilidad, se escogió un porcentaje de umbralización proporcional definitivo del 15%.

La nueva matriz umbralizada correspondió a la matriz de conectividad binaria, la cual conserva el porcentaje establecido de las conexiones más relevantes, ver Figura 5.7, y permitió evaluar la red del cerebro de una forma más precisa.



**Figura 5.7. Distintas matrices de conectividad. a) Matriz de correlación. b) Umbralización proporcional de 15%. c) Matriz de conectividad binarizada.**

### 5.2.5 Teoría de Grafos y Aplicación de Métricas

El análisis de las propiedades topológicas de las redes cerebrales se realiza sobre las matrices de conectividad funcional y la aplicación de métricas basadas en teoría de grafos. Cada matriz se interpreta como un grafo, donde cada región definida por el atlas AAL3 es un nodo de la red y cada correlación obtenida a partir de la matriz es una arista, representando la conexión entre ellos.

Una vez contruidos los grafos, se calcularon métricas globales y locales de grafos en las redes de 10%, 15%, 20% y 25% para discernir cuál es la más representativa. Para ello, se utilizó Brain Connectivity Toolbox [120] de MATLAB, aplicando funciones específicas para extraer la eficiencia global y local, el grado nodal, la centralidad de intermediación, la centralidad de vector propio, el coeficiente de agrupamiento, asortatividad y la característica de “mundo pequeño”. Esto se realizó con el objetivo de evaluar la organización y conectividad funcional en el cerebro tanto en pacientes como en controles. Estas métricas fueron calculadas para cada sujeto y luego comparadas entre los grupos de estudio, permitiendo encontrar diferencias significativas entre ellos.

### **5.3 Discusión**

La implementación de un conjunto variado de procedimientos para el procesamiento y análisis de dMRI y fMRI es de gran importancia para garantizar la calidad de los datos y permitir comparaciones válidas entre sujetos en el estudio la conectividad cerebral.

Durante la aplicación del pipeline de preprocesamiento para dMRI provisto por el HCP, no se presentaron problemas técnicos mayores y fue posible procesar los sujetos seleccionados utilizando el script dado. Asimismo, la obtención de datos de tractografía, la segmentación de fascículos y la extracción de valores de difusividad y anisotropía se realizó sin inconvenientes en los 130 sujetos mediante los atlas correspondientes y herramientas como MRtrix3 y DSI Studio.

En el caso de fMRI, se empleó el pipeline entregado también por el HCP, seguido por la parcelación anatómica según el atlas AAL3, y la extracción de series temporales promedio por nodo a través de Matlab. A partir de ello, fue posible construir matrices de conectividad funcional por sujeto, utilizando la correlación de Pearson, y posteriormente aplicar métricas de teoría de grafos tanto globales como locales. Sin embargo, en esta etapa de la metodología surgió la dificultad de la selección del umbral de la matriz de conectividad para eliminar conexiones débiles. Sabiendo que el umbral influye directamente en la topología de la red y, por tanto, en las métricas que se obtienen a partir de esta, la elección de cualquier umbral podía cambiar de forma importante los resultados obtenidos. Es por eso que se repitió la aplicación de pruebas estadísticas en distintos umbrales para poder encontrar el más estable y coherente con hallazgos en la literatura actual. Finalmente, se optó por aplicar un umbral de retención del 15% de las conexiones más fuertes.

En conjunto, la aplicación de estos procedimientos permitió obtener datos libres de distorsiones significativas y con métricas consistentes a lo largo del procesamiento. Este enfoque metodológico proporciona una base para la interpretación de los resultados, permitiendo la comparación entre los grupos desde distintos enfoques.

## Capítulo 6. Análisis y comparación estadística

---

El análisis estadístico fue aplicado para los 130 sujetos procesados, tanto para los valores obtenidos de la conectividad estructural, es decir, las fibras largas y cortas, como para los resultados de las métricas globales y locales de la conectividad funcional. En ambos casos, los grupos de pacientes y de controles fueron comparados entre sí con el fin de encontrar alteraciones con valores significativos.

### 6.1 Tests de estadística descriptiva

Antes de aplicar las pruebas estadísticas inferenciales y encontrar las variables que poseen un valor significativo, se debió asegurar que las medidas a analizar cumplan con los requisitos necesarios para la prueba. En este caso, t-test es una prueba estadística inferencial de tipo paramétrica, por lo que es necesario saber cuáles son las variables que cumplen con dos condiciones: tener una distribución normal y poseer una varianza homogénea. Las que no cumplen estos supuestos fueron analizadas con Mann-Whitney U, una prueba estadística inferencial de tipo no paramétrica.

Se desarrollaron dos códigos para el análisis de estadística descriptiva, uno para evaluar las medidas derivadas de la dMRI en fibras de materia blanca, y otro para analizar las métricas locales y globales de las redes cerebrales a partir de las fibras.

En ambos procesos, se inició con la carga de archivos que contienen las variables de interés, organizando los datos dependiendo del grupo al que el sujeto pertenece, ya sea paciente o control. Luego de esto, se aplicaron pruebas para evaluar el cumplimiento de los dos supuestos establecidos antes de realizar las comparaciones inferenciales, como se observa en la Figura A.2.

Para la evaluación de la normalidad de la distribución de los datos, primero se analizó a través de la prueba de Shapiro-Wilk con un nivel de significancia de 0,05. Además, se calcularon los valores de asimetría y curtosis (ambos con nivel de significancia entre -1 y 1). Dependiendo del valor obtenido, se generaron archivos de salida indicando qué variables cumplían con la normalidad en cada análisis. Luego, se evaluó la existencia de la homogeneidad de la varianza mediante las pruebas de Bartlett y de Levene (ambas con un nivel de significancia de 0,05). Los resultados se almacenaron en un archivo de salida, indicando si se cumplía el supuesto para cada variable.

Para el caso de las fibras largas y cortas de la materia blanca, este análisis se aplicó a cada fascículo de manera individual. Mientras que, para las métricas de conectividad funcional, las pruebas se realizaron a nivel global para las métricas globales, y nodo por nodo en el caso de las métricas locales.

## 6.2 Tests de estadística inferencial

Una vez identificadas las variables que cumplían los supuestos de normalidad en la distribución y homogeneidad de varianza, se siguió con las comparaciones estadísticas entre los grupos de pacientes y controles, ver Figuras A.3 y A.4 del Anexo. Para las variables que cumplían ambas condiciones, se aplicó la prueba paramétrica t-test. En caso de que alguna de las condiciones no se verificara, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U. En ambos casos, se consideró un nivel de significancia de 0,05 para la comparación entre grupos. Los resultados fueron almacenados en un archivo de Excel donde se incluyeron los valores de significancia.

Para el análisis de conectividad estructural, estas pruebas se ejecutaron tanto para los fascículos de las fibras cortas como las fibras largas. En el caso de la conectividad funcional, esto fue aplicado tanto para las métricas globales de la red como las locales específicas para cada nodo cerebral.

## 6.3 Corrección por Comparaciones Múltiples

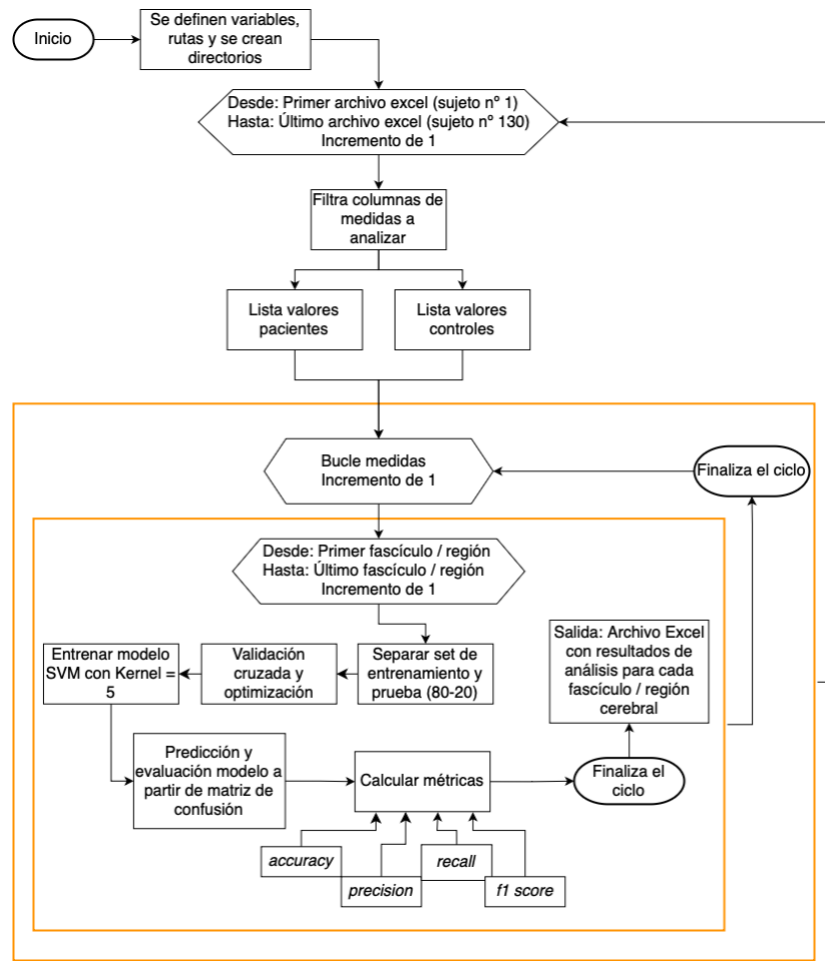
Los resultados obtenidos en Excel con valores significativos de la conectividad estructural y funcional debieron ser validados por corrección de comparaciones múltiples. Se aplicó el método estadístico de corrección FDR para controlar el porcentaje de falsos positivos en los resultados obtenidos mediante la función  $p.adjust()$  de R, utilizando el método “*fdr*”. Este método se implementó sobre los *p-value* obtenidos en las pruebas de comparación estadística entre los grupos para los fascículos, junto con las medidas derivadas de la dMRI, así como para los valores en cada nodo junto con las métricas de grafos.

## 6.4 Modelo SVM

Se implementó un análisis de clasificación mediante SVM, descrito en la Figura 6.1, con el propósito de explorar la capacidad discriminativa de las distintas medidas funcionales y estructurales entre pacientes y controles según su grupo diagnóstico de forma independiente entre sí. Este modelo se escogió debido a su efectividad y uso repetido en contextos de investigación similares, con

conjuntos de datos de tamaño moderado y alta dimensionalidad. A diferencia de otros modelos, como Random Forest o XGBoost, el uso del kernel gaussiano (RBF) permite capturar relaciones no lineales entre las variables sin requerir un número elevado de parámetros, lo que favorece la estabilidad del modelo y al presentar un menor número de hiperparámetros y menor variabilidad entre ejecuciones en comparación con los otros modelos, facilita su interpretación y reproducibilidad.

El análisis se aplicó de forma independiente sobre las medidas funcionales (en nodos) y estructurales (en fibras). Para ambos casos, los datos fueron normalizados y divididos en conjuntos de entrenamiento, 80%, y de prueba, 20%, mediante una partición aleatoria. El modelo se entrenó con la técnica de validación cruzada Grid Search para la optimización de los hiperparámetros “C” (parámetro de regularización) y “ $\gamma$ ” (coeficiente del kernel). El rango de búsqueda incluyó valores de  $C = \{0,1; 1; 10\}$  y  $\gamma = \{0,01; 0,1; 1\}$  los cuales permitieron evaluar configuraciones con distintos niveles de regularización y complejidad del modelo.



**Figura 6.1. Diagrama de flujo sobre implementación de SVM (Support Vector Machine) para clasificar sujetos con psicosis y pacientes. Incluye carga de datos, la optimización de hiperparámetros mediante validación cruzada, el entrenamiento del modelo y la evaluación de su desempeño a partir de métricas.**

Esta técnica consiste en explorar distintas combinaciones para los parámetros del modelo, donde se implementa una validación cruzada con la técnica de k-fold, siendo  $K=5$ , lo que permite evaluar su desempeño y minimizar el sesgo asociado a una única división de datos. La mejor combinación de parámetros se selecciona por el mejor rendimiento de la métrica de *accuracy*.

Resultados finales fueron exportados a archivos Excel organizados por medida, permitiendo identificar qué regiones cerebrales presentan mayor poder clasificatorio entre grupo.

## 6.5 Reducción de la Dimensionalidad de Datos

Adicionalmente, se empleó PCA para reducir la dimensionalidad de los datos estudiados, permitiendo retener la variabilidad más relevante en cada métrica sin perder información clave. El análisis fue aplicado de manera independiente en cada una de las métricas estructurales (FA, AD, MD, RD y QA) y métricas nodales (eficiencia local, grado nodal, centralidad de intermediación y centralidad del vector propio) con el fin de identificar patrones de variabilidad entre sujetos y evitar redundancia, ver Figura 6.2.

Los datos provienen de hojas independientes en un archivo Excel, donde cada hoja representa una métrica (derivadas del tensor de difusión y QA para conectividad estructural o métricas de teoría de grafos para conectividad funcional), y las columnas corresponden a valores obtenidos en distintos fascículos o nodos cerebrales por cada sujeto.

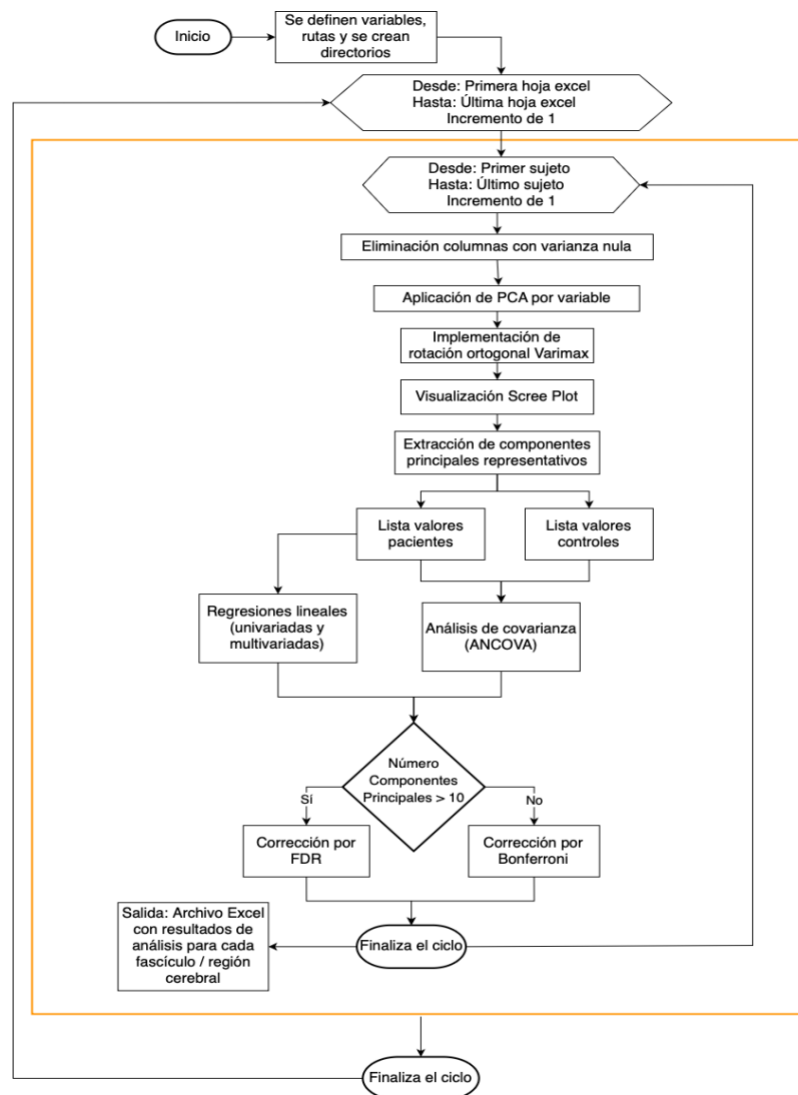
Para cada hoja, se eliminaron las columnas con varianza nula y se estandarizaron los datos. Se realizó PCA mediante la función *prcomp()*, se aplicó una rotación ortogonal Varimax para distribuir la varianza de forma diferente entre ellos facilitando la interpretación y se seleccionó el número de componentes principales a retener visualizando el Scree Plot y su punto de quiebre. Posteriormente, se extrajeron las cargas de cada componente, la varianza explicada y los puntajes por sujeto.

Cada componente principal se encuentra compuesto por todos los fascículos o nodos, dependiendo del análisis, pero con distintos valores de carga. Es por esto que, para facilitar el análisis e interpretación, cada fascículo o nodo fue asignado únicamente al componente principal donde presentaba el mayor valor absoluto de carga.

A partir de los componentes retenidos, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) ajustando por edad y sexo. Se corrigieron los valores por comparaciones múltiples utilizando FDR y

Bonferroni. La elección del método de corrección se definió en función del número de componentes retenidos. Si era mayor de 10, se aplicó FDR, en caso contrario, se escogió Bonferroni.

Agregado a lo anterior, se estudió la asociación entre los componentes principales y las variables clínicas en pacientes. Para esto, se realizaron regresiones lineales univariadas y multivariadas, ajustadas por edad y sexo, a las cuales se les aplicó corrección por comparaciones múltiples dentro de cada modelo. Los modelos de regresiones incluyeron simultáneamente las siguientes variables clínicas como predictores: PANSS Total, PANSS Positivo, PANSS Negativo, IQ y YMRS, ajustando por edad y sexo como covariables. Finalmente, los resultados del análisis fueron exportados en archivos Excel organizados por hoja analizada.



**Figura 6.2. Diagrama de flujo sobre aplicación de PCA (Análisis de Componentes Principales). Se inicia recorriendo las páginas del Excel para aplicar PCA. Se establecen los componentes que ofrecen mayor representatividad y se aplican tests estadísticos a estos.**

## 6.6 Discusión

Esta etapa tuvo como objetivo evaluar, mediante distintos enfoques, si las medidas derivadas de la dMRI y fMRI presentaban diferencias significativas entre los pacientes con psicosis de los controles sanos. Para ello, se implementaron técnicas multivariadas y de aprendizaje automático que permitieran, por un lado, explorar patrones de variación en los datos y, por otro, evaluar su capacidad discriminativa.

Para aplicarlo, se tuvo que reforzar conocimientos en R para ser capaz de programar y evaluar la capacidad discriminativa de las métricas estructurales y funcionales en la clasificación entre pacientes y controles. Se implementó validación cruzada y ajuste de hiperparámetros para asegurar que los resultados fueran robustos.

Cabe mencionar que el conjunto de datos presenta un leve desbalance entre grupos, con 75 pacientes y 55 controles sanos. Debido a que esta diferencia no se consideró extrema, no se aplicaron técnicas de balanceo y se mantuvo la distribución original de los datos. A pesar de esto, se reconoce que es un factor que podría afectar las clasificaciones del modelo. Por ello, no se descarta el incorporar en el futuro estrategias como SVM ponderado, que asigna diferentes pesos a diferentes clases en función de su frecuencia o bien, técnicas de remuestreo de datos, como el sobremuestreo o el submuestreo, para modificar la distribución de los datos.

Respecto al PCA, su aplicación fue útil para reducir la dimensionalidad de los datos y facilitar la identificación de patrones de alteración relevantes a nivel estructural y funcional. Sin embargo, uno de los desafíos fue la elección de cuántos componentes principales retener. Se consideraron el método del varianza acumulada, el graficar mediante Scree Plot y el criterio de eigenvalues mayores a uno, debido a que estas decisiones pueden influir en la obtención e interpretación posterior de los resultados. Además, interpretar el significado de los componentes fue complejo, ya que estos representan combinaciones de fascículos o nodos que no siempre son fáciles de entender al encontrarse agrupados en distintos componentes por varianza.

Teniendo en cuenta lo anterior, la aplicación de estos procedimientos no solo permitió el análisis de la conectividad cerebral en pacientes con psicosis desde distintos enfoques, sino que también implicó enfrentar diversos desafíos técnicos, adquirir nuevas habilidades y ajustar el flujo de trabajo para asegurar la calidad e interpretación de los datos procesados.

## Capítulo 7. Resultados

### 7.1 Conectividad Estructural

#### 7.1.1 Pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales

Los resultados presentados a continuación corresponden al análisis realizado en 75 sujetos con psicosis no afectiva y 55 controles sanos a partir de dMRI. Las primeras pruebas estadísticas realizadas fueron de tipo descriptivas.

De los 209 fascículos cortos analizados con relación a las medidas de AD, FA, MD, RD y QA, se obtuvieron un 58%, 23%, 41%, 26% y 56%, de fascículos que cumplen con el supuesto de una distribución normal, respectivamente. Mientras que para los 38 fascículos de fibras largas los porcentajes arrojaron un 45%, 39%, 66%, 79% y 74% para las mismas medidas, de forma respectiva. Se decidió considerar un fascículo con distribución normal si sobrevivía a la prueba de Shapiro-Wilk y al menos a una más de las pruebas descriptivas aplicadas para este parámetro (simetría o curtosis).

Para el supuesto de la homogeneidad de la varianza se obtuvieron resultados de 86%, 64%, 83%, 76% y 81% para las fibras cortas y valores de 87%, 89%, 97%, 92% y 66% en los fascículos largos para las cinco medidas (AD, FA, MD, RD y QA). Los fascículos cumplían el supuesto de homogeneidad si tanto la prueba de Bartlett como de Levene llegaban a esa conclusión.

A partir de estas dos condiciones se realizaron las Tablas del Anexo A.1-A.7, que muestran cuáles son los fascículos cortos que lograron cumplirlos y las Tablas del Anexo A.8 y A.9 para los fascículos largos. En base a esto, los porcentajes de fascículos aptos para aplicar la prueba estadística inferencial paramétrica (t-test) se observan en la Tabla 7.1.

Fascículos	AD	FA	MD	RD	QA
Fibras cortas	53%	18%	39%	23%	50%
Fibras largas	42%	39%	66%	74%	53%

**Tabla 7.1:** Porcentaje de fascículos que cumplían criterios para análisis con t-test.

Tanto a los fascículos analizados, como a los que no cumplieron los supuestos, se les aplicó una prueba estadística inferencial no paramétrica (prueba de Mann-Whitney U), como se pueden observar en las Tablas del Anexo A.10-A.13 y A.14-A.15, para los que obtuvieron un valor significativo en las fibras cortas y largas, respectivamente.

Para controlar el error asociado a la realización de este tipo de pruebas, se aplicó FDR en ambos casos. A los resultados significativos se les aplicó un análisis de regresión univariada considerando las variables clínicas disponibles en la base de datos como se observan en las Tablas 7.2 y 7.3.

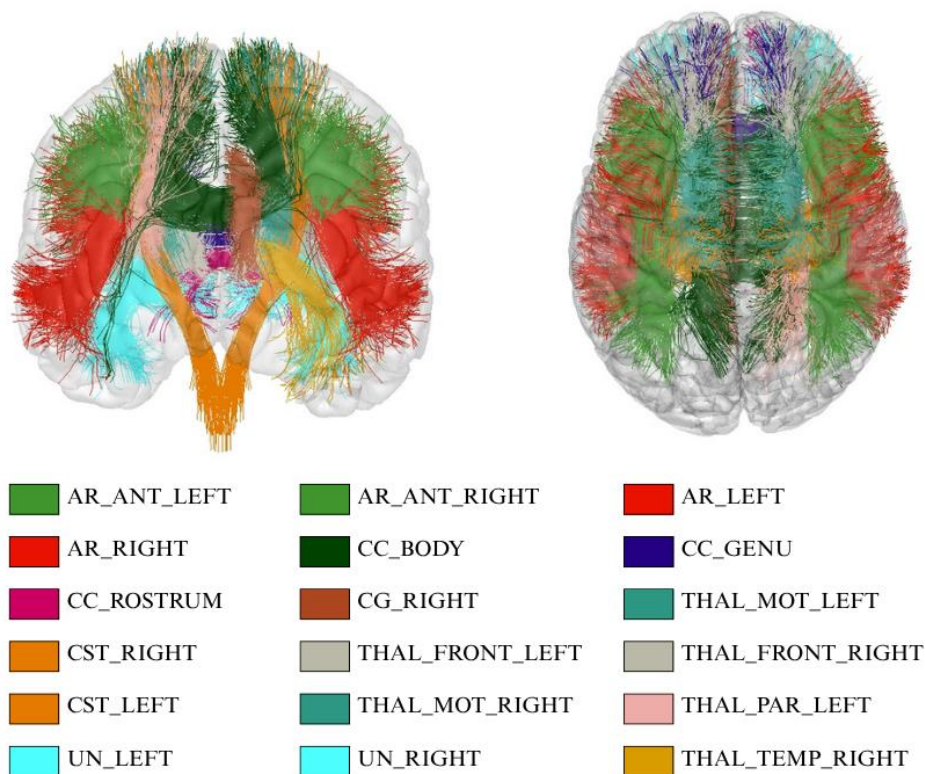
Fascículos Cortos	FDR					Regresión QA - Variables Clínicas
	AD	FA	MD	RD	QA	
lh RMF-RMF 2	0,385	0,625	0,937	0,985	0,049 ↑	-
rh LOF-LOF 0	0,702	0,955	0,706	0,871	0,049 ↑	<b>PANSS Negative</b>
rh LOF-RMF 0	0,453	0,955	0,586	0,772	0,049 ↑	-
rh RMF-SF 1	0,385	0,607	0,705	0,985	0,049 ↑	-
rh ST-ST 2	0,645	0,607	0,937	0,985	0,049 ↑	<b>PANSS Negative</b>

**Tabla 7.2:** Listado de fascículos de fibras cortas significativas luego de aplicar corrección por comparaciones múltiples. ↑: Aumentó en pacientes.

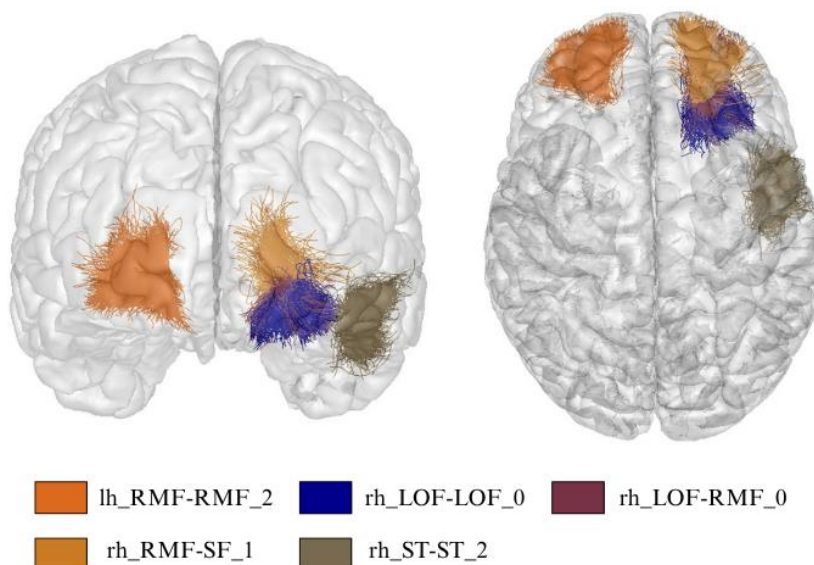
Fascículos Largos	FDR					Regresión QA - Variables Clínicas
	AD	FA	MD	RD	QA	
THAL FRONT LEFT MNI	0,803	0,861	0,889	0,986	0,034 ↑	<b>PANSS Negative</b>
UN RIGHT MNI	0,202	0,926	0,889	0,986	0,034 ↑	<b>PANSS Negative</b>
CC GENU MNI	0,803	0,926	0,889	0,986	0,040 ↑	<b>PANSS Negative</b>
THAL FRONT RIGHT MNI	0,809	0,926	0,889	0,986	0,034 ↑	<b>PANSS Negative</b>
THAL MOT RIGHT MNI	0,809	0,926	0,889	0,986	0,034 ↑	-
AR ANT LEFT MNI	0,809	0,962	0,889	0,986	0,034 ↑	-
AR RIGHT MNI	0,809	0,962	0,889	0,986	0,040 ↑	<b>PANSS Negative</b>
CC ROSTRUM MNI	0,809	0,962	0,889	0,986	0,034 ↑	<b>PANSS Negative</b>
UN LEFT MNI	0,809	0,962	0,889	0,986	0,034 ↑	-
THAL TEMP RIGHT MNI	0,992	0,861	0,892	0,986	0,040 ↑	<b>PANSS Negative</b>
AR ANT RIGHT MNI	0,809	0,926	0,892	0,986	0,040 ↑	-
AR LEFT MNI	0,809	0,962	0,892	0,986	0,034 ↑	-
THAL PAR LEFT MNI	0,937	0,962	0,892	0,986	0,034 ↑	-
CST RIGHT MNI	0,809	0,926	0,903	0,986	0,039 ↑	-
CG RIGHT MNI	0,809	0,962	0,903	0,986	0,040 ↑	<b>PANSS Negative</b>
CC BODY MNI	0,864	0,962	0,903	0,986	0,034 ↑	<b>PANSS Negative</b>
CST long LEFT MNI	0,809	0,926	0,923	0,986	0,034 ↑	-
THAL MOT LEFT MNI	0,809	0,926	0,950	0,986	0,034 ↑	<b>PANSS Negative</b>
CST LEFT MNI	0,992	0,962	0,950	0,986	0,034 ↑	-

**Tabla 7.3:** Listado de fascículos de fibras largas con  $p < 0,05$  luego de aplicar corrección por comparaciones múltiples. ↑: Aumentó en pacientes.

Los gráficos de los fascículos con valores significativos para la anisotropía cuantitativa se observan en las Figuras 7.1 y 7.2 para las fibras largas y cortas, respectivamente. Ninguna otra medida obtuvo valores bajo el umbral de significancia.



**Figura 7.1. Fascículos largos significativos luego de aplicar corrección por comparaciones múltiples. Todos corresponden a la medida de anisotropía cuantitativa.**



**Figura 7.2. Fascículos cortos significativos luego de aplicar corrección por comparaciones múltiples. Todos corresponden a la medida de anisotropía cuantitativa.**

### 7.1.2 Clasificación por Aprendizaje Automático

En las Tablas 7.4 y 7.5-7.6 se observa un resumen de los resultados de la aplicación del modelo SVM para cada métrica por separado, destacados por obtener un porcentaje de “*accuracy*” mayor al 70%. Se pueden encontrar detalles más específicos de cada medida de evaluación en las Tablas del Anexo A.16 - A.19 , incluyendo los hiperparámetros óptimos encontrados a partir del Grid Search.

Fascículos Largos	SVM				
	AD	FA	MD	RD	QA
CC BODY MNI	X	X	X	X	X
CC ROSTRUM MNI	X	X	X	X	
FORNIX RIGHT MNI	X				
IFO LEFT MNI	X	X	X	X	X
CG2 RIGHT MNI	X	X		X	
CST RIGHT MNI		X			
FORNIX LEFT MNI	X		X		

**Tabla 7.4:** Resultados del modelo de clasificación utilizando SVM para las fibras largas. La “X” marca la métrica donde el fascículo es superior al umbral definido (“*accuracy*” > 70%).

Fascículos Cortos	SVM				
	AD	FA	MD	RD	QA
lh_CMF-RMF_0	X		X	X	
lh_CMF-SF_0	X		X		
lh_Cu-PeCa_0	X				
lh_Fu-Fu_3	X	X	X	X	
lh_IP-MT_1	X				X
lh_IT-MT_1	X		X	X	X
lh_IT-MT_2			X		
lh_MT-MT_3					X
lh_Op-PrC_0		X	X	X	X
lh_PeCa-SP_0	X				
lh_PoC-PrC_2	X	X	X	X	
lh_RMF-RMF_1	X	X		X	
lh_SF-SF_4	X				
rh_CMF-RMF_0			X	X	

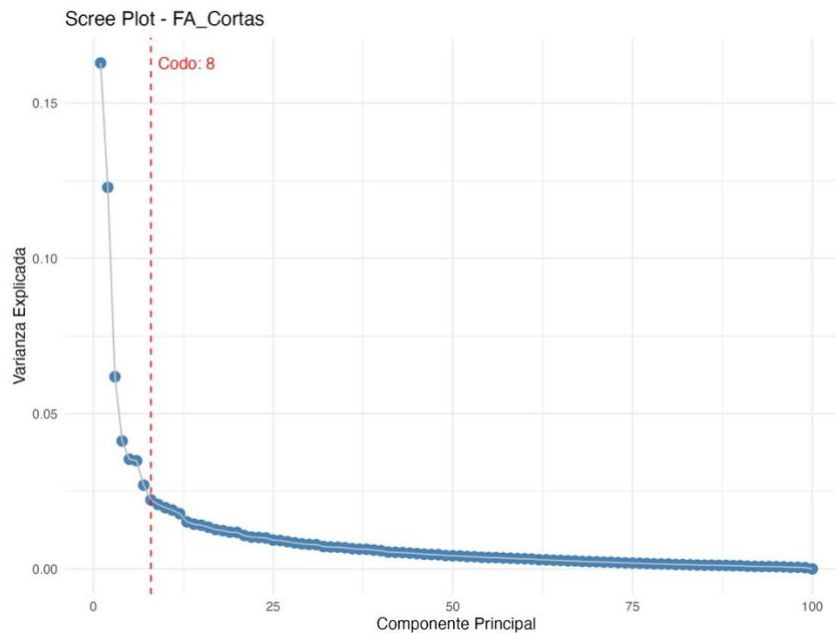
**Tabla 7.5:** Resultados del modelo de clasificación utilizando SVM para las fibras cortas. La “X” marca la métrica donde el fascículo es superior a una “*accuracy*” del 70%.

Fascículos Cortos	SVM				
	AD	FA	MD	RD	QA
rh_IP-IP_2	X	X			
rh_IP-MT_0	X		X	X	
rh_LO-PeCa_1			X		
rh_LOF-RMF_0			X		
rh_MT-ST_0		X		X	X
rh_RMF-RMF_0					X

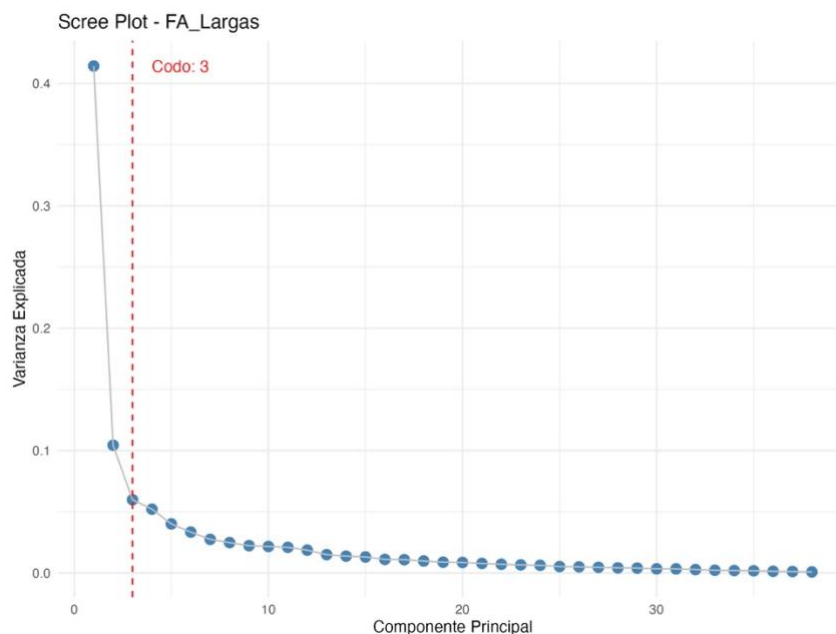
**Tabla 7.6:** (Continuación) Resultados del modelo SVM para las fibras cortas. La “X” marca la métrica donde el fascículo es superior a una “accuracy” del 70%.

### 7.1.3 Análisis de Componentes Principales

Se redujo el número en los análisis de las métricas de difusión para cada conjunto de fascículos. Para escoger el número óptimo de componentes a retener se escogió Scree Plot como el mejor indicador de componentes. Los gráficos asociados a la retención de componentes de FA se encuentran en las Figuras 7.3 y 7.4, y los Scree Plot para el resto de las métricas se encuentran en las Figuras del Anexo A.5 y A.6.



**Figura 7.3.** Scree Plot para determinar la cantidad de PC a retener en FA para fibras cortas. La línea roja vertical indica el punto donde se genera un quiebre importante en el gráfico.



**Figura 7.4.** Scree Plot para determinar la cantidad de PC a retener en FA para fibras largas. La línea roja muestra el punto del quiebre.

Los fascículos que componen cada componente principal difieren dependiendo de la medida analizada, los fascículos más representativos en cada componente principal se encuentran descritos en las Tablas 7.7 y 7.8.

AD		FA		MD		RD		QA	
PC1	lh CMF-SF 2	PC1	lh CMF-PrC 1	PC1	lh LOF-LOF 1	PC1	lh SM-SM 0	PC1	lh ST-ST 1
	lh PoC-SP 0		rh Op-PrC 1		rh Cu-Cu 0		PC2		lh B-ST 0
PC2	lh PoC-PoC 1	PC2	lh IT-MT 2	PC2	rh Cu-SP 0	PC3	lh MT-MT 2	PC2	rh CAC-PrCu 0
	lh PoC-PoC 2		lh MOF-MOF 0		lh Op-SF 0		lh MT-ST 1		rh PoCi-PoCi 0
PC3	rh ST-ST 0	PC3	rh CMF-PrC 0	PC2	lh RMF-In 0	PC4	lh PoCi-PoCi 0	PC3	rh SP-SP 3
	rh ST-TT 1		rh Cu-SP 0		lh Tr-In 0		lh RMF-RMF 1		lh MT-MT 3
PC4	rh PoCi-SF 0	PC4	rh SP-SP 0	PC3	rh Op-SF 0	PC5	rh PoC-PrC 2	PC4	lh MT-ST 0
PC5	lh IT-IT 0		lh SM-SM 0		lh LOF-Or 0		rh RMF-RMF 1		lh Op-Op 0
PC6	rh SP-SP 0	PC4	rh B-B 0	PC3	lh LOF-RMF 0	PC5	rh RMF-SF 2	PC4	rh RMF-RMF 0
			rh B-MT 1		rh LOF-FPol 0		rh IP-SP 0		rh RMF-RMF 1
PC5	lh PoC-PrC 3	PC5	lh PrC-PrC 2	PC4	rh LOF-LOF 1	PC5	rh PoC-SM 0	PC4	rh RMF-SF 0
			rh Tr-RMF 0		rh LOF-RMF 0		rh SP-SP 3		rh RMF-SF 2
PC6	lh IT-IT 0	PC6	lh PoC-PoC 3	PC5	lh PoC-PoC 2	PC5	rh SP-SP 3	PC5	rh SF-SF 1
			rh PoC-PrC 2		lh Op-Op 0				lh B-ST 0
PC7	rh PoC-PrC 5	PC7	rh PrC-PrC 1	PC5	lh Op-PrC 0	PC5	rh SP-SP 3	PC6	lh PrC-PrC 0
	rh PrC-PrC 1		lh Op-PrC 0		rh PrC-SM 0				
PC8	rh Op-Op 0	PC8	rh Op-Op 0	PC5	lh Op-PrC 0	PC5	rh SP-SP 3	PC7	lh IT-MT 2
								PC7	rh IP-IP 2

**Tabla 7.7:** Resumen de los fascículos cortos con mayor valor de carga absoluta por componente principal. Se describen los pertenecientes a los componentes retenidos en el análisis.

AD		FA		MD	
PC1	THAL MOT RIGHT MNI	PC1	CC BODY MNI	PC1	IFO RIGHT MNI
PC2	CST long RIGHT MNI	PC2	CST long RIGHT MNI	PC2	IFO LEFT MNI
PC3	IFO LEFT MNI	PC3	FORNIX LEFT MNI	PC3	FORNIX LEFT MNI
RD		QA			
PC1	THAL PAR LEFT MNI	PC1	THAL MOT LEFT MNI		
PC2	CST LEFT MNI	PC2	IL LEFT MNI		

**Tabla 7.8:** Listado de fascículos largos con los valores de carga absoluta más elevados en cada componente principal. Se consideran únicamente aquellos asociados a los componentes retenidos durante el análisis.

A los componentes principales seleccionados se les aplicó ANCOVA para cada medida. Resultados destacados con  $p < 0,05$  se pueden observar en la Tabla 7.9 para las fibras cortas. Análisis en fibras largas no arrojó ningún resultado significativo.

ANCOVA FIBRAS CORTAS			
FA		RD	
<b>PC6</b>	0,0377	<b>PC2</b>	0,0330
		<b>PC5</b>	0,0370

**Tabla 7.9:** Resultados de métricas junto con sus componentes principales correspondientes significativos una vez aplicado el análisis de covarianza en fibras cortas. Métricas AD, MD y QA no tuvieron valores menores a 0,05.

Resultados importantes de las regresiones lineales univariadas y multivariadas se observan en las Tablas 7.10 y 7.11 para las fibras largas y 7.12 para las fibras cortas.

Métrica	Regresiones Univariadas				Regresiones Multivariadas			
	PC	Variable	p-value	p-FDR	PC	Variable	p-value	p-FDR
AD	PC1	PANSS Total	0,0109	<b>0,0327</b>				
		PANSS Positivo	0,0207	0,0620				
		PANSS Negativo	0,0247	0,0741				
MD	PC1	PANSS Total	0,0211	0,0632	PC2	PANSS Negativo	0,0129	0,0647
		PANSS Positivo	0,0042	<b>0,0125</b>				
		PANSS Negativo	0,0093	<b>0,0172</b>				
	PC2	PANSS Negativo	0,0172	<b>0,0172</b>				
	PC3	PANSS Positivo	0,0324	<b>0,0487</b>				
		PANSS Negativo	0,0132	<b>0,0172</b>				

**Tabla 7.10:** Resultados de aplicación de regresiones lineales en fibras largas (univariadas y multivariadas). Se destacan los componentes principales (PC) con un  $p$ -value  $< 0,05$ . Los valores bajo ese umbral luego de aplicar la corrección se encuentran ennegrecidos.

Métrica	Regresiones Univariadas				Regresiones Multivariadas			
	PC	Variable	p-value	p-FDR	PC	Variable	p-value	p-FDR
RD	PC1	PANSS Total	0,0235	<b>0,0469</b>	PC2	PANSS Negativo	0,0090	<b>0,0451</b>
		PANSS Positivo	0,0085	<b>0,0170</b>				
		PANSS Negativo	0,0200	<b>0,0200</b>				
	PC2	PANSS Negativo	0,0052	<b>0,0104</b>				
QA	PC1	PANSS Negativo	0,0239	<b>0,0479</b>	PC1	PANSS Total	0,0341	0,1521

**Tabla 7.11:** Resultados de aplicación de regresiones en fibras largas (lineales univariadas y multivariadas). Se destacan los componentes principales (PC) con un p-value < 0,05. Los valores bajo ese umbral luego de aplicar la corrección se encuentran ennegrecidos. (Continuación).

Métrica	Regresiones Univariadas				Regresiones Multivariadas			
	PC	Variable	p-value	p-FDR	PC	Variable	p-value	p-FDR
AD	PC1	PANSS Total	0,0386	0,1158				
		PANSS Positivo	0,0353	0,2117				
	PC6	PANSS Total	0,0130	0,0781				
		PANSS Negativo	0,0093	0,0559				
FA	PC3	YMRS	0,0138	0,0641	PC3	YMRS	0,0089	<b>0,0446</b>
	PC6	YMRS	0,0160	0,0641	PC6	YMRS	0,0125	0,0626
	PC8	PANSS Total	0,0418	0,3341	PC8	PANSS Positivo	0,0340	0,1701
		PANSS Positivo	0,0040	<b>0,0318</b>				
MD	PC2	YMRS	0,0152	0,0761	PC1	YMRS	0,0100	<b>0,0499</b>
					PC2	YMRS	0,0127	0,0636
	PC5	YMRS	0,0465	0,1162	PC3	YMRS	0,0275	0,1377
					PC5	YMRS	0,0300	0,1502
RD	PC4	YMRS	0,0003	<b>0,0015</b>	PC3	PANSS Positivo	0,0229	0,0889
						YMRS	0,0356	0,0889
	PC5	YMRS	0,0130	<b>0,0325</b>	PC4	YMRS	0,0047	<b>0,0236</b>
					PC5	YMRS	0,0002	<b>0,0011</b>
QA	PC4	PANSS Negativo	0,0336	0,1372	PC6	PANSS Total	0,0031	<b>0,0143</b>
	PC6	PANSS Negativo	0,0392	0,1372		PANSS Negativo	0,0057	<b>0,0143</b>

**Tabla 7.12:** Resultados del análisis mediante regresiones lineales aplicadas a las fibras cortas (univariadas y multivariadas). Se resaltan aquellos componentes principales (PC) que presentan un valor p inferior a 0,05. Aquellos que mantienen significancia tras la corrección por comparaciones múltiples se muestran ennegrecidas.

## 7.2 Conectividad Funcional

### 7.2.1 Pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales

Los resultados presentados a continuación corresponden al análisis de datos de rs-fMRI aplicado a la muestra de 130 sujetos. Todas las pruebas estadísticas fueron aplicadas para las redes cerebrales obtenidas a partir de una retención de 10%, 15%, 20 y 25% de las conexiones más fuertes.

En relación con las métricas de teoría de grafos a nivel local como la eficiencia local (LE), el grado nodal (ND), la centralidad de intermediación (BC) y la centralidad de vector propio (EC) y las métricas a nivel global, como la eficiencia global, el coeficiente de agrupamiento, la asortatividad y la característica de “mundo pequeño”, se examinaron la distribución de los datos en los 166 nodos para el caso de métricas locales, y a modo de red general para las métricas globales. Porcentajes de cumplimiento de distribución normal, homogeneidad de la varianza y aplicación de pruebas de t-test se pueden ver en las Tablas 7.13 - 7.16, para cada uno de los umbrales.

UMBRAL 10%			
Métrica	Distribución Normal	Homogeneidad de la Varianza	Ambos
LE	4%	48%	2%
ND	19%	57%	18%
BC	0%	41%	0%
EC	0%	52%	0%

**Tabla 7.13:** Porcentajes estadísticos luego del análisis de características al 10% de las conexiones más fuertes. La categoría “Ambos” implica la aplicación de la prueba paramétrica “t-test”. LE: Eficiencia local. ND: Grado nodal. BC: Centralidad de intermediación. EC: Centralidad de vector propio.

UMBRAL 15%			
Métrica	Distribución Normal	Homogeneidad de la Varianza	Ambos
LE	8%	46%	5%
ND	19%	64%	19%
BC	0%	43%	0%
EC	1%	60%	1%

**Tabla 7.14:** Resultados del análisis el 15% de las conexiones más fuertes de la distribución normal y homogeneidad de la varianza la matriz de conectividad. LE: Eficiencia local. ND: Grado nodal. BC: Centralidad de intermediación. EC: Centralidad de vector propio.

UMBRAL 20%			
Métrica	Distribución Normal	Homogeneidad de la Varianza	Ambos
LE	13%	47%	9%
ND	16%	69%	15%
BC	0%	44%	0%
EC	1%	67%	1%

**Tabla 7.15:** Porcentajes obtenidos luego de aplicar pruebas estadísticas en el 20% de las conexiones más fuertes para determinar si las variables cumplen con los supuestos para aplicar la prueba “t-test”. LE: Eficiencia local. ND: Grado nodal. BC: Centralidad de intermediación. EC: Centralidad de vector propio.

UMBRAL 25%			
Métrica	Distribución Normal	Homogeneidad de la Varianza	Ambos
LE	21%	56%	14%
ND	12%	69%	12%
BC	0%	46%	0%
EC	1%	71%	1%

**Tabla 7.16:** Último umbral analizado estadísticamente para encontrar si cumple con normalidad en su distribución y con varianza homogénea. Se muestran los porcentajes obtenidos para cada característica. LE: Eficiencia local. ND: Grado nodal. BC: Centralidad de intermediación. EC: Centralidad de vector propio.

A partir de las estadísticas obtenidas, se decidió escoger el umbral que retiene un 15% de las conexiones más fuertes en la matriz de conectividad, siendo ésta la más estable en términos de sensibilidad y especificidad. Un umbral menor puede resultar más restrictivo, mientras que un umbral superior puede incluir una mayor proporción de ruido.

Las Tablas del Anexo A.20 - A.24 y A.25 presentan los resultados para aquellos casos en que se identificaron diferencias estadísticamente significativas para las métricas locales y globales respectivamente. Para reducir el riesgo de errores tipo I asociados, se aplicó FDR. Los nodos y métricas que mantuvieron significancia tras esta corrección junto con los resultados de los análisis de regresión univariada se encuentran en las Tablas 7.17 y 7.18.

	FDR
Métrica Global	p-value
Coficiente de Agrupamiento	0,038 ↓

**Tabla 7.17:** Métrica global significativa luego de aplicar corrección por comparaciones múltiples. ↓: Disminuyó en pacientes.

Nodo	Región	FDR	FDR		FDR	FDR		Regresión	Regresión
		LE	Regresión LE -VC	ND	Regresión ND -VC	BC	Regresión BC -VC	EC	Regresión EC -VC
35	(I) Giro cingulado anterior y paracingulado	0,795		0,031 ↓	-	0,579		0,012 ↓	-
46	(D) Amígdala	0,888		0,029 ↓	-	0,738		0,012 ↓	-
68	(D) Giro supramarginal	0,926		0,234		0,513		0,034 ↓	<b>PANSS Negative</b>
85	(I) Giro temporal superior	0,862		0,042 ↑	-	0,625		0,060	
86	(D) Giro temporal superior	0,644		0,042 ↑	-	0,257		0,112	
91	(I) Giro temporal medio	0,715		0,016 ↑	-	0,269		0,017 ↑	-
92	(D) Giro temporal medio	0,941		0,031 ↑	-	0,579		0,040 ↑	-
96	(D) Crus I del hem. cerebeloso	0,744		0,070		0,928		0,040 ↑	-
100	(D) Lóbulo III del hem. cerebeloso	0,657		0,016 ↓	-	0,048 ↓	-	0,029 ↓	-
103	(I) Lóbulo VI del hem. cerebeloso	0,644		0,114		0,346		0,040 ↓	-
133	(I) Reuniense	0,916		0,055		0,448		0,034 ↓	-
134	(D) Reuniense	0,633		0,075		0,754		0,034 ↓	-
139	(I) Cuerpo geniculado lateral	0,916		0,311		0,048 ↓	-	0,448	
140	(D) Cuerpo geniculado lateral	0,788		0,114		0,346		0,043 ↓	-
147	(I) Pulvinar lateral	0,026 ↓	-	0,404		0,291		0,166	
150	(D) Pulvinar inferior	0,909		0,031 ↓	-	0,075		0,043 ↓	-
151	(I) Corteza cingulada anterior, subgenual	0,721		0,075		0,048 ↓	-	0,156	
158	(D) Núcleo accumbens	0,788		0,042 ↑	<b>PANSS Negative</b>	0,448		0,034 ↑	-

**Tabla 7.18:** Listado de nodos significativos en métricas locales luego de aplicar corrección por comparaciones múltiples.

D: Hemisferio Derecho. I: Hemisferio Izquierdo. VC: Variables Clínicas. ↓: Disminuyó en pacientes. ↑: Aumentó en pacientes.

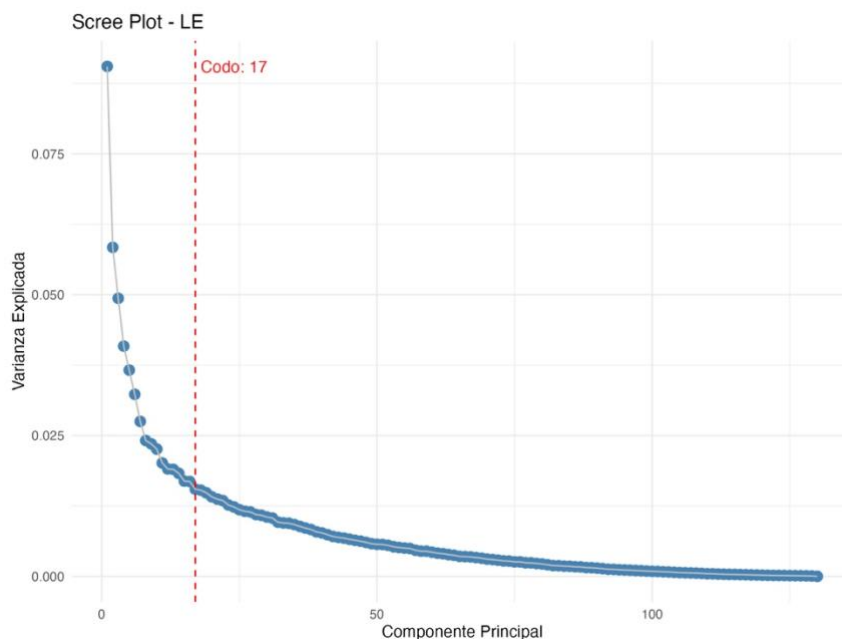




Para una descripción más detallada del desempeño del modelo según cada métrica evaluada, se pueden encontrar en las Tablas del Anexo A.26 y A.27 junto con los hiperparámetros óptimos seleccionados mediante Grid Search.

### 7.2.3 Análisis de Componentes Principales

De forma similar al análisis estructural, el Scree Plot fue seleccionado como el criterio más representativo para determinar la cantidad óptima de componentes principales a conservar. La figura correspondiente a la métrica de “Eficiencia Local” se presenta en la Figura 7.9, mientras que en la Figura del Anexo A.7 se encuentran los Scree Plots para las métricas locales restantes. Las métricas globales no fueron parte de este enfoque debido al número reducido de variables, por lo que no se vio necesario el disminuirlas aún más.



**Figura 7.9. Scree Plot de “Eficiencia Local” para determinar la cantidad de componentes principales a retener en la métrica. La línea roja vertical indica el punto donde se genera el quiebre en el gráfico.**

Los tractos más relevantes y representativos de cada componente, se encuentran detallados en las Tablas 7.20 y 7.21. Posteriormente, se aplicó un análisis de covarianza (ANCOVA) a los componentes retenidos, incorporando como covariables la edad y el sexo en el modelo. Los resultados más relevantes se muestran en la Tabla 7.22.

LE			ND		
PC1	28	(D) Giro orbital anterior	PC1	118	Lóbulo VIII del vermis
	84	(D) Giro de Heschl		121	(I) Tálamo, núcleo anteroventral
	94	(D) Giro temporal inferior	PC2	143	(I) Pulvinar anterior
	114	Lóbulo III del vermis	PC3	127	(I) Ventral lateral
PC2	122	(D) Tálamo, núcleo anteroventral	PC4	99	(I) Lóbulo III del hem. cerebeloso
	124	(D) Posterior lateral		138	(D) Parvocelular lateral mediodorsal
	155	(I) Corteza cingulada anterior, supracallosal	PC5	156	(D) Corteza cingulada anterior, supracallosal
PC3	95	(I) Crus I del hemisferio cerebeloso	PC6	105	(I) Lóbulo VIIB del hem. cerebeloso
	129	(I) Ventral posterolateral	PC7	109	(I) Lóbulo IX del hem. cerebeloso
	130	(D) Ventral posterolateral	PC8	98	(D) Crus II del hem. cerebeloso
PC4	164	(D) Sustancia negra, pars reticulata	PC9	52	(D) Giro lingual
PC5	111	(I) Lóbulo X del hemisferio cerebeloso	PC10	38	(D) Giro cingulado medio y paracingulado
	112	(D) Lóbulo X del hemisferio cerebeloso		69	(I) Giro angular
PC6	35	(I) Giro cingulado anterior y paracingulado		74	(D) Lobulillo paracentral
	69	(I) Giro angular	PC11	42	(D) Hipocampo
PC7	101	(I) Lóbulos IV y V del hemisferio cerebeloso	PC12	44	(D) Giro parahipocampal
	125	(I) Ventral anterior	PC13	48	(D) Cisura calcarina y corteza circundante
	163	(I) Sustancia negra, pars reticulata		70	(D) Giro angular
PC8	106	(D) Lóbulo VIIB del hemisferio cerebeloso	PC14	67	(I) Giro supramarginal
	132	(I) Intralaminar	PC15	47	(I) Cisura calcarina y corteza circundante
PC9	43	(I) Giro parahipocampal			
	44	(D) Giro parahipocampal			
PC10	30	(D) Giro orbital posterior			
	115	Lóbulos IV y V del vermis			
PC11	148	(D) Pulvinar lateral			
PC12	19	(I) Giro frontal superior, medial			
PC13	75	(I) Núcleo caudado			
PC14	9	(I) Giro frontal inferior, parte triangular			
PC15	27	(I) Giro orbital anterior			
PC16	80	(D) Núcleo lenticular, pálido			
PC17	42	(D) Hipocampo			

**Tabla 7.20:** Listado de nodos con los valores de carga absoluta más elevados en cada componente principal de cada métrica local. LE: Eficiencia Local. ND: Grado Nodal. Se consideran únicamente aquellos asociados a los componentes retenidos durante el análisis. D: Hemisferio Derecho. I: Hemisferio Izquierdo.

BC					EC			
PC1	145	(I) Pulvinar medial	PC20	30	(D) Giro orbital posterior	PC1	83	(I) Giro de Heschl
PC2	100	(D) Lóbulo III del hemisferio cerebeloso	PC21	163	(I) Sustancia negra, pars reticulata		88	(D) Polo temporal: giro temporal superior
PC3	43	(I) Giro parahipocampal	PC22	118	Lóbulo VIII del vermis	PC2	82	(D) Tálamo
	53	(I) Giro occipital superior	PC23	117	Lóbulo VII del vermis	PC3	84	(D) Giro de Heschl
	55	(I) Giro occipital medio		72	(D) Precuneus		157	(I) Núcleo accumbens
PC4	83	(I) Giro de Heschl	PC24	96	(D) Crus I del hemisferio cerebeloso	PC4	163	(I) Sustancia negra, pars reticulata
PC5	29	(I) Giro orbital posterior	PC25	70	(D) Giro angular	PC5	137	(I) Parvocelular lateral mediodorsal
	69	(I) Giro angular		104	(D) Lóbulo VI del hemisferio cerebeloso	PC6	28	(D) Giro orbital anterior
PC6	143	(I) Pulvinar anterior	PC26	105	(I) Lóbulo VIIB del hemisferio cerebeloso	PC7	38	(D) Giro cingulado medio y paracingulado
PC7	91	(I) Polo temporal: giro temporal medio	PC27	16	(D) Área motora suplementaria		48	(D) Cisura calcarina y corteza circundante
PC8	111	(I) Lóbulo X del hemisferio cerebeloso		32	(D) Giro orbital lateral		75	(I) Núcleo caudado
PC9	17	(I) Corteza olfatoria		131	(I) Intralaminar	PC8	105	(I) Lóbulo VIIB del hemisferio cerebeloso
	37	(I) Giro cingulado medio y paracingulado	PC28	3	(I) Giro frontal superior, dorsolateral	PC9	52	(D) Giro lingual
PC10	27	(I) Giro orbital anterior		25	(I) Giro orbital medial	PC10	3	(I) Giro frontal superior, dorsolateral
	71	(I) Precuneus	PC29	56	(D) Giro occipital medio	PC11	144	(D) Pulvinar anterior
PC11	52	(D) Giro lingual	PC30	67	(I) Giro supramarginal		145	(I) Pulvinar medial
PC12	74	(D) Lobulillo paracentral	PC31	134	(D) Reuniense	PC12	76	(D) Núcleo caudado
	75	(I) Núcleo caudado		106	(D) Lóbulo VIIB del hemisferio cerebeloso	PC13	44	(D) Giro parahipocampal
PC13	47	(I) Cisura calcarina y corteza circundante	PC32	107	(I) Lóbulo VIII del hemisferio cerebeloso	PC14	156	(D) Corteza cingulada anterior, supracallosal
	78	(D) Núcleo lenticular, putamen		149	(I) Pulvinar inferior			
PC14	137	(I) Parvocelular lateral mediodorsal	PC33	20	(D) Giro frontal superior, medial			
PC15	8	(D) Giro frontal inferior, parte opercular	PC34	31	(I) Giro orbital lateral			
PC16	45	(I) Amígdala		50	(D) Cuneus			
PC17	116	Lóbulo VI del vermis	PC35	95	(I) Crus I del hemisferio cerebeloso			
PC18	101	(I) Lóbulos IV y V del hemisferio cerebeloso	PC36	82	(D) Tálamo			
PC19	49	(I) Cuneus	PC37	142	(D) Cuerpo geniculado medial			
	127	(I) Ventral lateral		156	(D) Corteza cingulada anterior, supracallosal			

**Tabla 7.21:** Listado de nodos con los valores de carga absoluta más elevados en cada componente principal de cada métrica local. BC: Centralidad de intermediación. EC: Centralidad del vector propio. Se consideran únicamente aquellos asociados a los componentes retenidos durante el análisis. D: Hemisferio Derecho. I: Hemisferio Izquierdo.

ANCOVA MÉTRICAS LOCALES							
LE		ND		BC		EC	
PC8	0,0203	PC4	0,0012	PC12	0,0441	PC4	0,0028
		PC8	0,0388			PC6	0,0160
		PC13	0,0410			PC14	0,0280

**Tabla 7.22:** Resultados de métricas locales junto con sus componentes principales correspondientes significativos una vez aplicado el análisis de covarianza en resultados de PCA en nodos.

De forma complementaria, se desarrollaron análisis de regresión lineal univariada, con una única variable clínica por modelo, y multivariada, considerando simultáneamente todas las variables clínicas disponibles. Resultados se reportan en la Tabla 7.23.

Métrica	Regresiones Univariadas				Regresiones Multivariadas				
	PC	Variable	p-value	p-FDR	PC	Variable	p-value	p-FDR	
LE	PC8	PANSS Positivo	0,0474	0,2685	PC11	YMRS	0,0469	0,2345	
	PC11	YMRS	0,0068	0,1156					
	PC12	PANSS Positivo	0,0370	0,2685					
	PC14		IQ	0,0119	0,1009	PC14	IQ	0,0250	0,1249
			PANSS Positivo	0,0431	0,2685				
			IQ	0,0064	0,1009				
ND	PC4	PANSS Total	0,0420	0,4774	PC7	IQ	0,0326	0,1628	
		PANSS Positivo	0,0347	0,1733					
	PC8	PANSS Positivo	0,0087	0,0649	PC10	PANSS Negativo	0,0014	<b>0,0072</b>	
	PC9	PANSS Positivo	0,0078	0,0649					
	PC10	PANSS Negativo	0,0019	<b>0,0282</b>	PC14	YMRS	0,0463	0,1624	
BC	PC7	PANSS Positivo	0,0372	0,4525	PC7	PANSS Positivo	0,0055	<b>0,0275</b>	
	PC12	PANSS Total	0,0463	0,4282					
	PC14	PANSS Total	0,0184	0,3607	PC9	PANSS Negativo	0,0391	0,0943	
	PC24	YMRS	0,0227	0,4199		YMRS	0,0237	0,0943	
EC	PC2	PANSS Positivo	0,0356	0,4209	PC5	YMRS	0,0050	<b>0,0250</b>	
	PC4	PANSS Total	0,0263	0,3675	PC8	PANSS Negativo	0,0044	<b>0,0219</b>	
	PC5	YMRS	0,0123	0,1728	PC9	PANSS Negativo	0,0037	<b>0,0184</b>	
	PC8	PANSS Negativo	0,0274	0,2451		IQ	0,0363	0,0871	
	PC9	PANSS Negativo	0,0350	0,2451	PC11	IQ	0,0159	0,0794	

**Tabla 7.23:** Resultados de aplicación de regresiones lineales en nodos para la conectividad funcional (univariadas y multivariadas). Se destacan los componentes principales (PC) con un p-value < 0,05 para cada métrica local analizada.

Se encuentran ennegrecidos los valores inferiores al umbral luego de aplicar la corrección. BC: Centralidad de intermediación. EC: Centralidad de vector propio.

## 7.3 Comparación e Integración de resultados

### 7.3.1 Resultados generales de la investigación

En las Tablas 7.24 a 7.27 y en las Figuras 7.10 y 7.11 se puede comparar las zonas del cerebro más afectadas en la conexión estructural y funcional, con un resumen de todos los análisis aplicados para cada medida en este trabajo. Esto indica a grandes rasgos una disminución en la comunicación por parte del lóbulo frontal, debido a una mayor concentración de alteraciones en fibras y nodos pertenecientes a este, incluyendo conexiones entre regiones prefrontales dorsolaterales, mediales y orbitofrontales. También se evidenciaron cambios importantes en el lóbulo temporal, especialmente en las conexiones anteriores e inferiores, y en el lóbulo parietal. Alteraciones adicionales, pero en menor cantidad, se encontraron en el lóbulo occipital, y en estructuras subcorticales y límbicas como el tálamo, fórnix y cíngulo.

Fascículo	TE	SVM	ANCOVA	Regresiones con PC				
				PT	PN	PP	IQ	YMRS
AR ANT LEFT MNI	QA							
AR ANT RIGHT MNI	QA							
AR LEFT MNI	QA							
AR RIGHT MNI	QA							
CC BODY MNI	QA	AD FA MD RD QA						
CC GENU MNI	QA							
CC ROSTRUM MNI	QA	AD FA MD RD						
FORNIX RIGHT MNI		AD						
IFO LEFT MNI		AD FA MD RD QA			MD			
IFO RIGHT MNI					MD	MD		
THAL FRONT LEFT MNI	QA							
THAL FRONT RIGHT MNI	QA							
THAL MOT LEFT MNI	QA				QA			
THAL MOT RIGHT MNI	QA				AD			
CG2 RIGHT MNI		AD FA RD						
CG RIGHT MNI	QA							
CST LEFT MNI	QA				RD			
CST long LEFT MNI	QA							
CST long RIGHT MNI	QA							
CST RIGHT MNI	QA	FA						
FORNIX LEFT MNI		AD MD			MD	MD		
THAL PAR LEFT MNI	QA			RD	RD	RD		
THAL TEMP RIGHT MNI	QA							
UN LEFT MNI	QA							

**Tabla 7.24:** Resumen de resultados significativos de dMRI en fibras largas obtenidos en todos los análisis estadísticos aplicados. Color verde es anisotropía cuantitativa (QA), amarillo es difusividad axial (AD), naranja es anisotropía fraccional (FA), celeste es difusividad media (MD) y rosado es difusividad radial (RD). TE: Tests estadísticos. PT: PANSS Total. PN: PANSS Negativo. PP: PANSS Positivo.

Fascículo	TE	SVM	ANCOVA	PC con regresiones				
				PT	PN	PP	IQ	YMRS
lh_B-ST_0			RD					
lh_CMF-RMF_0		AD MD RD						
lh_CMF-SF_0		AD MD						
lh_Cu-PeCa_0		AD						
lh_Fu-Fu_3		AD FA MD RD						
lh_IP-MT_1		AD QA						
lh_IT-IT_0			FA					
lh_IT-MT_1		AD MD RD QA						
lh_IT-MT_2		MD						
lh_LOF-LOF_1								MD
lh_MOF-MOF_0								FA
lh_MT-MT_3		QA						
lh_Op-PrC_0		FA MD RD QA						
lh_PeCa-SP_0		AD						
lh_PoC-PrC_2		AD FA MD RD						
lh_RMF-RMF_2		AD FA RD						RD
lh_SF-SF_4		AD						
rh_CMF-PrC_0								FA
rh_CMF-RMF_0		MD RD						
rh_Cu-Cu_0								MD
rh_Cu-SP_0								FA MD
rh_IP-IP_2		AD FA						
rh_IP-MT_0		AD MD RD						
rh_IP-SP_0			RD					RD
rh_LO-PeCa_1		MD						
rh_LOF-LOF_0	QA							
rh_LOF-RMF_0		MD						
rh_MT-ST_0		FA RD QA						
rh_Op-Op_0						FA		
rh_PoC-PrC_2								RD
rh_PoC-SM_0			RD					RD
rh_PoC-SP_0				QA QA				
rh_RMF-RMF_0		QA						
rh_RMF-RMF_1								RD
rh_RMF-SF_2								RD
rh_SP-SP_0								FA
rh_SP-SP_3			RD					RD

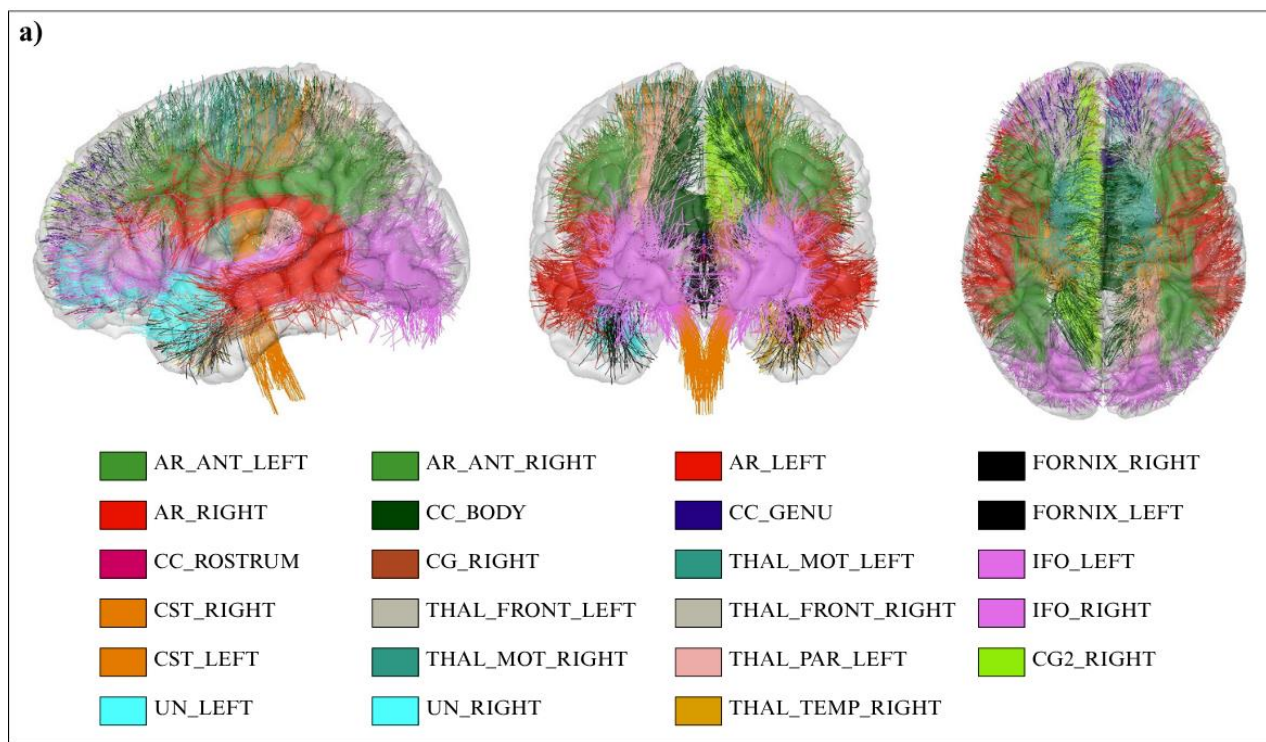
**Tabla 7.25:** Resumen de resultados significativos de dMRI en fibras cortas obtenidos en todos los análisis estadísticos aplicados. Color verde es anisotropía cuantitativa (QA), amarillo es difusividad axial (AD), naranja es anisotropía fraccional (FA), celeste es difusividad media (MD) y rosado es difusividad radial (RD). TE: Tests estadísticos. PT: PANSS Total. PN: PANSS Negativo. PP: PANSS Positivo.

Nodo	Región	TE	SVM					ANCOVA	PC con regresiones				
			BC	ND	LE	EC	PT		PN	PP	IQ	YMRS	
8	(D) Giro frontal inferior, parte opercular		BC	ND	LE								
10	(D) Giro frontal inferior, parte triangular		ND	EC	LE								
13	(I) Operculum rolandico		BC	ND	LE								
20	(D) Giro frontal superior, medial									BC		BC	
21	(I) Giro frontal superior, medial orbital		BC	ND	EC								
28	(D) Giro orbital anterior					EC							
29	(I) Giro orbital posterior		BC	ND	EC	LE							
30	(D) Giro orbital posterior		ND	EC	LE								
32	(D) Giro orbital lateral				EC								
35	(I) Giro cingulado anterior y paracingulado	ND	EC										
38	(D) Giro cingulado medio y paracingulado								ND				
46	(D) Amígdala	ND	EC										
49	(I) Cuneus		ND	EC	LE								
52	(D) Giro lingual								EC				
61	(I) Giro postcentral				LE								
68	(D) Giro supramarginal	EC											
69	(I) Giro angular								ND				
70	(D) Giro angular					ND							
74	(D) Lobulillo paracentral					BC			ND				
75	(I) Núcleo caudado					BC							
79	(I) Núcleo lenticular, pálido		ND	EC									
85	(I) Giro temporal superior	ND											
86	(D) Giro temporal superior	ND											
91	(I) Giro temporal medio	ND	EC							BC			
92	(D) Giro temporal medio	ND	EC										
96	(D) Crus I del hem. cerebeloso	EC		EC									
98	(D) Crus II del hem. cerebeloso					ND							
99	(I) Lóbulo III del hem. cerebeloso					ND							
100	(D) Lóbulo III del hem.cerebeloso	BC	ND	EC									
103	(I) Lóbulo VI del hem.cerebeloso	EC											
105	(I) Lóbulo VIIB del hem.cerebeloso								EC				
106	(D) Lóbulo VIIB del hem. cerebeloso					LE							
114	Lóbulo III del vermis		BC	ND	EC	LE							
124	(D) Posterior lateral		ND	EC	LE								

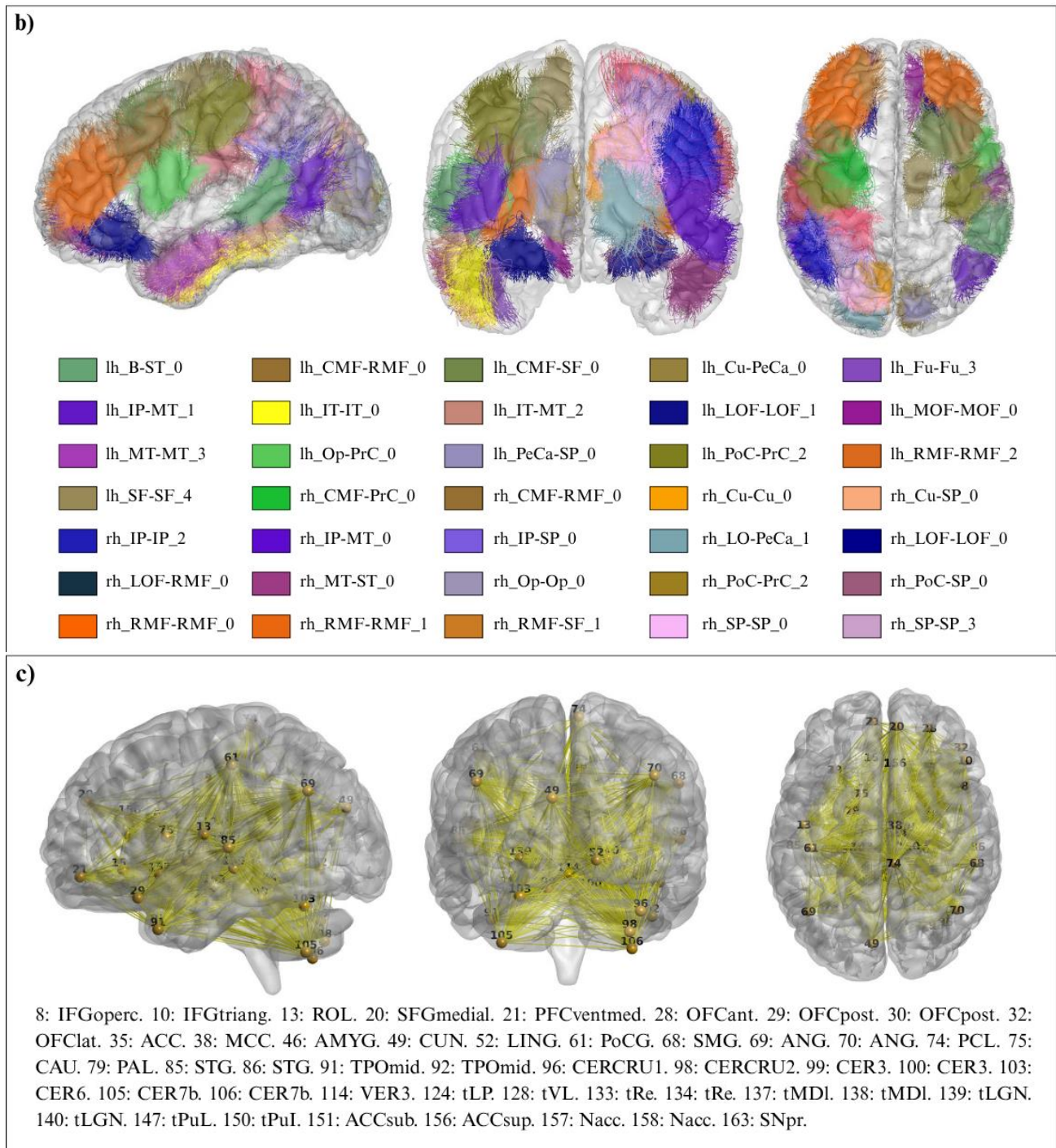
**Tabla 7.26:** Resumen de resultados significativos de fMRI obtenidos en nodos para los análisis estadísticos aplicados junto con las métricas locales. Color amarillo es eficiencia local (LE), rojo es grado nodal (ND), verde es centralidad de intermediación (BC) y morado es centralidad del vector propio (EC). TE: Tests estadísticos. PT: PANSS Total. PN: PANSS Negativo. PP: PANSS Positivo.

Nodo	Región	TE	SVM	ANCOVA	PC con regresiones				
					PT	PN	PP	IQ	YMRS
128	(D) Ventral lateral		BC ND						
133	(I) Reuniense	EC	ND EC						
134	(D) Reuniense	EC							
137	(I) Parvocelular lateral mediodorsal								EC
138	(D) Parvocelular lateral mediodorsal			ND					
139	(I) Cuerpo geniculado lateral	BC							
140	(D) Cuerpo geniculado lateral	EC							
147	(I) Pulvinar lateral	LE							
150	(D) Pulvinar inferior	ND EC							
151	(I) Corteza cingulada anterior, subgenual	BC	LE						
156	(D) Corteza cingulada anterior, supracallosal			EC					
157	(I) Núcleo accumbens		LE						
158	(D) Núcleo accumbens	ND EC							
163	(I) Sustancia negra, pars reticulata			EC	EC				

**Tabla 7.27:** (Continuación) Resumen de resultados significativos de fMRI obtenidos en nodos para los análisis estadísticos aplicados junto con las métricas locales. Color amarillo es eficiencia local (LE), rojo es grado nodal (ND), verde es centralidad de intermediación (BC) y morado es centralidad del vector propio (EC). TE: Tests estadísticos. PT: PANSS Total. PN: PANSS Negativo. PP: PANSS Positivo.



**Figura 7.10. a)** Resumen de todos los fascículos largos significativos en los análisis estadísticos tras corrección, modelo SVM y aplicación de PCA.



**Figura 7.11. Continuación de resumen de todos los resultados finales en los análisis estadísticos tras corrección, modelo SVM y aplicación de PCA. b) Fascículos cortos significativos. c) Nodos significativos junto con sus siglas respectivas del Atlas AAL3. (Abreviaciones en Tabla 4.5)**

### 7.3.2 Recopilación de estudios y resultados relacionados

Una vez reunida toda la información necesaria en los múltiples análisis realizados para la conectividad estructural y funcional, se realizó una búsqueda de estudios relacionados con la finalidad de comparar resultados obtenidos, como se ve en las Tablas 7.28 - 7.30.

Las investigaciones previas con dMRI en pacientes con psicosis han identificado de manera consistente reducciones en la FA [143]. Sin embargo, las regiones específicas y el alcance de estas alteraciones difieren entre estudios [144], [145]. A través de estas comparaciones, se han reportado alteraciones significativas en múltiples tractos de sustancia blanca, incluyendo fibras de proyección, asociación y comisurales, con alteraciones en fascículos localizados principalmente en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. Asimismo, se ha observado un aumento generalizado de los valores de MD y RD, sin cambios relevantes en AD, junto con alteraciones del QA, caracterizadas por incrementos en el cuerpo calloso y disminuciones en el cerebelo y el pedúnculo cerebeloso medio. Estas alteraciones parecen estar distribuidas entre los individuos, lo que refleja una variabilidad entre sujetos y dificulta su detección a nivel grupal. Estos resultados se han interpretado como indicativos de procesos dinámicos o compensatorios que se producen en diferentes fases clínicas. Sin embargo, también es posible que estos hallazgos tengan su origen en las limitaciones metodológicas inherentes al estudio de las fibras en la materia blanca.

Mientras que para el análisis funcional, si bien algunos estudios no encontraron diferencias globales significativas entre pacientes y controles, múltiples resultados señalaron alteraciones relevantes. Investigaciones previas con fMRI han informado de patrones de conectividad anormales en redes cerebrales clave, como la red por defecto, la red ejecutiva central y la red de saliencia [91]. En específico, pacientes presentaron una reducción generalizada de la eficiencia global y local, así como un coeficiente de agrupamiento disminuido. A nivel regional, se encontraron casos de disminuciones en métricas nodales, principalmente en el córtex prefrontal, el córtex occipital y regiones subcorticales como el putamen, siendo asociadas con la gravedad de los síntomas negativos.

AUTOR	PACIENTES	CONTROLES	ABNORMALIDADES	CORRELACIONES
Alvarado-Alanis et al. [146]	35	35	Anomalías en las fibras de proyección, fibras de asociación y comisurales, fórnix bilateral y pedúnculos cerebrales.	
Chan et al. [147]	39	64	Valores más bajos de FA en el ILF derecho.	Los valores de FA se correlacionan con la gravedad de los síntomas positivos.
Karlsgodt et al. [148]	12	17	Valores FA más bajos en el SLF.	Los valores FA en el SLF izquierdo se correlacionaron con el rendimiento en una tarea verbal.
Mendelsohn et al. [149]	9	5	No diferencias en la FA	
Wang et al. [150]	68	100	FA reducida en CC, TL izquierdo, lóbulo parietal derecho, lóbulo occipital izquierdo.	
Tang et al. [151]	38	38	FA reducida en cíngulo anterior derecho	Correlación negativa entre la FA y PANSS Positivo
Cheung et al. [152]	34	32	FA reducida en CG anterior izquierdo y medio derecho, giro temporal superior izquierdo y medio derecho, cuneus izquierdo y FL derecho.	Los síntomas positivos se correlacionaron positivamente con FA en estas regiones
Szesko et al. [153]	33	30	FA menor en UF bilateral, SLF izquierdo, FOF inferior izquierdo	Una menor FA en la UF bilateral se correlacionó con una mayor gravedad de los síntomas negativos
Bijanki et al. [154]	59	31		Correlación significativa entre la FA global y los síntomas negativos. Esta correlación dejó de ser significativa al añadir la edad como covariable.
Epstein et al. [155]	34	29	FA menor en CST bilateral, ILF bilateral, FOF inferior bilateral para pacientes.	
Lee et al. [156]	17	17	FA inferior en genu y cuerpo de CC, UF, FOF superior e inferior y fornix. Aumento de MD y RD en todas las regiones; sin diferencias para AD	La FA en el FOF inferior derecho tuvo una correlación positiva con los síntomas negativos, positivos y todos los ítems del WCST, la FA del CE derecho mostró una correlación positiva con las puntuaciones de la categoría completada del WCST.
Quan et al. [157]	16	18	FA reducida en el tracto GF-estriado inferior, RD aumentada en los tractos GF-estriado medio rostral bilateral y GF-estriado inferior bilateral.	Prueba WCST se correlacionó positivamente con FA del tracto GF-estriado medio rostral derecho y negativamente con RD del tracto GF-estriado medio rostral derecho, tracto GF-estriado inferior derecho.
Lu et al. [158]	33	18	Mayor AD, RD, MD en CC, C, CR, TL posterior, CI, ILF, FOF inferior	
<b>Moghaddam et al. [104]</b>	121	56	Incremento del QA en el cuerpo y el tapetum del CC y disminución del QA en el cerebelo bilateral y el pedúnculo cerebeloso medio.	Correlaciones significativas entre el GC de los tractos de sustancia blanca y la puntuación total, positiva y negativas de la PANSS.

**Tabla 7.28:** Resumen comparación de resultados de literatura para conectividad estructural a partir de dMRI. CC=corpus callosum; UF=uncinate fasciculus; SLF=superior longitudinal fasciculus; ILF=inferior longitudinal fasciculus; CG=cingulate gyrus; TL=temporal lobe; CE=external capsule; CST=corticospinal tract; FOF=fronto-occipital fasciculus; CI=internal capsule; PANSS=positive and negative syndrome scale; WCST= Wisconsin card sorting test; GF=frontal gyrus; FL=frontal lobe.

AUTOR	PACIENTES	CONTROLES	ATLAS	Nº NODOS	RED	RESULTADOS
Alexander-Bloch et al. [159]	13	19	HOA	100	Binaria	Disminución de la agrupación y la eficiencia local.
Bordier et al. [160]	78	91	Atlas de Crossley	638	Ponderada	Eficiencia local y global se redujeron en pacientes. No se encontró ninguna correlación significativa entre la Eficiencia Global o Local y los resultados de las pruebas cognitivas.
Erdeniz et al. [161]	23	23	AAL	90	Binaria	No se encontraron diferencias significativas en el coeficiente de agrupamiento, la longitud normalizada de la ruta o la eficiencia global y local. Diferencia significativa en tres regiones para el grado nodal, y seis para la eficiencia nodal en el análisis de correlación con el cuestionario de funcionamiento social.
Ganella et al. [162]	29	30	AAL	116	Binaria	Este estudio no encontró evidencia de conectividad funcional anormal en estado de reposo o topología en individuos con psicosis de primer episodio en relación con controles sanos.
He et al. [163]	35	35	ICA	105	Binaria	Las redes en pacientes mostraron un coeficiente de agrupamiento inferior y una menor eficiencia local.
Hummer et al. [164]	56	32	Atlas de Shen	278	Binaria	El grupo de pacientes demostró una menor conectividad entre cinco pares de redes funcionales distintas, en comparación con el grupo de control.
Li et al. [165]	35	30	HOA	110	Ponderada	Los pacientes mostraron una reducción de la eficiencia global y de la eficiencia nodal regional en los nodos de redes muy integradoras.
Lynall et al. [166]	12	15	AAL	72	Binaria	Desde el punto de vista topológico, las redes cerebrales funcionales presentaban un menor agrupamiento y un mundo más pequeño, y una menor probabilidad de núcleos de alto grado.
Parente et al. [167]	8	8	AAL	90	Binaria	La comparación con pacientes mostró una disminución de la eficiencia (local y global) asociada a una disminución de la conectividad entre los nodos centrales.
Peeters et al. [168]	73	72	AAL	90	Binaria	Encontraron un coeficiente de agrupamiento menor dentro de regiones cerebrales altamente interconectadas observada en el grupo de pacientes.
Sheffield et al. [169]	46	54	Atlas de Power	255	Ponderada	Tendencia general a que los pacientes presenten una menor eficacia local y global en relación con los controles.

**Tabla 7.29:** Resumen comparación de resultados de literatura para conectividad funcional a partir de fMRI y teoría de grafos.

AUTOR	PACIENTES	CONTROLES	ATLAS	Nº NODOS	RED	RESULTADOS
Su et al. [170]	49	28	AAL	90	NA	La eficiencia global en pacientes era inferior a la de los controles, pero la eficiencia local no difería entre los grupos. La gravedad de los síntomas negativos se correlacionó con la eficiencia global en pacientes.
Wang et al. [171]	36	36	Atlas de Craddock	200	Binaria	Pacientes mostraron un coeficiente de agrupación y una eficiencia de red local inferiores.
Xie et al. [172]	30	33	HOA	112	Binaria	Los pacientes mostraron métricas globales anormales en comparación con los controles. Los pacientes también mostraron métricas locales disminuidas, principalmente en el córtex prefrontal, el córtex occipital y regiones subcorticales.
Yu et al. [173]	74	40	AAL	90	Binaria	Puntaje de PANSS Negativo se correlacionó negativamente con la conectividad nodal del putamen derecho.
Zhu et al. [174]	76	50	AAL	90	Ponderada	Disminución del coeficiente de agrupación, de la eficiencia global y local, y aumento de la longitud del trayecto característico en pacientes.

**Tabla 7.30:** Resumen comparación de resultados con literatura para conectividad funcional a partir de fMRI y teoría de grafos. (Continuación).

### 7.3.3 Evaluación de la hipótesis

La hipótesis inicial de este trabajo propone que las fibras cortas de la sustancia blanca presentarían más alteraciones estructurales en pacientes con psicosis temprana, en comparación con las fibras largas, debido a su rol en la comunicación local y la organización cortical. Sin embargo, los resultados obtenidos no respaldan esta hipótesis. A pesar de que en los análisis estructurales se observaron alteraciones significativas en distintas medidas de difusión, estas no se concentraron únicamente en las fibras cortas. Por el contrario, fascículos largos que conectan regiones frontales y temporales, mostraron diferencias significativas entre grupos, junto con asociaciones significativas con variables clínicas como PANSS Negativo. Esto sugiere que las disrupciones estructurales en etapas iniciales de la psicosis presentan más alteraciones en fibras largas que cortas, permitiendo la integración funcional entre regiones cerebrales distantes.

### 7.4 Discusión

En cuanto al análisis estructural, la cantidad de fascículos que cumplían los supuestos de homogeneidad de varianza y distribución normal fue mayor para las fibras largas que para las cortas. Esto se puede deber a la trayectoria más estable y bien definida entre regiones cerebrales que poseen

estas fibras, a diferencia de las fibras cortas que tienden a poseer una mayor variabilidad entre sujetos y por ende, resultan en ser menos estudiadas.

Se estudiaron las medidas de anisotropía y difusividad de dos modelos distintos, DTI y GQI. Este último es más sensible al cruce de fibras, por lo que se esperaba obtener resultados más precisos con este modelo. Estadísticamente hablando, solo la medida de anisotropía cuantitativa, que proviene de GQI, se encontró significativa luego de aplicar corrección FDR. Esto podría indicar cambios en la integridad axonal al afectar la estructura de las fibras de la materia blanca, donde el lóbulo frontal sería el más afectado al ser el que presenta la mayor concentración de fascículos significativos, donde se destacan: *Arcuate* derecho, *Superior Motor Thalamic Radiation* en el hemisferio izquierdo, *Fronto - Thalamic Radiation* en ambos hemisferios, *LOF-LOF* para ambos hemisferios, *lh\_RMF-RMF*, *y rh\_RMF-SF*; en los cuales además de encontrar una diferencia significativa, también se asociaron a la variable clínica de “PANSS Negative” mediante regresiones univariadas.

Para la clasificación por aprendizaje automático mediante el modelo SVM, se encontró una mayor cantidad de fascículos cortos que largos capaces de determinar mediante métricas la categoría de un sujeto (paciente o control), donde se consideraron importantes los resultados que obtuvieron un “*accuracy*” mayor al 70%. Esto, si bien no indica una separación perfecta entre grupos, se considera aceptable en el contexto de estudios en psicosis temprana. Trabajos previos en el área han reportado desempeños comparables, con “*accuracy*” entre 65% y 85% [175], [176], [177], lo que sugiere que el modelo obtiene información relevante a pesar de la alta variabilidad entre sujetos.

Dentro de las cinco métricas estudiadas, la difusividad axial fue la más discriminativa, esta se refiere a la difusión del agua a lo largo del eje principal de la fibra, lo que proporciona información importante sobre su integridad. Que existan alteraciones en esta medida podría implicar daños al axón de la fibra o cambios en la materia blanca. De forma similar al análisis estadístico previo, la mayoría de los fascículos destacados se concentran en el lóbulo frontal (*lh\_CMF-RMF*, *lh\_CMF-SF*, *lh\_Op-PrC*, *lh\_RMF-RMF*, *lh\_SF-SF*, *rh\_CMF-RMF*, *rh\_LOF-RMF*, *rh\_RMF-RMF*, *Inferior frontal gyrus*, *Superior frontal gyrus* y *Posterior orbital gyrus*), seguido del lóbulo temporal (*lh\_Fu-Fu*, *lh\_IP-MT*, *lh\_IT-MT*, *lh\_IT-MT*, *lh\_MT-MT*, *rh\_IP-MT* y *rh\_MT-ST\_0*).

El análisis de componentes principales permitió reducir la dimensionalidad del conjunto de datos de medidas de difusión, manteniendo la mayor varianza posible. Para las fibras cortas, Los componentes más relevantes identificaron fibras predominantemente en los lóbulos frontal, temporal

y occipital, como *lh\_CMF-PrC*, *rh\_Op-PrC*, *lh\_ST-ST*, *lh\_MT-MT* y *lh\_IT-MT*. Las métricas encontradas significativas tras el análisis de covarianza, sugieren que la difusión radial en conjuntos específicos de fascículos cortos están afectadas en pacientes con psicosis temprana. En cuanto a los componentes principales y posibles asociaciones a características clínicas, se observó una tendencia de los fascículos largos a estar más relacionados con las variables de la prueba de PANSS, como *Inferior Fronto-Occipital fasciculus* en ambos hemisferios, *Superior Motor Thalamic Radiation* en ambos hemisferios, *Corticospinal Tract* izquierdo, *Fornix* izquierdo y *Superior Parietal Thalamic Radiation* izquierdo. Mientras que, los fascículos cortos obtuvieron más valores significativos al relacionar sus componentes principales con la severidad de los síntomas maníacos.

Para el análisis de conectividad funcional, a la mayoría de los nodos cerebrales se les aplicó la prueba de Mann-Whitney U al no cumplir con los criterios de la prueba paramétrica. A pesar de esto, se escogió continuar con las conexiones obtenidas al mantener el 15% de las conexiones más fuertes, ya que tenían los valores más estables dentro del resto sin agregar ruido innecesario. Dentro de las cinco métricas en las que se encontraron resultados significativos, la que más destacó fue la “Centralidad del Vector Propio”, al encontrar 13 nodos bajo el umbral de significancia. Esto sugiere que existe una reorganización jerárquica funcional, afectando regiones relacionadas con la regulación emocional (“*Anterior Cingulate*” y “*Paracingulate Gyri*”), la integración multisensorial (“*SupraMarginal Gyrus*” y “*Reuniens*”), y estructuras subcorticales (“*Amygdala*”, “*Lateral geniculate*”, “*Pulvinar lateral*”, “*Pulvinar inferior*” y “*Nucleus accumbens*”).

Para el análisis de clasificación a través del modelo SVM, ninguna métrica global obtuvo un “*accuracy*” > 70%, lo que sugiere que los patrones de alteraciones están más localizados que generalizados a toda la red. Las métricas locales más destacadas en el modelo fueron la “Eficiencia Local” (“*Inferior frontal gyrus*”, “*Posterior orbital gyrus*”, “*Lingual gyrus*”, “*SupraMarginal gyrus*”, “*Lateral posterior*”, “*Anterior cingulate cortex, subgenual*” y “*Nucleus accumbens*”) junto con la “Centralidad del Vector Propio” (“*Superior frontal gyrus, medial orbital*”, “*Posterior orbital gyrus*”, “*Lateral orbital gyrus*”, “*Cuneus*”, “*Lenticular nucleus, Pallidum*”, “*Lateral posterior*” y “*Reuniens*”), lo que sugiere que el cerebro pierde tanto eficiencia local como coherencia global.

Finalmente, los resultados del PCA mostraron que ciertos grupos de nodos, especialmente en el área subcortical y frontal (“*Caudate nucleus*” izquierdo, “*Mediodorsal lateral parvocellular*” derecho, “*Substantia nigra, pars reticulata*” izquierda y “*Anterior orbital gyrus*” derecho,

“*Paracentral lobule*” derecho, “*Anterior cingulate cortex, supracallosal*” derecho, respectivamente), están consistentemente alterados en medidas de eficiencia, conectividad e influencia funcional. Estas alteraciones se ven asociadas de gran forma con los síntomas evaluados, especialmente los síntomas positivos y negativos, así como la manía (YMRS).

En el estado del arte se ha observado una reducción de ciertas métricas de difusión, especialmente la FA, en diversos fascículos en pacientes con psicosis temprana, como por ejemplo, el “*Cuerpo calloso*”, el “*Fascículo longitudinal superior*”, el “*Fascículo longitudinal inferior*” y el “*Fascículo fronto-occipital inferior*” [178]. Valores más bajos de FA suelen interpretarse como un indicador de menor integridad de la sustancia blanca, lo que probablemente refleje una alteración en la organización axonal o en la estructura de la mielina [39], [179].

No todos los resultados obtenidos en este trabajo son consistentes con esta evidencia previa, ya que no se encontró diferencias significativas en FA al comparar con controles sanos. Sin embargo, sí se observó un aumento en los valores de QA en las fibras largas, como por ejemplo, en el “*Corpus Callosum Body*”. De forma similar, en [104] reportaron un incremento de QA en la misma región, siendo uno de los pocos estudios que ha evaluado esta métrica en pacientes con psicosis temprana.

A pesar de esto, este resultado contrasta con lo descrito por [180], quienes encontraron una disminución de FA en las fibras anteriores del cuerpo calloso en pacientes dentro de los dos primeros años desde el inicio de la psicosis, y con el metaanálisis de [5], que identificó reducciones de FA en el cuerpo calloso y el lóbulo temporal como los hallazgos más consistentes en psicosis temprana. Una posible explicación para esto radica en que, a diferencia de la FA, la QA puede definirse para cada una de las direcciones dentro de un vóxel, proporcionando así una mayor resolución espacial.

Sumado a esto, en este trabajo se observó una conectividad alterada entre el tálamo y regiones temporales y frontales, respaldando investigaciones previas que han demostrado que estas vías son esenciales para la integración sensorial y las funciones cognitivas, y que han sido señaladas de forma reiterada en metaanálisis sobre alteraciones en la WM para pacientes con psicosis [181], [182].

El análisis basado en teoría de grafos reveló alteraciones en las propiedades topológicas de las redes cerebrales en los pacientes. Si bien algunos estudios basados en teoría de grafos han reportado disminuciones en el mundo pequeño y la eficiencia global [120], [170], [183], hallazgos en este trabajo apuntaron principalmente cambios en el “*grado nodal*” y en la “*centralidad de vector propio*” Este

patrón difiere de lo descrito en la literatura, lo que sugiere que, las alteraciones podrían estar más focalizadas en regiones específicas que en la organización global de la red.

Finalmente, se identificaron correlaciones entre las diferencias en la eficiencia de la red funcional y la gravedad de los síntomas, en concordancia con lo reportado previamente [184]. Estos resultados refuerzan la noción de que las alteraciones estructurales y funcionales en la conectividad cerebral no solo caracterizan a la psicosis en fases tempranas, sino que también guardan una relación directa con cómo se manifiestan los síntomas.

## Capítulo 8. Conclusiones

---

### 8.1 Discusión

La investigación desarrollada implicó múltiples desafíos técnicos que fueron esenciales para cumplir los objetivos propuestos de forma exitosa y a tiempo. Se requirieron altos recursos computacionales para manejar los datos y ejecutar los análisis, especialmente en lo que respecta a tiempos de procesamiento de las imágenes. Esto con el objetivo de abordar de manera integral la conectividad cerebral en psicosis temprana, desde un enfoque tanto estructural como funcional. Sin embargo, el contar con un equipo de alto rendimiento y mayor capacidad de procesamiento, fue clave para reducir el tiempo empleado en las tareas, optimizando la continuidad del trabajo y mejorando la eficiencia en los análisis.

Para la etapa del análisis estructural, la obtención de las métricas de difusividad y de anisotropía permitió extraer información importante sobre los fascículos en la materia blanca. La segmentación de fibras cortas y largas hizo posible el analizar de manera específica los cambios microestructurales en las fibras de distintas regiones. Uno de los desafíos extras a mencionar, fue el incorporar una nueva métrica como la anisotropía cuantitativa (QA), que significó adaptar los análisis más allá del modelo del tensor de difusión, aumentando la capacidad de interpretación de resultados de las alteraciones estructurales.

Respecto a la conectividad funcional, uno de los principales desafíos fue definir el umbral de correlación para binarizar las matrices. Por esta razón, se evaluaron diferentes valores con el propósito de encontrar el que ofreciera mayor consistencia entre los sujetos y que, de la misma forma, resultara coherente desde el punto de vista clínico. La elección final se basó en una combinación de criterios objetivos y de interpretabilidad en el contexto de psicosis.

El empleo de múltiples análisis en este estudio, permitió examinar en profundidad las alteraciones presentes en la conectividad estructural y funcional de sujetos con psicosis temprana, aportando información desde distintos enfoques. La combinación de distintos tipos de datos de pacientes con menos de 5 años desde su primer episodio psicótico, junto con metodologías estadísticas y técnicas de clasificación, contribuyó a respaldar la idea de que los cambios en la conectividad cerebral son detectables desde las primeras fases del trastorno.

Las alteraciones se encontraron más significativas para las fibras largas en el análisis estadístico en la medida “Anisotropía Cuantitativa” del análisis estructural. Esto era esperable debido a la estabilidad de estas fibras y al modelo del que proviene esta medida, ya que es conocido por capturar alteraciones microestructurales en regiones complejas donde se cruzan fibras en distintas direcciones, como los tractos tálamo-frontales y comisurales. Al no depender de las restricciones del modelo tensorial, la QA permite identificar con más precisión las alteraciones axonales y de mielinización que, pueden afectar la integridad de las fibras de la materia blanca.

En el mismo tipo de análisis, pero para la conectividad funcional, destacó la métrica “Centralidad del Vector Propio” con mayores nodos significativos. Esta métrica considera no sólo cuántas conexiones tiene un nodo, sino también la importancia de sus vecinos en la red, lo que permite revelar cambios en la jerarquía de las regiones cerebrales. El encontrar cambios significativos en esta métrica, sugiere a una posible reconfiguración en la red a partir de cambios generados por la psicosis temprana en pacientes. El que exista variación negativa entre nodos, habla de pérdida de conexión o menor influencia, mientras que un cambio positivo podría apuntar a una posible compensación o hiperconectividad en regiones. Este tipo de patrón, observado también en la métrica global que resultó significativa al disminuir en el grupo de pacientes, “Coeficiente de agrupamiento”, podría reflejar una reorganización tanto a nivel local como global, con implicancias en la eficiencia general de la red y en el procesamiento de la información desde fases iniciales de la psicosis.

Teniendo en cuenta lo anterior, puede ser motivo de sorpresa el considerar que la base de datos utilizada corresponde a pacientes en etapas iniciales de la enfermedad. Esto da a entender que deterioros en la conectividad estructural y funcional ocurren desde los primeros años del trastorno, no necesariamente en un largo plazo.

Las alteraciones fueron identificadas de manera consistente tanto con pruebas estadísticas convencionales como técnicas de reducción de dimensionalidad (PCA) y clasificación supervisada (SVM), lo que destaca la presencia de una desorganización jerárquica de la red cerebral desde las etapas iniciales, especialmente en tractos que conectan regiones frontales (*AR\_ANT\_LEFT*, *AR\_ANT\_RIGHT* y *UN\_LEFT*), subcorticales (*IFO\_RIGHT* y *IFO\_LEFT*) y comisurales (*CC\_GENU*, *CC\_BODY* y *CC\_ROSTRUM*) y nodos importantes del sistema límbico (*Giros cingulado anterior y paracingulado*, y *Amígdala*) y lóbulo parietal (*Giro Supramarginal* y *Giro Angular*).

## 8.2 Conclusiones

Esta tesis planteó un estudio exhaustivo de las alteraciones en la conectividad cerebral en pacientes con psicosis temprana basadas en imágenes dMRI y fMRI, a partir de la base de datos “Human Connectome Project for Early Psychosis”, que incluye 75 pacientes con psicosis y 55 individuos sanos como grupo control. El objetivo principal fue analizar tanto las fibras largas como las cortas de la materia blanca mediante la segmentación de fascículos utilizando tractografía probabilística y el evaluar la conectividad funcional cerebral aplicando métodos de correlación y análisis de grafos, lo que permitió explorar la organización cerebral a nivel global y local.

Los hallazgos del estudio evidenciaron alteraciones estructurales y funcionales en regiones específicas del cerebro, con asociaciones relevantes a síntomas clínicos del trastorno, cumpliendo así con los objetivos planteados.

El procesamiento de los datos incluyó la aplicación de protocolos de preprocesamiento para dMRI y fMRI mediante los pipelines proporcionados por la base de datos. Posteriormente, se aplicaron metodologías independientes para analizar la conectividad estructural y funcional de los datos.

Los resultados obtenidos muestran que tanto las métricas estructurales, obtenidas a partir de los modelos CSD y GQI, como las métricas funcionales derivadas de las matrices de conectividad, permiten identificar diferencias relevantes entre pacientes y controles. La aplicación de PCA resultó útil para simplificar y disminuir la dimensionalidad de datos, ya que ayudó a reducir la cantidad de variables sin perder información esencial. Por otra parte, el uso del modelo SVM mostró cierto poder de discriminación y clasificación en regiones específicas del cerebro, para tanto fibras como nodos.

Los resultados obtenidos respaldan la noción de seguir investigando sobre los deterioros que afectan la conectividad estructural y funcional cerebral y, como consecuencia, la aparición de síntomas de una enfermedad de la cual aún se tiene poco conocimiento de sus mecanismos neurobiológicos. Estos refuerza la idea de que el uso integrado de distintos tipos de datos y formas de análisis puede aportar una visión más completa sobre las alteraciones presentes en etapas iniciales del trastorno. Esto destaca la necesidad de seguir desarrollando herramientas y métodos que permitan estudiar con mayor detalle estos cambios, idealmente aplicadas en estudios con muestras más grandes.

Los resultados obtenidos contradicen la hipótesis planteada, al evidenciar que las fibras cortas de la sustancia blanca no presentaron más alteraciones significativas que las fibras largas en pacientes con psicosis temprana. Este hallazgo sugiere que, en etapas iniciales del trastorno, las alteraciones estructurales no se restringen a conexiones locales entre áreas cercanas, sino que afectan de manera relevante las conexiones de largo alcance, las cuales son fundamentales para la integración funcional entre regiones cerebrales distantes.

A pesar de esto, este trabajo aporta significativamente al estado del arte al realizar un análisis integrado y más exhaustivo que la mayoría de los estudios previos, al considerar en conjunto la conectividad estructural y funcional, y al evaluar de forma simultánea tanto fibras largas como cortas mediante métricas derivadas de modelos CSD y GQI. La combinación con análisis de grafos, reducción de la dimensionalidad a través de PCA y la clasificación mediante el modelo SVM permitió identificar un mayor número de regiones y fascículos relevantes, algunas de las cuales contradicen hallazgos previos mientras que otras los respaldan, brindando así mayor información con respecto a la conectividad cerebral en la psicosis temprana. Este enfoque integral no solo revela posibles patrones de disrupción cerebral, sino que también ofrece una metodología rigurosa y replicable para futuras investigaciones orientadas a una caracterización más detallada y precisa de las alteraciones en este trastorno.

Finalmente, los hallazgos refuerzan la necesidad de continuar investigando con muestras más amplias y diseños longitudinales, a fin de profundizar en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la psicosis temprana, así como para desarrollar herramientas más sensibles que favorezcan intervenciones y diagnósticos tempranos.

### **8.3 Trabajos a futuro**

Aun considerando los avances realizados en esta tesis, se pueden plantear múltiples ideas de cómo complementar el estudio de la conectividad cerebral para pacientes con psicosis temprana.

Uno de los puntos fuertes de este estudio fue la utilización de distintos enfoques metodológicos, como análisis estadísticos detallados, técnicas de reducción de dimensionalidad y modelos de clasificación supervisada, lo que permitió obtener resultados consistentes desde distintas perspectivas. No obstante, el tamaño de la muestra y la posible variabilidad clínica dentro del grupo de pacientes representan aspectos a considerar.

Por esta razón, se propone aumentar el tamaño de la muestra a analizar tanto en el grupo de pacientes como en el de controles. Esto permitirá mayor diversidad y variabilidad de datos y, como resultado, los hallazgos facilitarían el llegar a conclusiones más certeras sobre alteraciones en la conectividad cerebral en sujetos con psicosis. Esto es especialmente relevante para modelos como el SVM, cuyo rendimiento mejora al contar con más datos para el entrenamiento y para la estadística.

En el aspecto metodológico, es importante considerar algunas limitaciones específicas presentadas en este trabajo. Una de ellas es la elección del umbral proporcional del 15% para la construcción de las matrices de conectividad funcional. Si bien, esto se basó en criterios de estabilidad y reducción de ruido, puede influir en la densidad de la red y en los valores de las métricas obtenidas. Futuras investigaciones podrían evaluar la sensibilidad de los resultados frente a distintos umbrales o mediante métodos adaptativos que ajusten el nivel de conectividad de forma automática.

Asimismo, la selección del atlas AAL3 para la parcelación cerebral presenta ciertas limitaciones en cuanto a la delimitación funcional precisa de algunas regiones y su resolución, a pesar de ser ampliamente utilizado. El uso de otros atlas, como el de Schaefer [185] o el de Glasser [186], podría ofrecer una parcelación distinta de las redes cerebrales y permitir comparaciones más directas con estudios recientes de conectividad funcional.

Otro aspecto relevante a considerar es el posible sesgo asociado al uso de medicación por parte de algunos pacientes. Si bien esta información no se incluyó en los análisis, es sabido que los medicamentos antipsicóticos pueden modificar tanto la estructura como la función cerebral. Incluir esta variable en un futuro, permitiría interpretar con mayor precisión las alteraciones observadas y diferenciar los efectos propios del trastorno de los asociados al tratamiento.

Para seguir avanzando en esta línea investigativa, sería útil incorporar datos longitudinales o evaluar cómo el tratamiento podría influir en las alteraciones de la conectividad cerebral. Adicionalmente, se plantea considerar más variables clínicas al momento del análisis de las muestras de pacientes. Si bien se realizaron regresiones controlando por edad y sexo, y se evaluaron asociaciones con síntomas específicos, no se incluyeron aspectos importantes como el tiempo desde el diagnóstico o el uso de medicamentos. Incorporar esta información permitiría ofrecer una interpretación más completa de los resultados, aportando mayor profundidad al estudio de las alteraciones cerebrales en etapas tempranas del trastorno.

Finalmente, incluir a los sujetos diagnosticados con psicosis afectiva que también forman parte de la base de datos en los análisis podría aportar información relevante sobre similitudes y diferencias entre distintas categorías de psicosis al comparar sus patrones de conectividad. El seguir ahondando en el estudio de la conectividad cerebral en psicosis temprana posibilita el desarrollo de herramientas que puedan aportar a una detección más precisa y a intervenciones clínicas que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

## 8.4 Publicaciones asociadas

Instancias a nivel nacional e internacional donde el trabajo asociado a esta investigación fue presentado.

### 8.4.1 Paper WoS

Se envió un paper a *Brain Function and Structure Journal* (Q1). Este paper busca encontrar alteraciones en la conectividad del cerebro en pacientes con psicosis temprana, a partir de un enfoque integrado que contempló las fibras largas y cortas de la sustancia blanca para el análisis estructural, además de la aplicación de teoría de grafos para el estudio de conectividad funcional.

- Título: **Study of Alterations in Structural and Functional Connectivity of the Brain Based on Magnetic Resonance Imaging of Patients with Early Psychosis.**
- Autores: Paola Frías Leiva, Patricio Riquelme, Cecilia Hernández Rivas, Pamela Guevara Alvez.
- Instituciones: - Universidad de Concepción, Concepción, Chile.  
- Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### 8.4.2 Posters en Conferencias

Se presentó un póster en la Jornada Técnica del Centro Avanzado de Ingeniería Eléctrica y Electrónica, AC3E, de la Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, Chile, llevada a cabo el 8 de agosto de 2024. Este trabajo mostró los resultados asociados con el estudio de la materia blanca superficial en base de datos Human Connectome Project (HCP) for Early Psychosis junto con el análisis de la asimetría de la materia blanca y gris del cerebro a lo largo de la vida usando base de datos HCP Aging.

- Título: **Estudio de conectividad estructural basada en imágenes de Resonancia Magnética por Difusión.**

- Autores: Paola Frías Leiva, Catalina Vergara Donoso, Cecilia Hernández Rivas, Pamela Guevara Alvez.
- Instituciones: Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

Finalmente, se presentó un póster en la vigésima versión del Simposio Internacional sobre Procesamiento y Análisis de Información Médica, SIPAIM, llevada a cabo del 13 al 15 de noviembre de 2024 en Antigua, Guatemala. Este trabajo tenía como objetivo el identificar posibles alteraciones en las fibras cortas y su relación con los síntomas de psicosis mediante el análisis de imágenes de resonancia magnética por difusión de la base de datos del “Human Connectome Project for Early Psychosis”.

- Título: **Superficial White Matter Study in the “Human Connectome Project for Early Psychosis” Database.**
- Autores: Paola Frías Leiva, Cecilia Hernández Rivas, Pamela Guevara Alvez.
- Instituciones: Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

## Capítulo 9. Glosario

---

AAL3	: Atlas de Etiquetado Anatómico Automatizado 3, en inglés, Automated Anatomical Labelling Atlas 3.
ACT	: Tractografía con restricciones anatómicas, en inglés, Anatomically-Constrained Tractography.
AD	: Difusividad axial, en inglés, Axial Diffusivity.
ANCOVA	: Análisis de Covarianza, en inglés, Analysis of Covariance.
BC	: Centralidad de Intermediación, en inglés, Betweenness Centrality.
BOLD	: Dependiente del nivel de oxígeno en sangre, en inglés, blood-oxygen-level-dependent.
CSD	: Desconvolución esférica restringida, en inglés, Constrained Spherical Deconvolution.
dMRI	: Resonancia Magnética por Difusión, en inglés, diffusion Magnetic Resonance Imaging.
DSM-5	: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición, en inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.
EC	: Centralidad del Vector Propio, en inglés, Eigenvector Centrality.
DTI	: Imagen de tensor de difusión, en inglés, Difusión Tensor Imaging.
FA	: Anisotropía fraccional, en inglés, Fractional Anisotropy.
FC	: Conectividad funcional, en inglés, Functional Connectivity.
FDR	: Tasa de Descubrimiento Falso, en inglés, False Discovery Rate.
fMRI	: Resonancia Magnética Funcional, en inglés, functional Magnetic Resonance Imaging.
FOD	: Distribuciones de Orientación de las Fibras, en inglés, Fiber Orientation Distributions.
fODF	: Función de Distribución de Orientación de las Fibras, en inglés, Fiber Orientation Density Function.
GQI	: Muestreo de Q Generalizado, en inglés, Generalized q-Sampling Imaging.
GUI	: Interfaz gráfica de usuario, en inglés, Graphical User Interface.
HCP	: Human Connectome Project.
HCP-EP	: Human Connectome Project for Early Psychosis.
LE	: Eficiencia Local, en inglés, Local Efficiency.
MD	: Difusividad media, en inglés, Mean Diffusivity.
MNI	: Instituto Neurológico de Montreal, en inglés, Montreal Neurological Institute.
MRI	: Resonancia Magnética, en inglés, Magnetic Resonance Imaging.

- ND : Grado Nodal, en inglés, Node Degree.
- NITRC : Laboratorio de herramientas y recursos de neuroimagen, en inglés, Neuroimaging Tools and Resources Collaboratory.
- PANSS : Escala de Síndrome Positivo y Negativo, en inglés, Positive and Negative Syndrome Scale.
- PCA : Análisis de Componentes Principales, en inglés, Principal Component Analysis.
- PCC : Coeficiente de Correlación de Pearson, en inglés, Pearson Correlation Coefficient.
- QA : Anisotropía Cuantitativa, en inglés, Quantitative Anisotropy.
- QSDR : Reconstrucción Difeomórfica del Espacio Q, en inglés, Q-Space Diffeomorphic Reconstruction.
- RD : Difusividad radial, en inglés, Radial Diffusivity.
- rfMRI : Resonancia Magnética Funcional en estado de reposo, en inglés, Resting Functional Magnetic Resonance Imaging.
- ROI : Región de interés, en inglés, Region of Interest.
- SDF : Función de Distribución de Spin, en inglés, Spin Distribution Function.
- SIFT : Filtrado de tractogramas basado en deconvolución esférica en inglés, Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms.
- SVM : Máquina Vectorial de Soporte, en inglés, Support Vector Machine.
- SWM : Materia blanca superficial, en inglés, Superficial White Matter.
- YMRS : Escala de Young para la Evaluación de la Manía, en inglés, Young Mania Rating Scale.

## Referencias

---

- [1] D. B. Arciniegas, “Psychosis,” *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 21, no. 3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry, p. 715, Jun. 2015, doi: 10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7.
- [2] A. Iftimovici, B. Chaumette, E. Duchesnay, and M.-O. Krebs, “Brain anomalies in early psychosis: From secondary to primary psychosis,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 138, p. 104716, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104716.
- [3] D. Shastin, S. Genc, G. D. Parker, K. Koller, C. M. W. Tax, J. Evans, K. Hamandi, W. P. Gray, D. K. Jones, and M. Chamberland, “Surface-based tracking for short association fibre tractography,” *NeuroImage*, vol. 260, p. 119423, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119423.
- [4] American Psychiatric Association, *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®*. American Psychiatric Publishing, 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425657.
- [5] S. Parnanzone, D. Serrone, M. C. Rossetti, S. D’Onofrio, A. Splendiani, V. Micelli, A. Rossi, and F. Pacitti, “Alterations of cerebral white matter structure in psychosis and their clinical correlations: a systematic review of Diffusion Tensor Imaging studies,” *Riv. Psichiatr.*, vol. 52, no. 2, pp. 49–66, Mar. 2017, Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.rivistadipsichiatria.it/archivio/2679/articoli/27441/>
- [6] J. Y.-M. Yang, C.-H. Yeh, C. Poupon, and F. Calamante, “Diffusion MRI tractography for neurosurgery: the basics, current state, technical reliability and challenges,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 66, no. 15, p. 15TR01, Jul. 2021, doi: 10.1088/1361-6560/ac0d90.
- [7] N. Prunier and A. Shenton Martha; Breier, “Human Connectome Project for Early Psychosis -- Release 1.1”, doi: 10.15154/1522899.
- [8] “Gray and white matter of the brain: MedlinePlus Medical Encyclopedia Image.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/18117.htm>
- [9] L. Thau, V. Reddy, and P. Singh, “Anatomy, Central Nervous System,” in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/>
- [10] “Brain Anatomy | Mayfield Brain & Spine Cincinnati, Ohio.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://mayfieldclinic.com/pe-anatbrain.htm>
- [11] “Superficial white matter imaging: Contrast mechanisms and whole-brain in vivo mapping | Science Advances.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaz9281>
- [12] T. Veale, I. B. Malone, T. Poole, T. D. Parker, C. F. Slattery, R. W. Paterson, A. J. M. Foulkes, D. L. Thomas, J. M. Schott, H. Zhang, N. C. Fox, and D. M. Cash, “Loss and dispersion of superficial white matter in Alzheimer’s disease: a diffusion MRI study,” *Brain Commun.*, vol. 3, no. 4, p. fcab272, Oct. 2021, doi: 10.1093/braincomms/fcab272.
- [13] E. Ji, P. Guevara, M. Guevara, A. Grigis, N. Labra, S. Sarrazin, N. Hamdani, F. Bellivier, M. Delavest, M. Leboyer, R. Tamouza, C. Poupon, J.-F. Mangin, and J. Houenou, “Increased and Decreased Superficial White Matter Structural Connectivity in Schizophrenia and Bipolar Disorder,” *Schizophr. Bull.*, vol. 45, no. 6, pp. 1367–1378, Oct. 2019, doi: 10.1093/schbul/sbz015.
- [14] T. A. Hummer, M. M. Francis, J. L. Vohs, E. Liffick, N. F. Mehdiyoun, and A. Breier, “Characterization of white matter abnormalities in early-stage schizophrenia,” *Early Interv. Psychiatry*, vol. 12, no. 4, pp. 660–668, 2018, doi: 10.1111/eip.12359.
- [15] C. F. Bartholomeusz, V. L. Croypley, C. Wannan, M. Di Biase, P. D. McGorry, and C. Pantelis, “Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories

- and implications for the staging model,” *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, vol. 51, no. 5, pp. 455–476, May 2017, doi: 10.1177/0004867416670522.
- [16] S. Cetin-Karayumak, M. A. Di Biase, N. Chunga, B. Reid, N. Somes, A. E. Lyall, S. Kelly, B. Solgun, O. Pasternak, M. Vangel, G. Pearlson, C. Tamminga, J. A. Sweeney, B. Clementz, D. Schretlen, P. V. Viher, K. Stegmayer, S. Walther, J. Lee, T. Crow, A. James, A. Voineskos, R. W. Buchanan, P. R. Szeszko, A. K. Malhotra, R. Hegde, R. McCarley, M. Keshavan, M. Shenton, Y. Rathi, and M. Kubicki, “White matter abnormalities across the lifespan of schizophrenia: a harmonized multi-site diffusion MRI study,” *Mol. Psychiatry*, vol. 25, no. 12, pp. 3208–3219, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41380-019-0509-y.
- [17] “Tractography Analysis of 5 White Matter Bundles and Their Clinical and Cognitive Correlates in Early-Course Schizophrenia | Schizophrenia Bulletin | Oxford Academic.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/42/3/762/2414018>
- [18] “Neuroprogression across the Early Course of Psychosis,” *J. Psychiatry Brain Sci.*, 2020, doi: 10.20900/jpbs.20200002.
- [19] “Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019,” *Lancet Psychiatry*, vol. 9, no. 2, pp. 137–150, Feb. 2022, doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
- [20] American Psychiatric Association, Ed., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96*, 4. ed., 7. print. Washington, DC, 1998.
- [21] N. B. Lundin, A. M. Blouin, H. R. Cowan, A. M. Moe, H. M. Wastler, and N. J. K. Breitborde, “Identification of Psychosis Risk and Diagnosis of First-Episode Psychosis: Advice for Clinicians,” *Psychol. Res. Behav. Manag.*, vol. 17, pp. 1365–1383, Mar. 2024, doi: 10.2147/PRBM.S423865.
- [22] S. R. Kay, A. Fiszbein, and L. A. Opler, “The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia,” *Schizophr. Bull.*, vol. 13, no. 2, pp. 261–276, Jan. 1987, doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
- [23] S. Sarkar, K. Hillner, and D. I. Velligan, “Conceptualization and treatment of negative symptoms in schizophrenia,” *World J. Psychiatry*, vol. 5, no. 4, pp. 352–361, Dec. 2015, doi: 10.5498/wjp.v5.i4.352.
- [24] R. C. Young, J. T. Biggs, V. E. Ziegler, and D. A. Meyer, “A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity,” *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 133, pp. 429–435, Nov. 1978, doi: 10.1192/bjp.133.5.429.
- [25] T. Yousaf, G. Dervenoulas, and M. Politis, “Chapter Two - Advances in MRI Methodology,” in *International Review of Neurobiology*, vol. 141, M. Politis, Ed., in *Imaging in Movement Disorders: Imaging Methodology and Applications in Parkinson’s Disease*, vol. 141. , Academic Press, 2018, pp. 31–76. doi: 10.1016/bs.irn.2018.08.008.
- [26] A. Berger, “Magnetic resonance imaging,” *BMJ*, vol. 324, no. 7328, p. 35, Jan. 2002, doi: 10.1136/bmj.324.7328.35.
- [27] “What Is fMRI? Uses, How It Works, Duration, and What to Expect,” Psych Central. Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://psychcentral.com/lib/what-is-functional-magnetic-resonance-imaging-fmri>
- [28] “Functional MRI – Seeing Brain Activity as it Happens,” Cleveland Clinic. Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/25034-functional-mri-fmri>
- [29] C. González-Vivas, P. Soldevila-Matías, O. Sparano, G. García-Martí, L. Martí-Bonmatí, B. Crespo-Facorro, A. Aleman, and J. Sanjuan, “Longitudinal studies of functional magnetic

- resonance imaging in first-episode psychosis: A systematic review,” *Eur. Psychiatry*, vol. 59, pp. 60–69, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.04.009.
- [30] S. B. Eickhoff and V. I. Müller, “Functional Connectivity,” in *Brain Mapping*, A. W. Toga, Ed., Waltham: Academic Press, 2015, pp. 187–201. doi: 10.1016/B978-0-12-397025-1.00212-8.
- [31] K. M. Jensen, V. D. Calhoun, Z. Fu, K. Yang, A. V. Faria, K. Ishizuka, A. Sawa, P. Andrés-Camazón, B. A. Coffman, D. Seebold, J. A. Turner, D. F. Salisbury, and A. Iraj, “A whole-brain neuromark resting-state fMRI analysis of first-episode and early psychosis: Evidence of aberrant cortical-subcortical-cerebellar functional circuitry,” *NeuroImage Clin.*, vol. 41, p. 103584, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.nicl.2024.103584.
- [32] L. Del Fabro, A. Schmidt, L. Fortea, G. Delvecchio, A. D’Agostino, J. Radua, S. Borgwardt, and P. Brambilla, “Functional brain network dysfunctions in subjects at high-risk for psychosis: A meta-analysis of resting-state functional connectivity,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 128, pp. 90–101, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.06.020.
- [33] E. GraphEverywhere, “Teoría de grafos,” GraphEverywhere. Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.grapheverywhere.com/teoria-de-grafos/>
- [34] J. Wang, X. Zuo, and Y. He, “Graph-based network analysis of resting-state functional MRI,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 4, Jun. 2010, doi: 10.3389/fnsys.2010.00016.
- [35] F. V. Farahani, W. Karwowski, and N. R. Lighthall, “Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review,” *Front. Neurosci.*, vol. 13, Jun. 2019, doi: 10.3389/fnins.2019.00585.
- [36] S. N. Miri Ashtiani, M. R. Daliri, H. Behnam, G.-A. Hossein-Zadeh, M. Mehrpour, M. R. Motamed, and F. Fadaie, “Altered topological properties of brain networks in the early MS patients revealed by cognitive task-related fMRI and graph theory,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 40, pp. 385–395, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.bspc.2017.10.006.
- [37] “A Comparative Study of Correlation Methods in Functional Connectivity Analysis Using fMRI Data of Alzheimer’s Patients,” *J. Biomed. Phys. Eng.*, vol. 13, no. 2, Apr. 2023, doi: 10.31661/jbpe.v0i0.2007-1134.
- [38] A. S. Mahadevan, U. A. Tooley, M. A. Bertolero, A. P. Mackey, and D. S. Bassett, “Evaluating the sensitivity of functional connectivity measures to motion artifact in resting-state fMRI data,” *NeuroImage*, vol. 241, p. 118408, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118408.
- [39] C. Beaulieu, “The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review,” *NMR Biomed.*, vol. 15, no. 7–8, pp. 435–455, 2002, doi: 10.1002/nbm.782.
- [40] A. Qiu, S. Mori, and M. I. Miller, “Diffusion Tensor Imaging for Understanding Brain Development in Early Life,” *Annu. Rev. Psychol.*, vol. 66, no. Volume 66, 2015, pp. 853–876, Jan. 2015, doi: 10.1146/annurev-psych-010814-015340.
- [41] “Normal brain MRI,” Kenhub. Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/normal-brain-mri>
- [42] K. Friston, H. R. Brown, J. Siemerikus, and K. E. Stephan, “The dysconnection hypothesis (2016),” *Schizophr. Res.*, vol. 176, no. 2, pp. 83–94, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.schres.2016.07.014.
- [43] P. Yañez S, Y. Orellana A, D. Vega T, M. Naranjo R, and F. Navarro H, “TRACTOGRAPHY AND DIFFUSION TENSOR IMAGING IN THE STUDY OF THE MEDIAN NERVE BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING: A CASE REPORT,” *Rev. Chil. Radiol.*, vol. 15, pp. 59–64, 2009, doi: 10.4067/S0717-93082009000400009.
- [44] J.-D. Tournier, F. Calamante, D. G. Gadian, and A. Connelly, “Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution,” *NeuroImage*, vol. 23, no. 3, pp. 1176–1185, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.037.

- [45] J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution,” *NeuroImage*, vol. 35, no. 4, pp. 1459–1472, May 2007, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.016.
- [46] F. Dell’Acqua and J.-D. Tournier, “Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why?,” *NMR Biomed.*, vol. 32, no. 4, p. e3945, 2019, doi: 10.1002/nbm.3945.
- [47] P. Kochunov, D. E. Williamson, J. Lancaster, P. Fox, J. Cornell, J. Blangero, and D. C. Glahn, “Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan,” *Neurobiol. Aging*, vol. 33, no. 1, pp. 9–20, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.014.
- [48] A. Z. Burzynska, C. Preuschhof, L. Bäckman, L. Nyberg, S.-C. Li, U. Lindenberger, and H. R. Heekeren, “Age-related differences in white matter microstructure: Region-specific patterns of diffusivity,” *NeuroImage*, vol. 49, no. 3, pp. 2104–2112, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.041.
- [49] F. Sampedro and J. Kulisevsky, “Intracortical surface-based MR diffusivity to investigate neurologic and psychiatric disorders: a review,” *J. Neuroimaging*, vol. 32, no. 1, pp. 28–35, 2022, doi: 10.1111/jon.12930.
- [50] C. A. M. Wheeler-Kingshott and M. Cercignani, “About ‘axial’ and ‘radial’ diffusivities,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 61, no. 5, pp. 1255–1260, 2009, doi: 10.1002/mrm.21965.
- [51] R. Kumar, H. D. Nguyen, P. M. Macey, M. A. Woo, and R. M. Harper, “Regional brain axial and radial diffusivity changes during development,” *J. Neurosci. Res.*, vol. 90, no. 2, pp. 346–355, 2012, doi: 10.1002/jnr.22757.
- [52] L. Smigielski, P. Stämpfli, D. Wotruba, R. Buechler, S. Sommer, M. Gerstenberg, A. Theodoridou, S. Walitza, W. Rössler, and K. Heekeren, “White matter microstructure and the clinical risk for psychosis: A diffusion tensor imaging study of individuals with basic symptoms and at ultra-high risk,” *NeuroImage Clin.*, vol. 35, p. 103067, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.nicl.2022.103067.
- [53] F.-C. Yeh, V. J. Wedeen, and W.-Y. I. Tseng, “Generalized q-Sampling Imaging,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 29, no. 9, pp. 1626–1635, Sep. 2010, doi: 10.1109/TMI.2010.2045126.
- [54] X. Liu, X. Gao, L. Zhang, Z. Yuan, C. Zhang, W. Lu, D. Cui, F. Zheng, J. Qiu, and J. Xie, “Age-related changes in fiber tracts in healthy adult brains: A generalized q-sampling and connectometry study,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 48, no. 2, pp. 369–381, 2018, doi: 10.1002/jmri.25949.
- [55] F.-C. Yeh, T. D. Verstynen, Y. Wang, J. C. Fernández-Miranda, and W.-Y. I. Tseng, “Deterministic Diffusion Fiber Tracking Improved by Quantitative Anisotropy,” *PLOS ONE*, vol. 8, no. 11, p. e80713, Nov. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0080713.
- [56] F.-C. Yeh, I. M. Zaydan, V. R. Suski, D. Lacomis, R. M. Richardson, J. C. Maroon, and J. Barrios-Martinez, “Differential tractography as a track-based biomarker for neuronal injury,” *NeuroImage*, vol. 202, p. 116131, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116131.
- [57] “How to interpret dMRI metrics,” DSI Studio Documentation. Accessed: May 02, 2025. [Online]. Available: [https://dsi-studio.labsolver.org/doc/how\\_to\\_interpret\\_dmri.html](https://dsi-studio.labsolver.org/doc/how_to_interpret_dmri.html)
- [58] S. Jbabdi and H. Johansen-Berg, “Tractography: Where Do We Go from Here?,” *Brain Connect.*, vol. 1, no. 3, pp. 169–183, Sep. 2011, doi: 10.1089/brain.2011.0033.
- [59] B. Jeurissen, M. Descoteaux, S. Mori, and A. Leemans, “Diffusion MRI fiber tractography of the brain,” *NMR Biomed.*, vol. 32, no. 4, p. e3785, 2019, doi: 10.1002/nbm.3785.
- [60] A. C. Evans, A. L. Janke, D. L. Collins, and S. Baillet, “Brain templates and atlases,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 911–922, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.024.

- [61] J. L. Lancaster, D. Tordesillas-Gutiérrez, M. Martínez, F. Salinas, A. Evans, K. Zilles, J. C. Mazziotta, and P. T. Fox, “Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 28, no. 11, pp. 1194–1205, 2007, doi: 10.1002/hbm.20345.
- [62] J. Talairach and P. Tournoux, *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System : an Approach to Cerebral Imaging*. G. Thieme, 1988.
- [63] A. Evans, L. Collins, S. R. Mills, E. D. Brown, R. L. Kelly, and T. Peters, *3D Statistical Neuroanatomical Models from 305 MRI Volumes*, vol. 1813–1817. 1993, p. 1817 vol.3. doi: 10.1109/NSSMIC.1993.373602.
- [64] C. V. Ramamoorthy and H. F. Li, “Pipeline Architecture,” *ACM Comput Surv*, vol. 9, no. 1, pp. 61–102, Mar. 1977, doi: 10.1145/356683.356687.
- [65] M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni, D. C. Van Essen, and M. Jenkinson, “The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project,” *NeuroImage*, vol. 80, pp. 105–124, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.127.
- [66] “What Is Statistical Analysis? Definition, Types, and Jobs,” Coursera. Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.coursera.org/articles/statistical-analytics>
- [67] K. Timonera, “What Is Statistical Analysis? Ultimate Guide,” Datamation. Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.datamation.com/big-data/statistical-data-analysis/>
- [68] Z. Ali and S. B. Bhaskar, “Basic statistical tools in research and data analysis,” *Indian J. Anaesth.*, vol. 60, no. 9, p. 662, Sep. 2016, doi: 10.4103/0019-5049.190623.
- [69] S.-Y. Chen, Z. Feng, and X. Yi, “A general introduction to adjustment for multiple comparisons,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.21037/jtd.2017.05.34.
- [70] S. Lee and D. K. Lee, “What is the proper way to apply the multiple comparison test?,” *Korean J. Anesthesiol.*, vol. 71, no. 5, pp. 353–360, Aug. 2018, doi: 10.4097/kja.d.18.00242.
- [71] J. M. Bland and D. G. Altman, “Multiple significance tests: the Bonferroni method,” *BMJ*, vol. 310, no. 6973, p. 170, Jan. 1995, doi: 10.1136/bmj.310.6973.170.
- [72] O. J. Dunn, “Multiple Comparisons Among Means,” *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 56, no. 293, pp. 52–64, 1961, doi: 10.2307/2282330.
- [73] G. H. Dunteman, *Principal Components Analysis*. SAGE, 1989.
- [74] H. Abdi and L. J. Williams, “Principal component analysis,” *WIREs Comput. Stat.*, vol. 2, no. 4, pp. 433–459, 2010, doi: 10.1002/wics.101.
- [75] R. B. Cattell, “The Scree Test For The Number Of Factors,” *Multivar. Behav. Res.*, vol. 1, no. 2, pp. 245–276, Apr. 1966, doi: 10.1207/s15327906mbr0102\_10.
- [76] R. Bro and A. K. Smilde, “Principal component analysis,” *Anal. Methods*, vol. 6, no. 9, pp. 2812–2831, 2014, doi: 10.1039/C3AY41907J.
- [77] H. F. Kaiser, “The Application of Electronic Computers to Factor Analysis,” *Educ. Psychol. Meas.*, vol. 20, no. 1, pp. 141–151, Apr. 1960, doi: 10.1177/001316446002000116.
- [78] R. Cangelosi and A. Goriely, “Component retention in principal component analysis with application to cDNA microarray data,” *Biol. Direct*, vol. 2, no. 1, p. 2, Jan. 2007, doi: 10.1186/1745-6150-2-2.
- [79] V. Jakkula, “Tutorial on Support Vector Machine (SVM)”.
- [80] M. Somvanshi, P. Chavan, S. Tambade, and S. V. Shinde, “A review of machine learning techniques using decision tree and support vector machine,” in *2016 International Conference on Computing Communication Control and automation (ICCUBEA)*, Aug. 2016, pp. 1–7. doi: 10.1109/ICCUBEA.2016.7860040.
- [81] D. Berrar, *Cross-validation*. 2019.

- [82] P. Refaeilzadeh, L. Tang, and H. Liu, “Cross-Validation,” in *Encyclopedia of Database Systems*, Springer, Boston, MA, 2009, pp. 532–538. doi: 10.1007/978-0-387-39940-9\_565.
- [83] M. Catani and D. H. ffytche, “The rises and falls of disconnection syndromes,” *Brain*, vol. 128, no. 10, pp. 2224–2239, Oct. 2005, doi: 10.1093/brain/awh622.
- [84] A. Salvalaggio, L. Pini, A. Griffa, and M. Corbetta, “Editorial: Brain connectivity in neurological disorders,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 17, Sep. 2023, doi: 10.3389/fnsys.2023.1274801.
- [85] A. Venkataraman, T. J. Whitford, C.-F. Westin, P. Golland, and M. Kubicki, “Whole brain resting state functional connectivity abnormalities in schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, vol. 139, no. 1, pp. 7–12, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.schres.2012.04.021.
- [86] Y. Wang, S. Zhong, Y. Jia, Y. Sun, B. Wang, T. Liu, J. Pan, and L. Huang, “Disrupted Resting-State Functional Connectivity in Nonmedicated Bipolar Disorder,” *Radiology*, Feb. 2016, Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016151641>
- [87] A.-H. Yu, Q.-L. Gao, Z.-Y. Deng, Y. Dang, C.-G. Yan, Z.-Z. Chen, F. Li, S.-Y. Zhao, Y. Liu, and Q.-J. Bo, “Common and unique alterations of functional connectivity in major depressive disorder and bipolar disorder,” *Bipolar Disord.*, vol. 25, no. 4, pp. 289–300, 2023, doi: 10.1111/bdi.13336.
- [88] Y. Wei, M. Chang, F. Y. Womer, Q. Zhou, Z. Yin, S. Wei, Y. Zhou, X. Jiang, X. Yao, J. Duan, K. Xu, X.-N. Zuo, Y. Tang, and F. Wang, “Local functional connectivity alterations in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder,” *J. Affect. Disord.*, vol. 236, pp. 266–273, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.jad.2018.04.069.
- [89] E. Magro, T. Moreau, R. Seizeur, I. Zemmoura, B. Gibaud, and X. Morandi, “Connectivity within the primary motor cortex: a DTI tractography study,” *Surg. Radiol. Anat.*, vol. 36, no. 2, pp. 125–135, Mar. 2014, doi: 10.1007/s00276-013-1160-y.
- [90] Y. Yang, J. Zhao, F. Xiao, H. Zhao, and Y. Dai, “Effect of high-order aberrations on pattern-reversal visual evoked potentials,” *Vision Res.*, vol. 161, pp. 52–59, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.visres.2019.05.008.
- [91] L. Hoheisel, L. Kambeitz-Ilankovic, J. Wenzel, S. S. Haas, L. A. Antonucci, A. Ruef, N. Penzel, F. Schultze-Lutter, S. Piccin, *et al.*, “Alterations of Functional Connectivity Dynamics in Affective and Psychotic Disorders,” *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, vol. 9, no. 8, pp. 765–776, Aug. 2024, doi: 10.1016/j.bpsc.2024.02.013.
- [92] D. F. Salisbury, D. Seibold, J. M. Longenecker, B. A. Coffman, and F.-C. Yeh, “White matter tracts differentially associated with auditory hallucinations in first-episode psychosis: A correlational tractography diffusion spectrum imaging study,” *Schizophr. Res.*, vol. 265, pp. 4–13, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.schres.2023.06.001.
- [93] M. Savard, T. A. Pascoal, S. Servaes, T. Dhollander, Y. Iturria-Medina, M. S. Kang, P. Vitali, J. Therriault, S. Mathotaarachchi, A. L. Benedet, S. Gauthier, and P. Rosa-Neto, “Impact of long- and short-range fibre depletion on the cognitive deficits of fronto-temporal dementia,” *eLife*, vol. 11, p. e73510, Jan. 2022, doi: 10.7554/eLife.73510.
- [94] D. Mamah, S. Chen, J. S. Shimony, and M. P. Harms, “Tract-based analyses of white matter in schizophrenia, bipolar disorder, aging, and dementia using high spatial and directional resolution diffusion imaging: a pilot study,” *Front. Psychiatry*, vol. 15, Feb. 2024, doi: 10.3389/fpsyt.2024.1240502.
- [95] L. Yao, S. Lui, Y. Liao, M.-Y. Du, N. Hu, J. A. Thomas, and Q.-Y. Gong, “White matter deficits in first episode schizophrenia: An activation likelihood estimation meta-analysis,” *Prog.*

- Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 45, pp. 100–106, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.019.
- [96] C. Lebel, M. Gee, R. Camicioli, M. Wieler, W. Martin, and C. Beaulieu, “Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan,” *NeuroImage*, vol. 60, no. 1, pp. 340–352, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094.
- [97] O. Pasternak, C.-F. Westin, S. Bouix, L. J. Seidman, J. M. Goldstein, T.-U. W. Woo, T. L. Petryshen, R. I. Mesholam-Gately, R. W. McCarley, R. Kikinis, M. E. Shenton, and M. Kubicki, “Excessive Extracellular Volume Reveals a Neurodegenerative Pattern in Schizophrenia Onset,” *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 48, pp. 17365–17372, Nov. 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2904-12.2012.
- [98] P. V. Viher, K. Stegmayer, S. Giezendanner, A. Federspiel, S. Bohlhalter, T. Vanbellingen, R. Wiest, W. Strik, and S. Walther, “Cerebral white matter structure is associated with DSM-5 schizophrenia symptom dimensions,” *NeuroImage Clin.*, vol. 12, pp. 93–99, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.nicl.2016.06.013.
- [99] Z. Fu, A. Iraj, J. Sui, and V. D. Calhoun, “Whole-Brain Functional Network Connectivity Abnormalities in Affective and Non-Affective Early Phase Psychosis,” *Front. Neurosci.*, vol. 15, Jun. 2021, doi: 10.3389/fnins.2021.682110.
- [100] P. T. Levi, S. Chopra, J. C. Pang, A. Holmes, M. Gajwani, T. A. Sassenberg, C. G. DeYoung, and A. Fornito, “The effect of using group-averaged or individualized brain parcellations when investigating connectome dysfunction in psychosis,” *Netw. Neurosci.*, vol. 7, no. 4, pp. 1228–1247, Dec. 2023, doi: 10.1162/netn\_a\_00329.
- [101] A. Holmes, P. T. Levi, Y.-C. Chen, S. Chopra, K. M. Aquino, J. C. Pang, and A. Fornito, “Disruptions of Hierarchical Cortical Organization in Early Psychosis and Schizophrenia,” *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, vol. 8, no. 12, pp. 1240–1250, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.bpsc.2023.08.008.
- [102] S. Chopra, A. Segal, S. Oldham, A. Holmes, K. Sabaroedin, E. R. Orchard, S. M. Francey, B. O’Donoghue, V. Cropley, B. Nelson, J. Graham, L. Baldwin, J. Tiego, H. P. Yuen, K. Allott, M. Alvarez-Jimenez, S. Harrigan, B. D. Fulcher, K. Aquino, C. Pantelis, S. J. Wood, M. Bellgrove, P. D. McGorry, and A. Fornito, “Network-Based Spreading of Gray Matter Changes Across Different Stages of Psychosis,” *JAMA Psychiatry*, vol. 80, no. 12, p. 1246, Sep. 2023, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.3293.
- [103] J. Levitt, F. Zhang, M. Vangel, P. Nestor, Y. Rathi, S. Cetin Karayumak, M. Kubicki, M. Coleman, K. Lewandowski, D. Holt, M. Keshavan, D. Ongur, A. Breier, M. Shenton, and L. O’Donnell, *The Organization of Frontostriatal Brain Wiring in Non-Affective Early Psychosis Compared with Healthy Subjects Using a Novel Diffusion Imaging Fiber Cluster Analysis*. 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-2062646/v1.
- [104] H. S. Moghaddam, M. Parsaei, F. Taghavizanjani, G. Cattarinussi, M. H. Aarabi, and F. Sambataro, “White matter alterations in affective and non-affective early psychosis: A diffusion MRI study,” *J. Affect. Disord.*, vol. 351, pp. 615–623, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.jad.2024.01.238.
- [105] P. C. Van Dyken, A. R. Khan, and L. Palaniyappan, “Imaging of the superficial white matter in health and disease,” *Imaging Neurosci.*, vol. 2, pp. 1–35, Jul. 2024, doi: 10.1162/imag\_a\_00221.
- [106] M. Descoteaux, “High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI),” 2015. doi: 10.1002/047134608X.W8258.
- [107] G. R. Jacobs, M. J. Coleman, K. E. Lewandowski, O. Pasternak, S. Cetin-Karayumak, R. I. Mesholam-Gately, J. Wojcik, L. Kennedy, E. Knyazhanskaya, B. Reid, S. Swago, M. G. Lyons, E. Rizzoni, O. John, H. Carrington, N. Kim, E. Kotler, S. Veale, A. Haidar, N. Prunier, M. Haaf,

- J. J. Levitt, J. Seitz-Holland, Y. Rathi, M. Kubicki, M. S. Keshavan, D. J. Holt, L. J. Seidman, D. Öngür, A. Breier, S. Bouix, and M. E. Shenton, “An Introduction to the Human Connectome Project for Early Psychosis,” *Schizophr. Bull.*, p. sbae123, Jul. 2024, doi: 10.1093/schbul/sbae123.
- [108] C. Román, C. Hernández, M. Figueroa, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “Superficial white matter bundle atlas based on hierarchical fiber clustering over probabilistic tractography data,” *NeuroImage*, vol. 262, p. 119550, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119550.
- [109] “1200 Subjects Data Release - Connectome.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult/document/1200-subjects-data-release>
- [110] C. E. Román Godoy, “Estudio de fibras de la materia blanca superficial en datos del Proyecto Conectoma Humano.,” 2021, Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://repositorio.udec.cl/handle/11594/5382>
- [111] R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert, and R. J. Killiany, “An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest,” *NeuroImage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.
- [112] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. Le Bihan, M. Leboyer, J. Houenou, and J.-F. Mangin, “Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas,” *NeuroImage*, vol. 61, no. 4, pp. 1083–1099, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.071.
- [113] E. T. Rolls, C.-C. Huang, C.-P. Lin, J. Feng, and M. Joliot, “Automated anatomical labelling atlas 3,” *NeuroImage*, vol. 206, p. 116189, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116189.
- [114] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, and M. Joliot, “Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain,” *NeuroImage*, vol. 15, no. 1, pp. 273–289, Jan. 2002, doi: 10.1006/nimg.2001.0978.
- [115] E. T. Rolls, M. Joliot, and N. Tzourio-Mazoyer, “Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas,” *NeuroImage*, vol. 122, pp. 1–5, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.075.
- [116] “FreeSurferWiki - Free Surfer Wiki.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>
- [117] J.-D. Tournier, R. Smith, D. Raffelt, R. Tabbara, T. Dhollander, M. Pietsch, D. Christiaens, B. Jeurissen, C.-H. Yeh, and A. Connelly, “*MRtrix3*: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation,” *NeuroImage*, vol. 202, p. 116137, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116137.
- [118] D. Rivière, D. Geffroy, I. Denghien, N. Souedet, and Y. Cointepas, “BrainVISA: an extensible software environment for sharing multimodal neuroimaging data and processing tools,” *NeuroImage*, vol. 47, p. S163, Jul. 2009, doi: 10.1016/S1053-8119(09)71720-3.
- [119] “DSI-Studio: A Tractography Software Tool for Diffusion MRI Analysis,” DSI Studio Documentation. Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://dsi-studio.labsolver.org/>
- [120] M. Rubinov and O. Sporns, “Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations,” *NeuroImage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.

- [121] M. Xia, J. Wang, and Y. He, “BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 7, p. e68910, Jul. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068910.
- [122] R Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. (2023). R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Online]. Available: <https://www.R-project.org/>
- [123] “Librerías en R.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://estadistica-dma.ulpgc.es/cursoR4ULPGC/5-librerias.html>
- [124] Posit team, *RStudio: Integrated Development Environment for R*. (2024). Posit Software, PBC, Boston, MA. [Online]. Available: <http://www.posit.co/>
- [125] “R: The R Project for Statistical Computing.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.r-project.org/>
- [126] A. E. Hendrickson and P. O. White, “Promax: A Quick Method for Rotation to Oblique Simple Structure,” *Br. J. Stat. Psychol.*, vol. 17, no. 1, pp. 65–70, 1964, doi: 10.1111/j.2044-8317.1964.tb00244.x.
- [127] L. Komsta and F. Novomestky, *moments: Moments, Cumulants, Skewness, Kurtosis and Related Tests*. (May 02, 2022). Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://cran.r-project.org/web/packages/moments/index.html>
- [128] J. Fox and S. Weisberg, *An R Companion to Applied Regression*. SAGE Publications, 2011.
- [129] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, “FSL,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- [130] A. Vázquez, N. López-López, N. Labra, M. Figueroa, C. Poupon, J.-F. Mangin, C. Hernández, and P. Guevara, “Parallel Optimization of Fiber Bundle Segmentation for Massive Tractography Datasets,” in *2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*, Apr. 2019, pp. 178–181. doi: 10.1109/ISBI.2019.8759208.
- [131] V. Latora and M. Marchiori, “Efficient Behavior of Small-World Networks,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 87, no. 19, p. 198701, Oct. 2001, doi: 10.1103/PhysRevLett.87.198701.
- [132] L. C. Freeman, “Centrality in social networks conceptual clarification,” *Soc. Netw.*, vol. 1, no. 3, pp. 215–239, Jan. 1978, doi: 10.1016/0378-8733(78)90021-7.
- [133] P. Bonacich, “Some unique properties of eigenvector centrality,” *Soc. Netw.*, vol. 29, no. 4, pp. 555–564, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.socnet.2007.04.002.
- [134] D. J. Watts and S. H. Strogatz, “Collective dynamics of ‘small-world’ networks,” *Nature*, vol. 393, no. 6684, pp. 440–442, Jun. 1998, doi: 10.1038/30918.
- [135] M. D. Humphries and K. Gurney, “Network ‘Small-World-Ness’: A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence,” *PLoS ONE*, vol. 3, no. 4, p. e2051, Apr. 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0002051.
- [136] M. E. J. Newman, “Assortative Mixing in Networks,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 89, no. 20, p. 208701, Oct. 2002, doi: 10.1103/PhysRevLett.89.208701.
- [137] E. W. Weisstein, “Bonferroni Correction.” Accessed: Oct. 21, 2024. [Online]. Available: <https://mathworld.wolfram.com/BonferroniCorrection.html>
- [138] J. A. Ferreira and A. H. Zwinderman, “On the Benjamini–Hochberg method,” *Ann. Stat.*, vol. 34, no. 4, pp. 1827–1849, Aug. 2006, doi: 10.1214/009053606000000425.
- [139] G. Marrelec, A. Krainik, H. Duffau, M. Péligrini-Issac, S. Lehericy, J. Doyon, and H. Benali, “Partial correlation for functional brain interactivity investigation in functional MRI,” *NeuroImage*, vol. 32, no. 1, pp. 228–237, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.057.
- [140] R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of

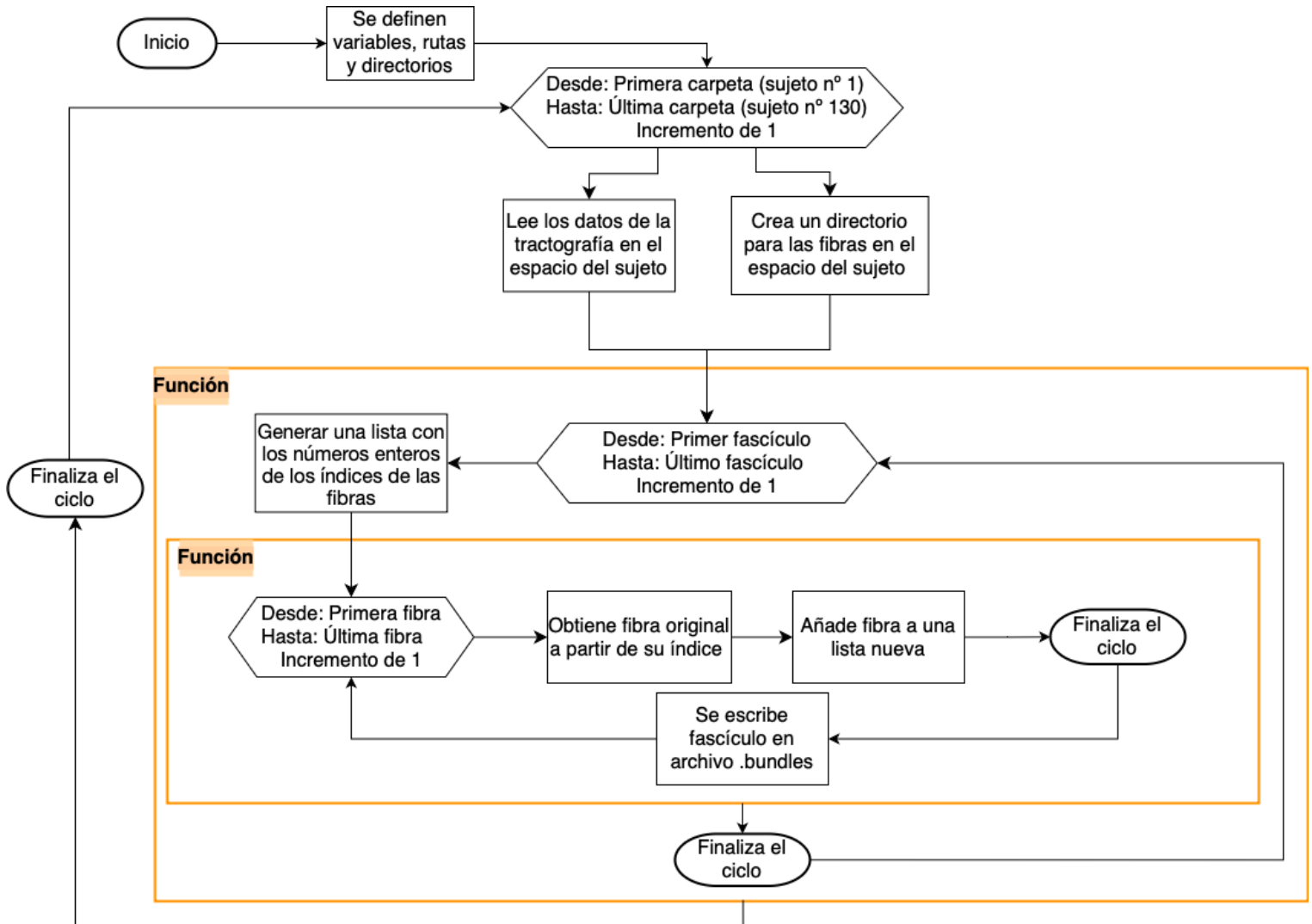
- anatomical information,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 3, pp. 1924–1938, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.005.
- [141] R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms,” *NeuroImage*, vol. 67, pp. 298–312, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.049.
- [142] M. P. van den Heuvel, S. C. de Lange, A. Zalesky, C. Seguin, B. T. T. Yeo, and R. Schmidt, “Proportional thresholding in resting-state fMRI functional connectivity networks and consequences for patient-control connectome studies: Issues and recommendations,” *NeuroImage*, vol. 152, pp. 437–449, May 2017, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.02.005.
- [143] N. V. Kraguljac, T. Anthony, C. J. Morgan, R. D. Jindal, M. S. Burger, and A. C. Lahti, “White matter integrity, duration of untreated psychosis, and antipsychotic treatment response in medication-naïve first-episode psychosis patients,” *Mol. Psychiatry*, vol. 26, no. 9, pp. 5347–5356, Sep. 2021, doi: reo9.
- [144] A. V. Faria, Y. Zhao, C. Ye, J. Hsu, K. Yang, E. Cifuentes, L. Wang, S. Mori, M. Miller, B. Caffo, and A. Sawa, “Multimodal MRI assessment for first episode psychosis: A major change in the thalamus and an efficient stratification of a subgroup,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 42, no. 4, pp. 1034–1053, 2021, doi: 10.1002/hbm.25276.
- [145] J. O. Maximo, N. V. Kraguljac, B. G. Rountree, and A. C. Lahti, “Structural and Functional Default Mode Network Connectivity and Antipsychotic Treatment Response in Medication-Naïve First Episode Psychosis Patients,” *Schizophr. Bull. Open*, vol. 2, no. 1, p. sgab032, Jan. 2021, doi: 10.1093/schizbullopen/sgab032.
- [146] P. Alvarado-Alanis, P. León-Ortiz, F. Reyes-Madrugal, R. Favila, O. Rodríguez-Mayoral, H. Nicolini, M. Azcárraga, A. Graff-Guerrero, L. M. Rowland, and C. de la Fuente-Sandoval, “Abnormal white matter integrity in antipsychotic-naïve first-episode psychosis patients assessed by a DTI principal component analysis,” *Schizophr. Res.*, vol. 162, no. 1–3, pp. 14–21, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.schres.2015.01.019.
- [147] W.-Y. Chan, G.-L. Yang, M.-Y. Chia, I.-Y. Lau, Y.-Y. Sitoh, W. L. Nowinski, and K. Sim, “White matter abnormalities in first-episode schizophrenia: a combined structural MRI and DTI study,” *Schizophr. Res.*, vol. 119, no. 1–3, pp. 52–60, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.schres.2009.12.012.
- [148] K. H. Karlsgodt, T. G. M. van Erp, R. A. Poldrack, C. E. Bearden, K. H. Nuechterlein, and T. D. Cannon, “Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia,” *Biol. Psychiatry*, vol. 63, no. 5, pp. 512–518, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.017.
- [149] A. Mendelsohn, R. D. Strous, M. Bleich, Y. Assaf, and T. Hendler, “Regional axonal abnormalities in first episode schizophrenia: preliminary evidence based on high b-value diffusion-weighted imaging,” *Psychiatry Res.*, vol. 146, no. 3, pp. 223–229, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.psychresns.2005.12.010.
- [150] Q. Wang, W. Deng, C. Huang, M. Li, X. Ma, Y. Wang, L. Jiang, S. Lui, X. Huang, S. E. Chua, C. Cheung, G. M. McAlonan, P. C. Sham, R. M. Murray, D. A. Collier, Q. Gong, and T. Li, “Abnormalities in connectivity of white-matter tracts in patients with familial and non-familial schizophrenia,” *Psychol. Med.*, vol. 41, no. 8, pp. 1691–1700, Aug. 2011, doi: 10.1017/S0033291710002412.
- [151] J. Tang, Y. Liao, B. Zhou, C. Tan, T. Liu, W. Hao, D. Hu, and X. Chen, “Abnormal anterior cingulum integrity in first episode, early-onset schizophrenia: a diffusion tensor imaging study,” *Brain Res.*, vol. 1343, pp. 199–205, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.083.

- [152] V. Cheung, C. P. Y. Chiu, C. W. Law, C. Cheung, C. L. M. Hui, K. K. S. Chan, P. C. Sham, M. Y. Deng, K. S. Tai, P.-L. Khong, G. M. McAlonan, S.-E. Chua, and E. Chen, “Positive symptoms and white matter microstructure in never-medicated first episode schizophrenia,” *Psychol. Med.*, vol. 41, no. 8, pp. 1709–1719, Aug. 2011, doi: 10.1017/S003329171000156X.
- [153] P. R. Szeszko, D. G. Robinson, M. Ashtari, J. Vogel, J. Betensky, S. Sevy, B. A. Ardekani, T. Lencz, A. K. Malhotra, J. McCormack, R. Miller, K. O. Lim, H. Gunduz-Bruce, J. M. Kane, and R. M. Bilder, “Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia,” *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 33, no. 5, pp. 976–984, Apr. 2008, doi: 10.1038/sj.npp.1301480.
- [154] K. R. Bijanki, B. Hodis, V. A. Magnotta, E. Zeien, and N. C. Andreasen, “Effects of age on white matter integrity and negative symptoms in schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, vol. 161, no. 1, pp. 29–35, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.schres.2014.05.031.
- [155] K. A. Epstein and S. Kumra, “White matter fractional anisotropy over two time points in early onset schizophrenia and adolescent cannabis use disorder: A naturalistic diffusion tensor imaging study,” *Psychiatry Res.*, vol. 232, no. 1, pp. 34–41, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.psychresns.2014.10.010.
- [156] S.-H. Lee, M. Kubicki, T. Asami, L. J. Seidman, J. M. Goldstein, R. I. Mesholam-Gately, R. W. McCarley, and M. E. Shenton, “Extensive white matter abnormalities in patients with first-episode schizophrenia: a Diffusion Tensor Imaging (DTI) study,” *Schizophr. Res.*, vol. 143, no. 2–3, pp. 231–238, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.schres.2012.11.029.
- [157] M. Quan, S.-H. Lee, M. Kubicki, Z. Kikinis, Y. Rathi, L. J. Seidman, R. I. Mesholam-Gately, J. M. Goldstein, R. W. McCarley, M. E. Shenton, and J. J. Levitt, “White matter tract abnormalities between rostral middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus and striatum in first-episode schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, vol. 145, no. 1, pp. 1–10, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.schres.2012.11.028.
- [158] L. H. Lu, X. J. Zhou, S. K. Keedy, J. L. Reilly, and J. A. Sweeney, “White matter microstructure in untreated first episode bipolar disorder with psychosis: comparison with schizophrenia,” *Bipolar Disord.*, vol. 13, no. 7–8, pp. 604–613, 2011, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00958.x.
- [159] A. F. Alexander-Bloch, N. Gogtay, D. Meunier, R. Birn, L. Clasen, F. Lalonde, R. Lenroot, J. Giedd, and E. T. Bullmore, “Disrupted Modularity and Local Connectivity of Brain Functional Networks in Childhood-Onset Schizophrenia,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 4, Oct. 2010, doi: 10.3389/fnsys.2010.00147.
- [160] C. Bordier, C. Nicolini, G. Forcellini, and A. Bifone, “Disrupted modular organization of primary sensory brain areas in schizophrenia,” *NeuroImage Clin.*, vol. 18, pp. 682–693, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.nicl.2018.02.035.
- [161] B. Erdeniz, E. Serin, Y. İbadi, and C. Taş, “Decreased functional connectivity in schizophrenia: The relationship between social functioning, social cognition and graph theoretical network measures,” *Psychiatry Res. Neuroimaging*, vol. 270, pp. 22–31, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.psychresns.2017.09.011.
- [162] E. P. Ganella, C. Seguin, C. Pantelis, S. Whittle, B. T. Baune, J. Olver, G. P. Amminger, P. D. McGorry, V. Croypley, A. Zalesky, and C. F. Bartholomeusz, “Resting-state functional brain networks in first-episode psychosis: A 12-month follow-up study,” *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, vol. 52, no. 9, pp. 864–875, Sep. 2018, doi: 10.1177/0004867418775833.
- [163] H. He, J. Sui, Q. Yu, J. A. Turner, B.-C. Ho, S. R. Sponheim, D. S. Manoach, V. P. Clark, and V. D. Calhoun, “Altered Small-World Brain Networks in Schizophrenia Patients during Working

- Memory Performance,” *PLOS ONE*, vol. 7, no. 6, p. e38195, Jun. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0038195.
- [164] T. A. Hummer, M. G. Yung, J. Goñi, S. K. Conroy, M. M. Francis, N. F. Mehdiioun, and A. Breier, “Functional network connectivity in early-stage schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, vol. 218, pp. 107–115, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.schres.2020.01.023.
- [165] M. Li, B. Becker, J. Zheng, Y. Zhang, H. Chen, W. Liao, X. Duan, H. Liu, J. Zhao, and H. Chen, “Dysregulated Maturation of the Functional Connectome in Antipsychotic-Naïve, First-Episode Patients With Adolescent-Onset Schizophrenia,” *Schizophr. Bull.*, vol. 45, no. 3, pp. 689–697, Apr. 2019, doi: 10.1093/schbul/sby063.
- [166] M.-E. Lynall, D. S. Bassett, R. Kerwin, P. J. McKenna, M. Kitzbichler, U. Muller, and E. Bullmore, “Functional Connectivity and Brain Networks in Schizophrenia,” *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 28, pp. 9477–9487, Jul. 2010, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0333-10.2010.
- [167] F. Parente, M. Frascarelli, A. Mirigliani, F. Di Fabio, M. Biondi, and A. Colosimo, “Negative functional brain networks,” *Brain Imaging Behav.*, vol. 12, no. 2, pp. 467–476, Apr. 2018, doi: 10.1007/s11682-017-9715-x.
- [168] S. C. T. Peeters, E. H. B. M. Gronenschild, T. van Amelsvoort, J. van Os, M. Marcelis, and Genetic Risk and Outcome of Psychosis (G.R.O.U.P.), “Reduced specialized processing in psychotic disorder: a graph theoretical analysis of cerebral functional connectivity,” *Brain Behav.*, vol. 6, no. 9, p. e00508, 2016, doi: 10.1002/brb3.508.
- [169] J. M. Sheffield, G. Repovs, M. P. Harms, C. S. Carter, J. M. Gold, A. W. MacDonald III, J. Daniel Ragland, S. M. Silverstein, D. Godwin, and D. M. Barch, “Fronto-parietal and cingulo-opercular network integrity and cognition in health and schizophrenia,” *Neuropsychologia*, vol. 73, pp. 82–93, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.05.006.
- [170] T.-W. Su, T.-W. Hsu, Y.-C. Lin, and C.-P. Lin, “Schizophrenia symptoms and brain network efficiency: A resting-state fMRI study,” *Psychiatry Res. Neuroimaging*, vol. 234, no. 2, pp. 208–218, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.psychres.2015.09.013.
- [171] L.-X. Wang, F. Guo, Y.-Q. Zhu, H.-N. Wang, W.-M. Liu, C. Li, X.-R. Wang, L.-B. Cui, Y.-B. Xi, and H. Yin, “Effect of second-generation antipsychotics on brain network topology in first-episode schizophrenia: A longitudinal rs-fMRI study,” *Schizophr. Res.*, vol. 208, pp. 160–166, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.schres.2019.03.015.
- [172] Y. Xie, Y. He, M. Guan, Z. Wang, G. Zhou, Z. Ma, H. Wang, and H. Yin, “Low-frequency rTMS treatment alters the topographical organization of functional brain networks in schizophrenia patients with auditory verbal hallucination,” *Psychiatry Res.*, vol. 309, p. 114393, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.psychres.2022.114393.
- [173] M. Yu, Z. Dai, X. Tang, X. Wang, X. Zhang, W. Sha, S. Yao, N. Shu, X. Wang, J. Yang, X. Zhang, X. Zhang, Y. He, and Z. Zhang, “Convergence and Divergence of Brain Network Dysfunction in Deficit and Non-deficit Schizophrenia,” *Schizophr. Bull.*, vol. 43, no. 6, pp. 1315–1328, Oct. 2017, doi: 10.1093/schbul/sbx014.
- [174] J. Zhu, C. Wang, F. Liu, W. Qin, J. Li, and C. Zhuo, “Alterations of Functional and Structural Networks in Schizophrenia Patients with Auditory Verbal Hallucinations,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 10, Mar. 2016, doi: 10.3389/fnhum.2016.00114.
- [175] P. Mikolas, J. Hlinka, A. Skoch, Z. Pitra, T. Frodl, F. Spaniel, and T. Hajek, “Machine learning classification of first-episode schizophrenia spectrum disorders and controls using whole brain white matter fractional anisotropy,” *BMC Psychiatry*, vol. 18, no. 1, p. 97, Apr. 2018, doi: 10.1186/s12888-018-1678-y.
- [176] Y. Xiao, Z. Yan, Y. Zhao, B. Tao, H. Sun, F. Li, L. Yao, W. Zhang, S. Chandan, J. Liu, Q. Gong, J. A. Sweeney, and S. Lui, “Support vector machine-based classification of first episode

- drug-naïve schizophrenia patients and healthy controls using structural MRI,” *Schizophr. Res.*, vol. 214, pp. 11–17, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.schres.2017.11.037.
- [177] Y. Guo, J. Qiu, and W. Lu, “Support Vector Machine-Based Schizophrenia Classification Using Morphological Information from Amygdaloid and Hippocampal Subregions,” *Brain Sci.*, vol. 10, no. 8, p. 562, Aug. 2020, doi: 10.3390/brainsci10080562.
- [178] L. Samartzis, D. Dima, P. Fusar-Poli, and M. Kyriakopoulos, “White Matter Alterations in Early Stages of Schizophrenia: A Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Studies,” *J. Neuroimaging*, vol. 24, no. 2, pp. 101–110, 2014, doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00779.x.
- [179] A. Rotarska-Jagiela, V. Oertel-Knoechel, F. DeMartino, V. van de Ven, E. Formisano, A. Roebroeck, A. Rami, R. Schoenmeyer, C. Haenschel, T. Hendler, K. Maurer, K. Vogeley, and D. E. J. Linden, “Anatomical brain connectivity and positive symptoms of schizophrenia: A diffusion tensor imaging study,” *Psychiatry Res. Neuroimaging*, vol. 174, no. 1, pp. 9–16, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.psychres.2009.03.002.
- [180] M. A. Di Biase, V. L. Cropley, B. T. Baune, J. Olver, G. P. Amminger, C. Phassouliotis, C. Bousman, P. D. McGorry, I. Everall, C. Pantelis, and A. Zalesky, “White matter connectivity disruptions in early and chronic schizophrenia,” *Psychol. Med.*, vol. 47, no. 16, pp. 2797–2810, 2017, doi: 10.1017/S0033291717001313.
- [181] I. Ellison-Wright and E. Bullmore, “Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, vol. 108, no. 1, pp. 3–10, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.schres.2008.11.021.
- [182] D. Lei, W. H. L. Pinaya, J. Young, T. van Amelsvoort, M. Marcelis, G. Donohoe, D. O. Mothersill, A. Corvin, S. Vieira, X. Huang, S. Lui, C. Scarpazza, C. Arango, E. Bullmore, Q. Gong, P. McGuire, and A. Mechelli, “Integrating machine learning and multimodal neuroimaging to detect schizophrenia at the level of the individual,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 41, no. 5, pp. 1119–1135, Nov. 2019, doi: 10.1002/hbm.24863.
- [183] Q. Yu, J. Sui, S. Rachakonda, H. He, W. Gruner, G. Pearlson, K. A. Kiehl, and V. D. Calhoun, “Altered Topological Properties of Functional Network Connectivity in Schizophrenia during Resting State: A Small-World Brain Network Study,” *PLOS ONE*, vol. 6, no. 9, p. e25423, Sep. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0025423.
- [184] Q. Wang, T.-P. Su, Y. Zhou, K.-H. Chou, I.-Y. Chen, T. Jiang, and C.-P. Lin, “Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia,” *NeuroImage*, vol. 59, no. 2, pp. 1085–1093, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.035.
- [185] A. Schaefer, R. Kong, E. M. Gordon, T. O. Laumann, X.-N. Zuo, A. J. Holmes, S. B. Eickhoff, and B. T. T. Yeo, “Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI,” *Cereb. Cortex*, vol. 28, no. 9, pp. 3095–3114, Sep. 2018, doi: 10.1093/cercor/bhx179.
- [186] M. F. Glasser, T. S. Coalson, E. C. Robinson, C. D. Hacker, J. Harwell, E. Yacoub, K. Ugurbil, J. Andersson, C. F. Beckmann, M. Jenkinson, S. M. Smith, and D. C. Van Essen, “A multi-modal parcellation of human cerebral cortex,” *Nature*, vol. 536, no. 7615, pp. 171–178, Aug. 2016, doi: 10.1038/nature18933.

## Anexo



**Figura A.1. Diagrama de flujo para obtener los fascículos segmentados en el espacio original del sujeto sin remuestrear a partir de los índices de cada fibra. Se necesita la carpeta de índices de las fibras de cada fascículo junto con la tractografía original del sujeto.**

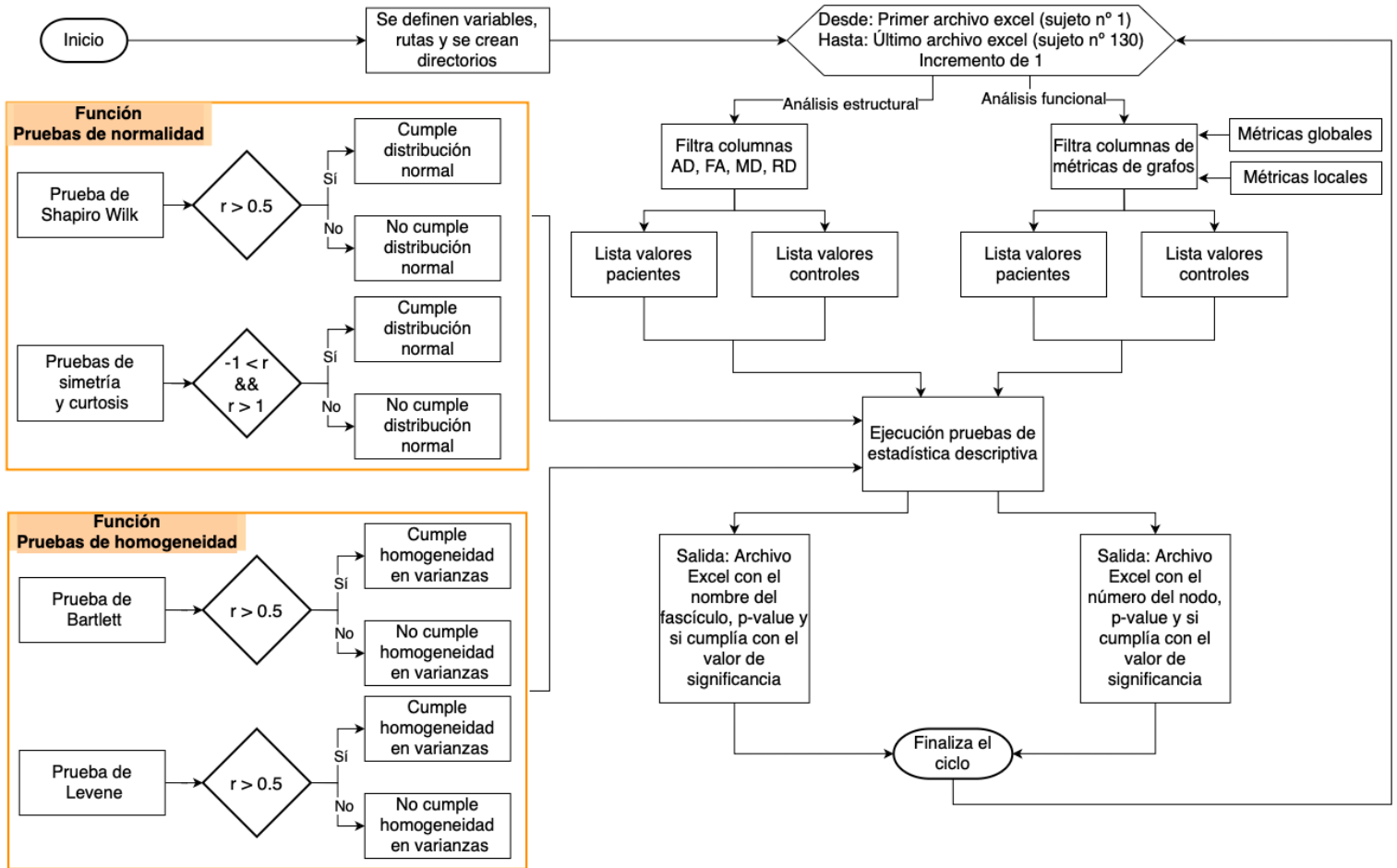
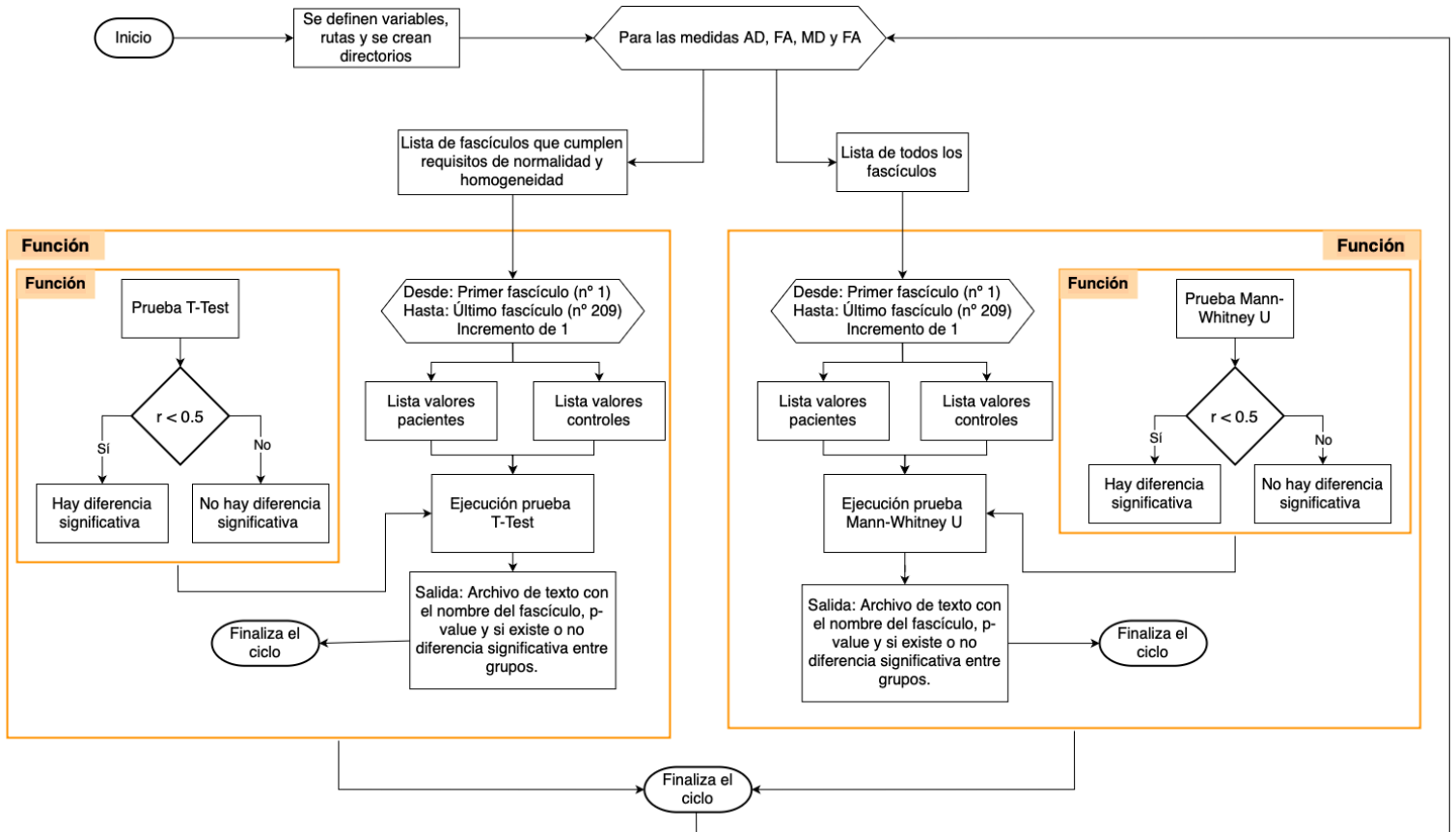
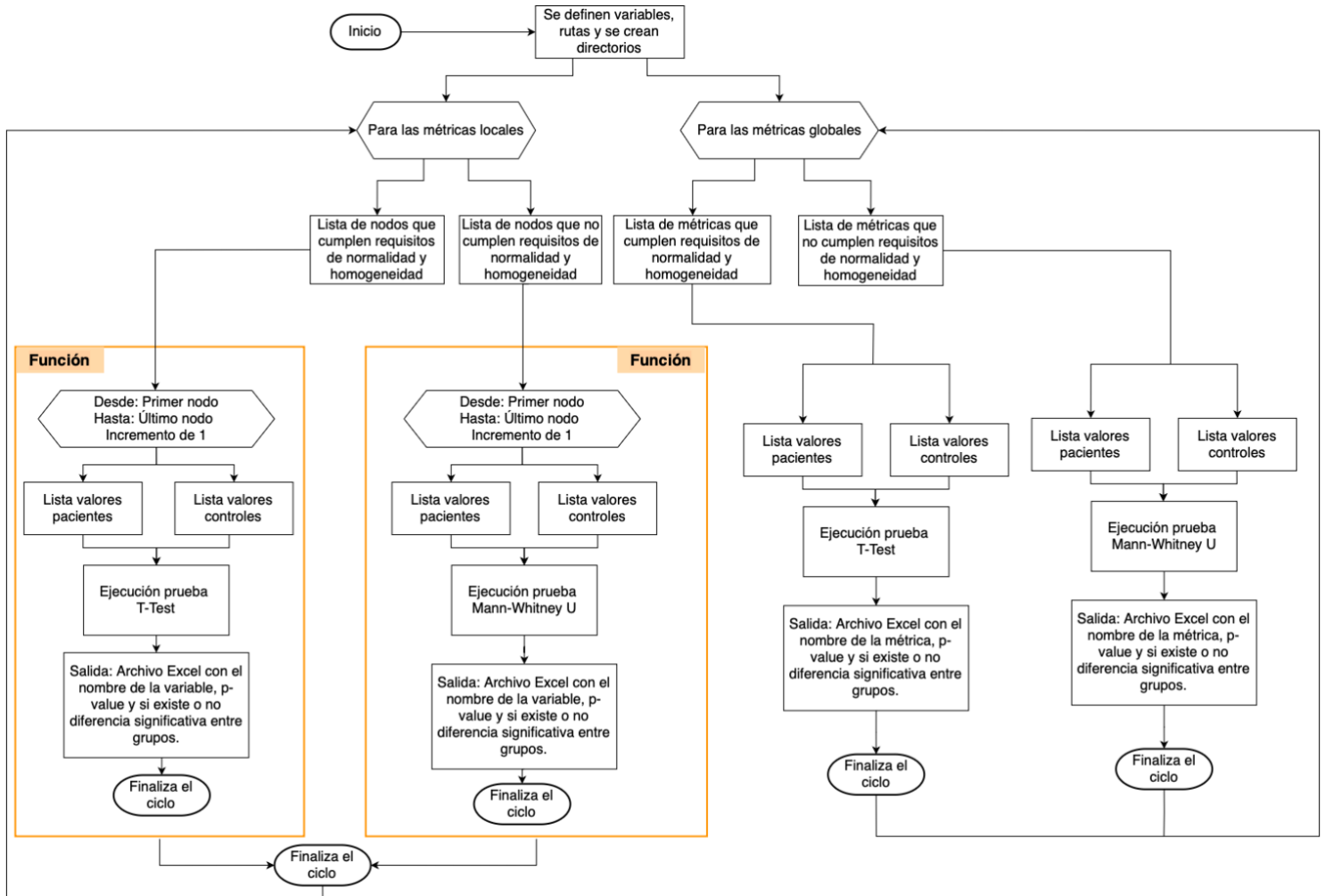


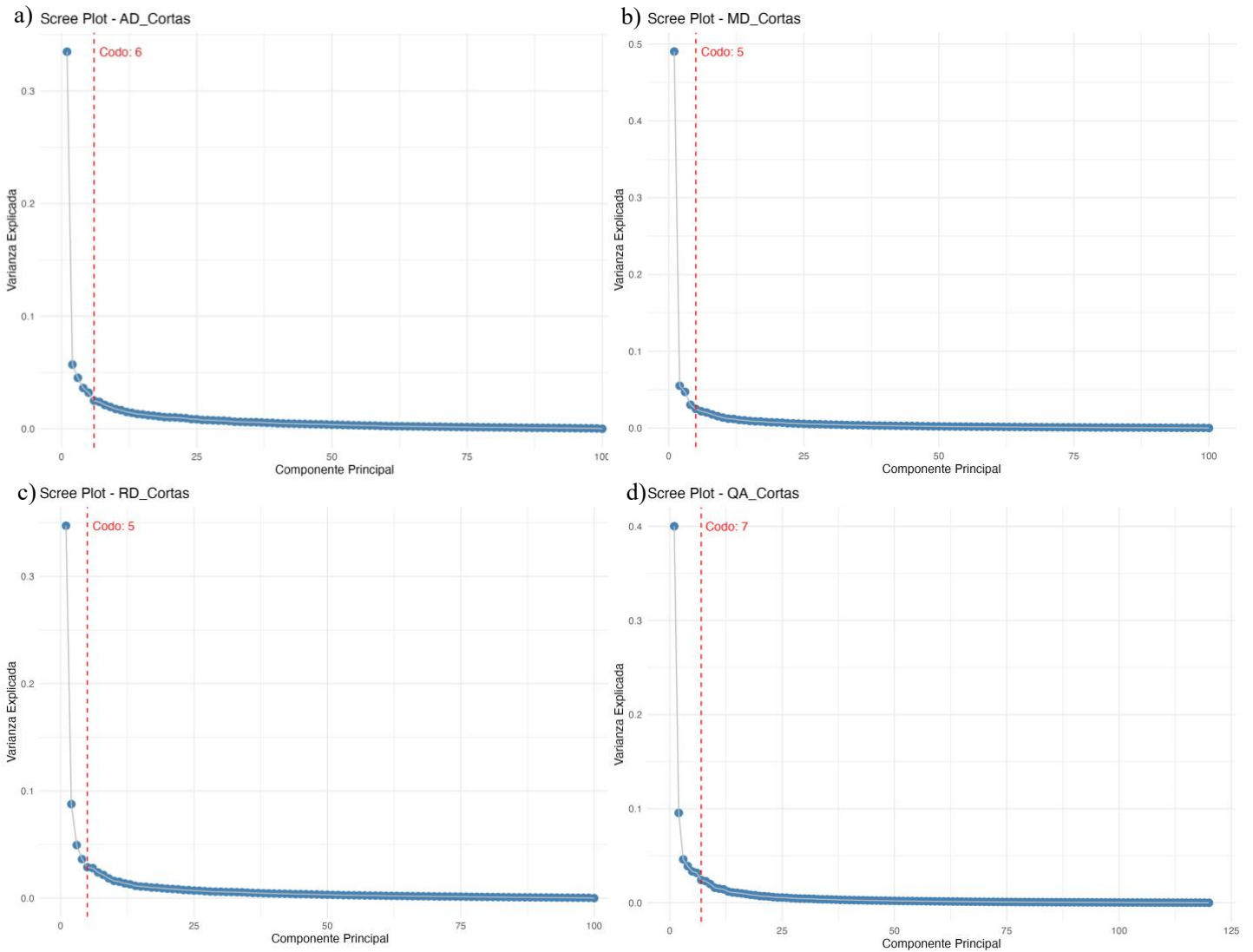
Figura A.2. Diagrama de flujo sobre la aplicación de pruebas estadísticas descriptivas. Se inicia recorriendo archivos, filtrando columnas y separándolos en grupos de pacientes y controles. A ambos grupos se les aplica pruebas de distribución normal (Shapiro-Wilk, Simetría y Curtosis) y pruebas de homogeneidad de varianza



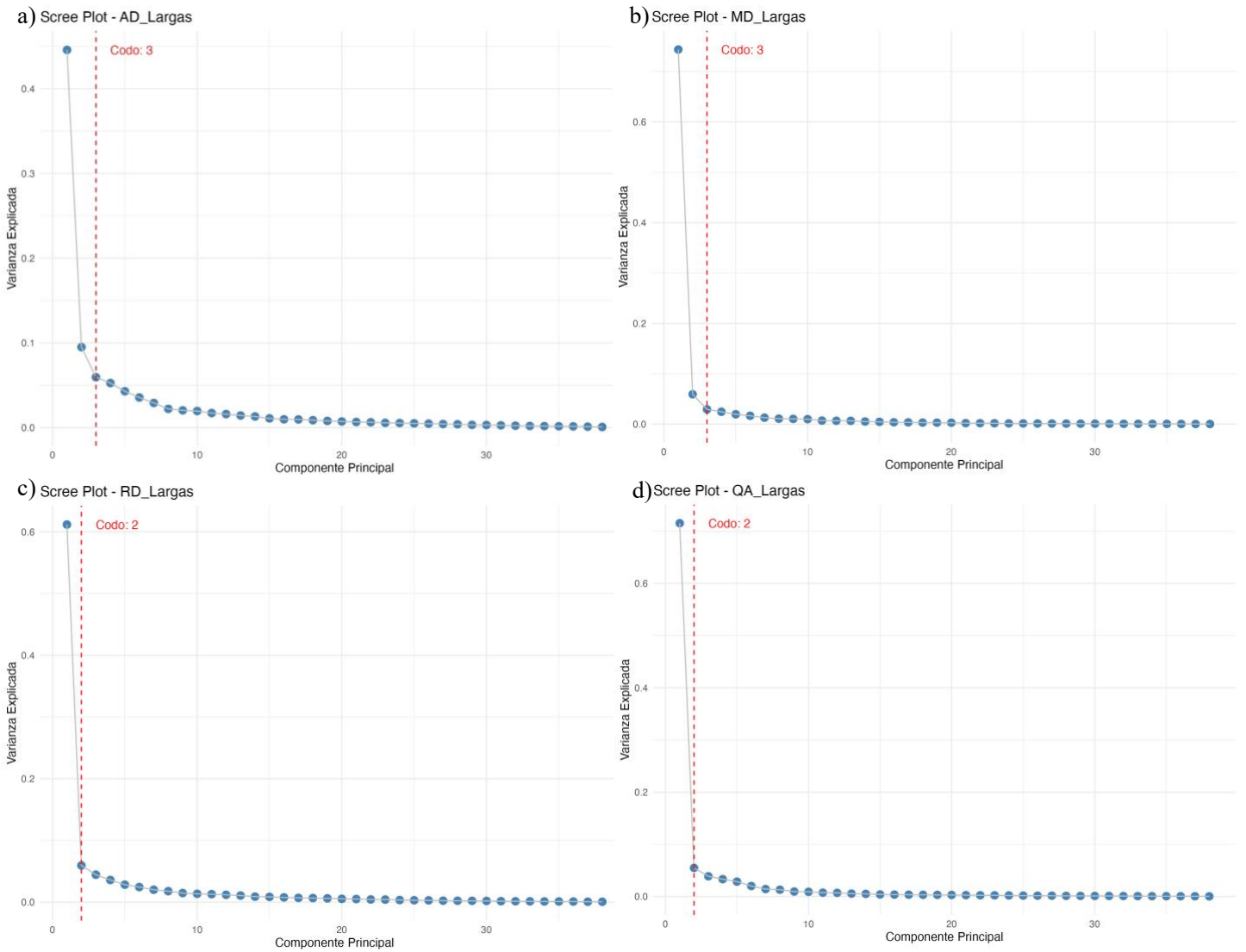
**Figura A.3. Diagrama de flujo sobre aplicación de pruebas estadísticas inferenciales. Se inicia recorriendo lista de fascículos que cumplen o no los requisitos de normalidad y homogeneidad. En caso de cumplir, se aplica prueba T-Test y de Mann-Whitney U, en caso contrario sólo se aplica esta última.**



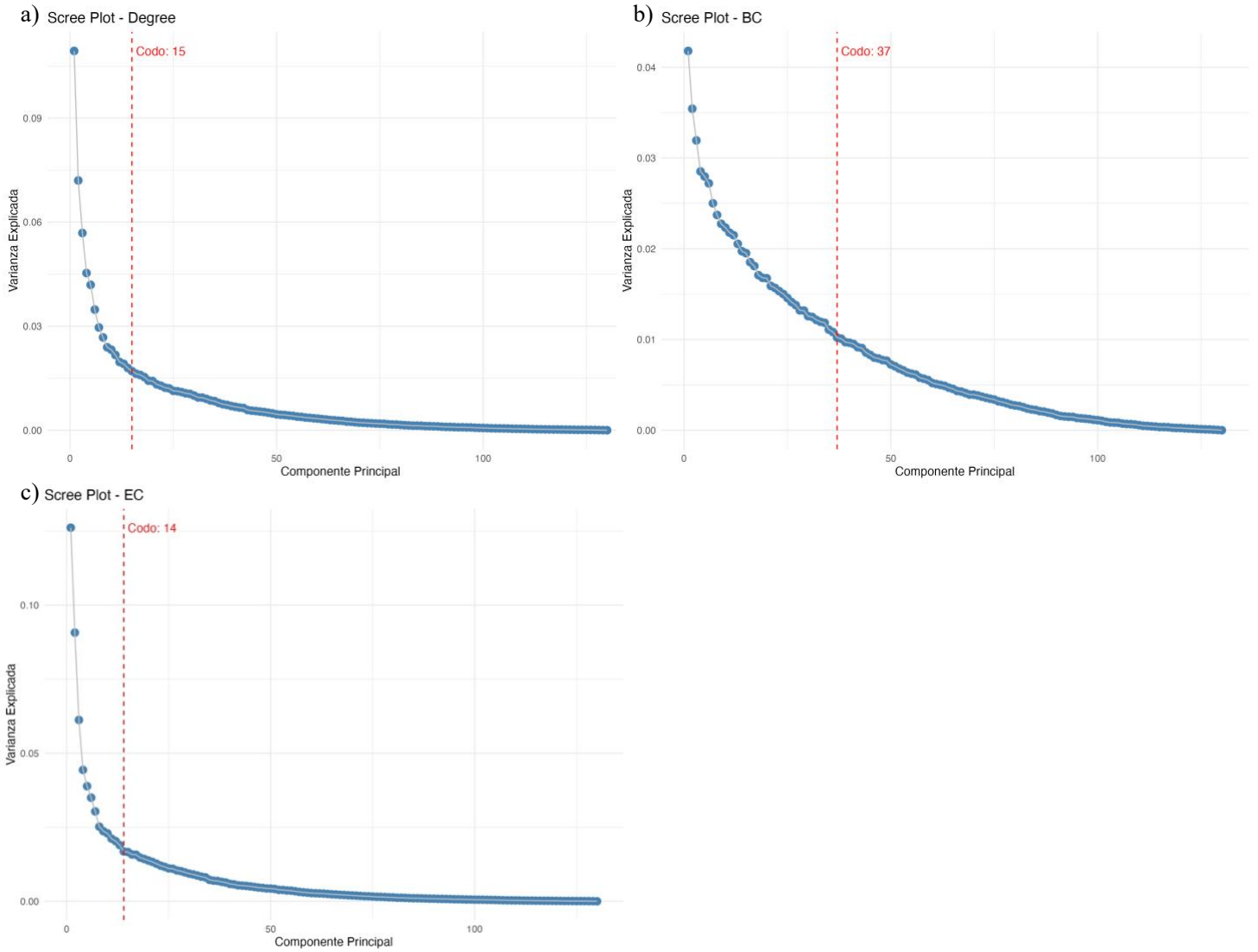
**Figura A.4. Diagrama de flujo sobre aplicación de pruebas estadísticas inferenciales. Se inicia recorriendo lista de nodos y métricas que cumplen o no los requisitos de normalidad y homogeneidad. En caso de cumplir, se aplica prueba T-Test y de Mann-Whitney U, en caso contrario sólo se aplica esta última.**



**Figura A.5. Representación de Scree Plot en fibras cortas para determinar la cantidad de componentes principales a retener en las métricas. La línea roja punteada muestra el punto del quiebre. a) Difusividad Radial. b) Difusividad Medial. c) Difusividad Radial. d) Anisotropía Cuantitativa.**



**Figura A.6. Representación de Scree Plot en fibras largas para determinar la cantidad de componentes principales a retener en las métricas. La línea roja punteada muestra el punto del quiebre. a) Difusividad Radial. b) Difusividad Medial. c) Difusividad Radial. d) Anisotropía Cuantitativa.**



**Figura A.7. Representación de Scree Plot en nodos para determinar la cantidad de componentes principales a retener en las métricas locales. La línea roja punteada muestra el punto del quiebre. a) Grado Nodal (ND). b) Centralidad de Intermediación (BC). c) Centralidad de Vector Propio (EC).**

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
lh_B-ST_0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
lh_CMF-CMF_0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1
lh_CMF-CMF_1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
lh_CMF-Op_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
lh_CMF-PrC_0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_CMF-PrC_1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1
lh_CMF-PrC_2	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
lh_CMF-RMF_0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1
lh_CMF-RMF_1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1
lh_CMF-SF_0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1
lh_CMF-SF_2	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0
lh_Cu-PeCa_0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1
lh_Fu-Fu_3	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1
lh_Fu-LO_1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_IC-PrCu_0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1
lh_IP-IP_0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1
lh_IP-IP_1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
lh_IP-IP_2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_IP-LO_1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_IP-MT_0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1
lh_IP-MT_1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
lh_IP-SM_0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_IP-SP_0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
lh_IP-SP_1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0
lh_IP-SP_2	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
lh_IT-IT_0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_IT-IT_1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_IT-LO_0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
lh_IT-MT_1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
lh_IT-MT_2	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1
lh_LO-LO_0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1

**Tabla A.1:** Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas de fibras cortas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
lh_LO-LO_1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1
lh_LO-SP_1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0
lh_LOF-FPol_0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
lh_LOF-LOF_0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1
lh_LOF-LOF_1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
lh_LOF-Or_0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
lh_LOF-RMF_0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
lh_Li-Li_0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
lh_MOF-MOF_0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1
lh_MT-MT_1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1
lh_MT-MT_2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_MT-MT_3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
lh_MT-ST_0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
lh_MT-ST_1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
lh_MT-ST_2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
lh_Op-Op_0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
lh_Op-Op_1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
lh_Op-PrC_0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
lh_Op-RMF_1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1
lh_Op-SF_0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
lh_Op-Tr_0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_Or-RMF_0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
lh_Or-Tr_0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
lh_PeCa-SP_0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
lh_PoC-PoC_0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
lh_PoC-PoC_1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1
lh_PoC-PoC_2	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
lh_PoC-PoC_3	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
lh_PoC-PoC_4	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
lh_PoC-PrC_2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
lh_PoC-PrC_3	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
lh_PoC-PrC_4	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1

**Tabla A.2:** (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
lh_PoC-PrC_5	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1
lh_PoC-SM_0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1
lh_PoC-SM_1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
lh_PoC-SP_0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
lh_PoCi-PoCi_0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0
lh_PoCi-PrCu_0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
lh_PrC-PrC_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
lh_PrC-PrC_1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1
lh_PrC-PrC_2	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
lh_PrC-PrC_3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
lh_PrCu-PrCu_0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
lh_PrCu-SP_0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1
lh_RMF-In_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
lh_RMF-RMF_0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1
lh_RMF-RMF_1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1
lh_RMF-RMF_2	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1
lh_RMF-SF_0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
lh_RMF-SF_1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1
lh_RMF-SF_2	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
lh_SF-SF_1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
lh_SF-SF_2	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0
lh_SF-SF_3	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
lh_SF-SF_4	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1
lh_SM-SM_0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
lh_SM-SM_2	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1
lh_SP-SM_0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1
lh_SP-SP_0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
lh_SP-SP_1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
lh_SP-SP_2	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0
lh_SP-SP_3	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1
lh_ST-SM_0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1
lh_ST-ST_0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1

**Tabla A.3:** (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
lh_ST-ST_1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1
lh_ST-ST_2	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0
lh_ST-TT_1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1
lh_Tr-In_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
lh_Tr-RMF_1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1
lh_Tr-SF_0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
lh_Tr-Tr_0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
rh_B-B_0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_B-IP_1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_B-MT_1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1
rh_CAC-PoCi_0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
rh_CAC-PrCu_0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0
rh_CMF-CMF_0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1
rh_CMF-Op_0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0
rh_CMF-PrC_0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0
rh_CMF-PrC_1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1
rh_CMF-RMF_0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
rh_CMF-RMF_2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
rh_CMF-SF_0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
rh_CMF-SF_1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
rh_Cu-Cu_0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
rh_Cu-SP_0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
rh_Cu-SP_1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1
rh_IC-PrCu_1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_IP-IP_0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
rh_IP-IP_1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1
rh_IP-IP_2	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_IP-IT_1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
rh_IP-LO_0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
rh_IP-LO_1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0
rh_IP-MT_0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0
rh_IP-MT_1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1

**Tabla A.4:** (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
rh_IP-SM_0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1
rh_IP-SP_0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_IP-SP_2	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1
rh_IT-IT_0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
rh_IT-LO_0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
rh_LO-LO_0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
rh_LO-LO_2	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1
rh_LO-LO_3	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0
rh_LO-PeCa_1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0
rh_LO-SP_0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
rh_LO-SP_1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1
rh_LOF-FPol_0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
rh_LOF-LOF_0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
rh_LOF-LOF_1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_LOF-MOF_0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
rh_LOF-Or_0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
rh_LOF-RMF_0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1
rh_Li-Li_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_MOF-MOF_0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1
rh_MT-MT_1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1
rh_MT-MT_2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_MT-ST_0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
rh_Op-Op_0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1
rh_Op-PrC_0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_Op-PrC_1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
rh_Op-SF_0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
rh_Or-Tr_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_PC-PC_0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
rh_PC-PoCi_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0
rh_PC-PrCu_0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
rh_PoC-PoC_0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_PoC-PoC_1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1

**Tabla A.5:** (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
rh_PoC-PoC_2	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
rh_PoC-PoC_3	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
rh_PoC-PrC_1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_PoC-PrC_2	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_PoC-PrC_3	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_PoC-PrC_4	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1
rh_PoC-PrC_5	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_PoC-SM_0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1
rh_PoC-SM_1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1
rh_PoC-SP_0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1
rh_PoC-SP_1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0
rh_PoCi-PoCi_0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
rh_PoCi-PrCu_0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
rh_PoCi-SF_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_PrC-PrC_0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0
rh_PrC-PrC_1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_PrC-PrC_2	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0
rh_PrC-PrC_3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_PrC-PrC_4	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1
rh_PrC-SF_1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1
rh_PrC-SF_2	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1
rh_PrC-SM_0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
rh_PrCu-PrCu_0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1
rh_PrCu-SP_0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1
rh_RMF-RMF_0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
rh_RMF-RMF_1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0
rh_RMF-SF_0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0
rh_RMF-SF_1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0
rh_RMF-SF_2	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1
rh_SF-SF_0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1
rh_SF-SF_1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1
rh_SF-SF_2	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1

**Tabla A.6:** (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
rh_SF-SF_3	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1
rh_SM-SM_0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1
rh_SP-SM_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_SP-SP_0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
rh_SP-SP_1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
rh_SP-SP_2	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_SP-SP_3	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_ST-ST_0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_ST-ST_1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
rh_ST-ST_2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
rh_ST-TT_0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
rh_ST-TT_1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1
rh_Tr-RMF_0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1
rh_Tr-RMF_1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_Tr-RMF_2	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1
rh_Tr-SF_0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
rh_Tr-Tr_0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
rh_Tr-Tr_1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1

**Tabla A.7:** (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS LARGOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
CG2_LEFT_MNI	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
AR_ANT_LEFT_MNI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AR_ANT_RIGHT_MNI	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
AR_LEFT_MNI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AR_POST_LEFT_MNI	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
AR_POST_RIGHT_MNI	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1

**Tabla A.8:** Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas en fibras largas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS  
FASCÍCULOS LARGOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
AR_RIGHT_MNI	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0
CC_BODY_MNI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
CC_GENU_MNI	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
CC_ROSTRUM_MNI	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
CC_SPLENIUM_MNI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FORNIX_RIGHT_MNI	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
IFO_LEFT_MNI	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
IFO_RIGHT_MNI	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1
IL_LEFT_MNI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
IL_RIGHT_MNI	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1
THAL_FRONT_LEFT_MNI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
THAL_FRONT_RIGHT_MNI	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0
THAL_MOT_LEFT_MNI	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
THAL_MOT_RIGHT_MNI	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
CG2_RIGHT_MNI	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
CG3_LEFT_MNI	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0
CG3_RIGHT_MNI	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1
CG_LEFT_MNI	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0
CG_RIGHT_MNI	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0
CST_LEFT_MNI	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
CST_long_LEFT_MNI	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
CST_long_RIGHT_MNI	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0
CST_RIGHT_MNI	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
FORNIX_LEFT_MNI	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
THAL_OCC_LEFT_MNI	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
THAL_OCC_RIGHT_MNI	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1
THAL_PAR_LEFT_MNI	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
THAL_PAR_RIGHT_MNI	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0
THAL_TEMP_LEFT_MNI	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
THAL_TEMP_RIGHT_MNI	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
UN_LEFT_MNI	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
UN_RIGHT_MNI	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1

**Tabla A.9:** (Continuación) Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna “DN”). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna “HV”). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

**P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
lh_BST_0	0,045			0,876	0,090			0,283	0,028	
lh_CMFCMF_0	0,853			0,940		0,799		0,865	0,037	
lh_CMFOp_0	0,856			0,034		0,132		0,079	0,177	
lh_CMFPrC_1		0,814		0,985		0,689		0,865	0,031	
lh_CMFPrC_2		0,217	0,941		0,282		0,497			0,045
lh_CMFRMF_0		0,575	0,300			0,448		0,334	0,028	
lh_CMFSF_0		0,445		0,651		0,486		0,947	0,035	
lh_FuFu_3	0,108		0,007			0,522	0,055			0,634
lh_IPIP_1		0,070		0,839		0,015		0,208		0,329
lh_IPLO_1		0,313		0,027	0,085		0,025		0,787	
lh_IPMT_1	0,733		0,098		0,062			0,033	0,956	
lh_IPSM_0	0,240		0,503		0,848		0,814		0,044	
lh_ITIT_1		0,027		0,110	0,499		0,801		0,026	
lh_ITMT_2	0,379		0,092			0,799		0,407		0,048
lh_LOFFPol_0	0,322			0,668	0,241			0,418		0,012
lh_LOFLOF_0		0,208		0,311		0,272		0,634		0,015
lh_LOFOr_0	0,467			0,745	0,066			0,135	0,050	
lh_MTMT_1		0,182		0,300		0,009		0,024	0,978	
lh_MTMT_2		0,133	0,176		0,005		0,006		0,460	
lh_MTMT_3		0,032		0,696		0,061		0,300		0,006
lh_MTST_0		0,107		0,491		0,300		0,591		0,004
lh_MTST_1		0,486	0,742			0,212		0,334	0,034	
lh_OpOp_0		0,129		0,429		0,039		0,096		0,082
lh_OpOp_1		0,440		0,488		0,951		0,914		0,022
lh_OpPrC_0	0,401		0,876			0,675	0,802		0,039	
lh_OpRMF_1		0,067		0,671		0,396		0,637	0,050	
lh_PoCPoC_0		0,420		0,121		0,899		0,675	0,006	
lh_PoCPoC_4	0,608		0,831			0,604		0,770	0,030	
lh_PoCPrC_4		0,208		0,034		0,989		0,692	0,006	
lh_PoCPrC_5	0,008			0,228		0,270	0,793		0,007	
lh_PoCSM_0		0,767	0,985			0,512		0,637	0,030	
lh_PoCSM_1	0,075			0,152	0,637			0,876	0,007	
lh_PoCiPrCu_0		0,865		0,631		0,575		0,959		0,031

**Tabla A.10:** Resumen comparación de las medidas en fibras cortas de AD, FA, MD, RD Y QA entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas estadísticas T-Test y Mann-Whitney U. Sólo se muestran fascículos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 (color verde).

**P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
lh_PrCPrC_0	0,153			0,396		0,205		0,351	0,014	
lh_PrCPrC_2	0,018		0,956			0,090		0,322	0,059	
lh_PrCPrC_3	0,035			0,412		0,494		0,836		0,134
lh_RMFin_0	0,846			0,562		0,264		0,394	0,039	
lh_RMFRMF_0		0,034	0,398			0,198		0,675	0,006	
lh_RMFRMF_1		0,024		0,224		0,241		0,858	0,015	
lh_RMFRMF_2		0,037		0,054	0,697		0,745		0,001	
lh_RMFSF_0	0,103			0,962		0,217		0,682		0,024
lh_RMFSF_1		0,013		0,164		0,172		0,895	0,005	
lh_RMFSF_2		0,058		0,105		0,876		0,316		0,014
lh_SFSF_3	0,366			0,727	0,281			0,386	0,040	
lh_SPSM_0		0,440		0,014		0,046		0,010	0,917	
lh_STSM_0	0,045			0,220		0,474		0,974		0,017
lh_STST_1	0,394			0,373	0,896			0,865		0,029
lh_STST_2	0,706			0,506		0,774		0,581		0,041
lh_STTT_1		0,114		0,195	0,951			0,496		0,008
lh_TrIn_0	0,490			0,519		0,248		0,276	0,018	
lh_TrRMF_1	0,056			0,270		0,556	0,790		0,007	
lh_TrSF_0		0,108		0,132		0,035		0,055		0,266
lh_TrTr_0		0,034		0,759	0,231			0,336		0,079
rh_CACPrCu_0	0,047			0,068		0,500		0,132		0,092
rh_CMFOp_0	0,868			0,925		0,703		0,910		0,021
rh_CMFPrC_0	0,991			0,465	0,828			0,562		0,007
rh_CMFPrC_1		0,651		1,000		0,899		0,985	0,025	
rh_CMFRMF_2	0,546			0,648		0,205		0,270		0,012
rh_CMFSF_0	0,484			0,699	0,517			0,806	0,043	
rh_CMFSF_1	0,825			0,832		0,981		0,720	0,047	
rh_IPLO_1		0,007		0,064	0,349			0,641		0,026
rh_LiLi_0		0,045		0,604		0,085		0,212		0,202
rh_LOLO_0		0,966		0,086		0,239		0,098	0,031	
rh_LOLO_2		0,006		0,017		0,940		0,252		0,101
rh_LOSP_0	0,031			0,839	0,094			0,459		0,546
rh_LOSP_1	0,908			0,774	0,511		0,443			0,023

**Tabla A.11:** (Continuación) Resumen comparación de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas estadísticas T-Test y Mann-Whitney U. Sólo se muestran fascículos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 (color verde).

**P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
rh_LOFFPol_0		0,276		0,785		0,281		0,423		0,001
rh_LOFLOF_0		0,031		0,007		0,832		0,145		0,176
rh_LOFLOF_1		0,213		0,202		0,046		0,036		0,006
rh_LOFOr_0		0,114		0,699	0,043			0,197		0,001
rh_LOFRMF_0	0,038			0,023		0,770		0,164	0,026	
rh_MOFMOF_0	0,454			0,164	0,061			0,113		0,039
rh_MTMT_2		0,032		0,825		0,098		0,193		0,127
rh_MTST_0		0,096		0,578		0,631		0,974		0,010
rh_OpOp_0	0,338			0,334	0,734			0,678	0,003	
rh_OpPrC_1	0,796			0,062	0,083		0,058		0,019	
rh_OpSF_0		0,543		0,029		0,030		0,017	0,701	
rh_OrTr_0	0,124			0,246		0,556		0,767	0,003	
rh_PCPoCi_0	0,871			0,974		0,981		0,962		0,003
rh_PoCPoC_0	0,372			0,585		0,239		0,272		0,033
rh_PoCPoC_2		0,749		0,865		0,843		0,858	0,047	
rh_PoCPrC_4	0,858			0,014		0,020	0,008			0,004
rh_PoCSM_0	0,566			0,147		0,231	0,146		0,018	
rh_PoCSP_0		0,078		0,229		0,964	0,639			0,026
rh_PoCiPrCu_0		0,569		0,387		0,663		0,544		0,019
rh_PoCiSF_0	0,004			0,077		0,705		0,274	0,168	
rh_PrCPrC_0	0,590			0,797	0,871		0,609			0,006
rh_PrCPrC_1	0,269			0,479		0,062		0,134	0,034	
rh_PrCPrC_2	0,502			0,677	0,141		0,140			0,043
rh_PrCPrC_3	0,596		0,028		0,041		0,024		0,003	
rh_PrCPrC_4	0,046		0,762			0,066		0,188		0,203
rh_PrCuPrCu_0		0,281		0,394	0,901			0,358	0,011	
rh_RMFRMF_0		0,341		0,988		0,400		0,791		0,012
rh_RMFRMF_1		0,096		0,020	0,644			0,200		0,014
rh_RMFSF_1	0,013			0,048		0,211		0,931		0,001
rh_SFSF_0	0,737			0,287	0,278			0,221		0,048
rh_SFSF_3	0,066			0,040	0,600			0,231		0,303
rh_STST_1	0,038			0,583	0,147		0,361		0,151	
rh_STST_2	0,213			0,046		0,689		0,771		0,001

**Tabla A.12:** (Continuación) Resumen comparación de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas estadísticas T-Test y Mann-Whitney U. Sólo se muestran fascículos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 (color verde).

**P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD  
FASCÍCULOS CORTOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
rh_STTT_0		0,157		0,457		0,068		0,138		0,048
rh_TrRMF_0	0,164			0,812		0,371		0,611	0,012	
rh_TrRMF_1	0,063			0,666		0,207		0,426	0,050	
rh_TrRMF_2	0,062		0,014			0,627		0,130		0,013
rh_TrSF_0	0,194			0,537		0,140		0,171	0,041	
rh_TrTr_0	0,271			0,310		0,044		0,113	0,195	

**Tabla A.13:** (Continuación) Resumen comparación de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas estadísticas T-Test y Mann-Whitney U. Sólo se muestran fascículos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 (color verde).

**P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD  
FASCÍCULOS LARGOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
AR_ANT_LEFT_MNI	0,150		0,914		0,300		0,525		0,010	
AR_ANT_RIGHT_MNI	0,507		0,585		0,440		0,480			0,019
AR_LEFT_MNI	0,193		0,946		0,400		0,681		0,006	
AR_POST_LEFT_MNI	0,733			0,102	0,040		0,023		0,224	
AR_RIGHT_MNI		0,488		0,962	0,245		0,604			0,019
CC_BODY_MNI	0,705		0,802		0,681		0,776			0,012
CC_GENU_MNI		0,063		0,483	0,053		0,219		0,020	
CC_ROSTRUM_MNI		0,145		0,899	0,158		0,356			0,010
IFO_LEFT_MNI		0,617		0,531	0,236		0,410		0,044	
IL_RIGHT_MNI		0,318		0,011		0,627	0,256		0,504	
THAL_FRONT_LEFT_MNI	0,056		0,249		0,256		0,704			0,011
THAL_FRONT_RIGHT_MNI		0,179		0,578		0,278	0,446			0,009
THAL_MOT_LEFT_MNI	0,588			0,565	0,913		0,807		0,008	
THAL_MOT_RIGHT_MNI		0,334	0,564			0,304	0,842		0,009	
CG_RIGHT_MNI		0,546		0,792	0,707		0,589			0,016
CST_LEFT_MNI	0,968		0,842			0,925	0,986			0,010
CST_long_LEFT_MNI	0,611			0,378	0,767		0,895		0,004	
CST_long_RIGHT_MNI		0,992		0,512		0,880		0,977		0,029
CST_RIGHT_MNI	0,381			0,553		0,713	0,933		0,014	
THAL_PAR_LEFT_MNI		0,863		0,865	0,538		0,787		0,007	

**Tabla A.14:** Resumen comparación en fibras largas de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas estadísticas T-Test y Mann-Whitney U. Sólo se muestran fascículos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 (color verde).

**P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD  
FASCÍCULOS LARGOS**

Fascículo	AD		FA		MD		RD		QA	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
THAL_TEMP_LEFT_MNI	0,368			0,522	0,293		0,341			0,050
THAL_TEMP_RIGHT_MNI	0,950			0,246	0,418		0,272		0,018	
UN_LEFT_MNI	0,141		0,766		0,115		0,272			0,009
UN_RIGHT_MNI		0,005	0,378			0,215	0,900			0,005

**Tabla A.15:** (Continuación) Resumen comparación de las medidas de AD, FA, MD, RD Y QA entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas estadísticas T-Test y Mann-Whitney U. Sólo se muestran fascículos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 (color verde).

**RESULTADOS MÉTRICAS DE MODELO SVM EN FIBRAS LARGAS**

AD						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
CC BODY_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
CC ROSTRUM_MNI	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
FORNIX_RIGHT_MNI	0,7308	0,7083	1	0,8293	10	1
IFO_LEFT_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
CG2_RIGHT_MNI	0,7692	0,8000	0,9524	0,8696	10	0,1
FORNIX_LEFT_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
FA						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
CC BODY_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
CC ROSTRUM_MNI	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
IFO_LEFT_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
CG2_RIGHT_MNI	0,8077	0,8077	1	0,8936	0,1	1
CST_RIGHT_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
MD						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
CC BODY_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
CC ROSTRUM_MNI	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
IFO_LEFT_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
FORNIX_LEFT_MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1

**Tabla A.16:** Resumen métricas para fibras largas con “accuracy” > 70%. Se realizó el análisis para cada medida de forma separada.

### RESULTADOS MÉTRICAS DE MODELO SVM EN FIBRAS LARGAS

RD						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
CC BODY MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
CC ROSTRUM MNI	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
IFO LEFT MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
CG2 RIGHT MNI	0,8077	0,8077	1	0,8936	0,1	1
QA						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
CC BODY MNI	0,7308	0,8000	0,8421	0,8205	10	1
IFO LEFT MNI	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1

**Tabla A.17:** (Continuación) Resumen métricas para fibras largas con “accuracy” > 70%. Se realizó el análisis para cada medida de forma separada.

### RESULTADOS MÉTRICAS DE MODELO SVM EN FIBRAS CORTAS

AD						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
lh CMF-RMF 0	0,7692	0,7600	1	0,8636	10	0,1
lh CMF-SF 0	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
lh Cu-PeCa 0	0,7308	0,7778	0,8235	0,8000	10	1
lh Fu-Fu 3	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh IP-MT 1	0,8077	0,8077	1	0,8936	0,1	1
lh IT-MT 1	0,7308	0,7308	1	0,8444	10	0,01
lh PeCa-SP 0	0,7308	0,8000	0,75	0,7742	10	1
lh PoC-PrC 2	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh RMF-RMF 1	0,7308	0,8750	0,7368	0,8000	1	0,1
lh SF-SF 4	0,7692	0,8235	0,8235	0,8235	10	1
rh IP-IP 2	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
rh IP-MT 0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
FA						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
lh Fu-Fu 3	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh Op-PrC 0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh PoC-PrC 2	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh RMF-RMF 1	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
rh IP-IP 2	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
rh MT-ST 0	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1

**Tabla A.18:** Resumen métricas para fibras cortas con “accuracy” > 70%. Se realizó el análisis para cada medida de forma separada.

### RESULTADOS MÉTRICAS DE MODELO SVM EN FIBRAS CORTAS

MD						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
lh CMF-RMF_0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh CMF-SF_0	0,7308	0,7826	0,9	0,8372	10	1
lh Fu-Fu_3	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh IT-MT_1	0,7308	0,7308	1	0,8444	10	0,1
lh IT-MT_2	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh Op-PrC_0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh PoC-PrC_2	0,7308	0,7308	1	0,8444	10	1
rh CMF-RMF_0	0,7692	0,7917	0,95	0,8636	10	0,1
rh IP-MT_0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
rh LO-PeCa_1	0,7308	0,7083	1	0,8293	1	1
rh LOF-RMF_0	0,7308	0,7200	1	0,8372	1	0,1
RD						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
lh CMF-RMF_0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh Fu-Fu_3	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh IT-MT_1	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh Op-PrC_0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh PoC-PrC_2	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh RMF-RMF_1	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
rh CMF-RMF_0	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
rh IP-MT_0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
rh MT-ST_0	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
QA						
Fascículo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
lh IP-MT_1	0,8077	0,8077	1	0,8936	0,1	1
lh IT-MT_1	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
lh MT-MT_3	0,7692	0,8667	0,7647	0,8125	10	1
lh Op-PrC_0	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
rh MT-ST_0	0,7692	0,7692	1	0,8696	1	0,01
rh RMF-RMF_0	0,8077	0,7647	0,9286	0,8387	10	1

**Tabla A.19:** (Continuación) Resumen métricas para fibras cortas con “accuracy” > 70%. Se realizó el análisis para cada medida de forma separada.

### P-VALUE EN MÉTRICAS LOCALES

Nodo	LE		ND		BC		EC	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
1		0,014		0,407		0,189		0,756
2		0,004		0,170		0,572		0,093
3		0,651		0,276		0,291		0,542
4		0,265		0,955		0,315		0,553
5		0,158		0,972		0,256		0,614
6		0,178		0,092		0,696		0,070
7		0,059		0,348		0,500		0,205
8		0,071		0,459		0,977		0,799
9		0,799		0,636		0,370		0,569
10		0,015	0,358			0,457		0,925
11		0,583		0,834		0,580		0,378
12		0,832		0,434		0,799		0,181
13		0,839	0,736			0,631		0,648
14		0,795		0,191		0,784		0,061
15		0,399		0,297		0,416		0,189
16		0,940		0,223		0,313		0,150
17		0,619		0,300		0,315		0,696
18		0,885		0,576		0,813		0,271
19		0,092		0,163		0,285		0,071
20		0,352		0,222		0,053		0,581
21		0,893		0,979		0,981		0,641
22		0,275		0,987		0,788		0,609
23		0,087		0,453		0,764		0,717
24		0,030		0,752		0,828		0,738
25		0,629		0,122		0,039		0,333
26		0,622		0,884		0,085		0,881
27		0,750		0,972		0,404		0,945
28		0,208		0,150		0,478		0,135
29		0,854		0,478		0,078		0,439
30		0,160		0,216		0,128		0,255
31		0,759		0,239		0,733		0,236
32		0,395		0,837		0,910		0,666
33		0,356		0,172		0,135		0,406
34		0,857		0,562		0,885		0,677

**Tabla A.20:** Resumen comparación estadística de las medidas locales de eficiencia local (LE), grado nodal (ND), centralidad de intermediación (BC) y centralidad de vector propio (EC) entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas T-Test y Mann-Whitney U. Los nodos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 están de color verde.

### P-VALUE EN MÉTRICAS LOCALES

Nodo	LE		ND		BC		EC	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
35		0,519		0,001		0,160		0,000
36		0,286		0,458		0,222		0,550
37		0,317		0,145		0,085		0,133
38		0,316		0,301		0,400		0,287
39		0,758		0,765		-		0,772
40		0,228		0,228		0,400		0,228
41		0,676		0,936		0,295		0,631
42		1,000		0,898		0,532		0,659
43		0,552		0,947		0,478		0,903
44		0,447		0,708		0,492		0,591
45		0,022		0,050		0,085		0,053
46		0,644		0,001		0,399		0,000
47		0,133		0,169		0,328		0,156
48		0,890		0,657		0,478		0,646
49		0,033		0,033		0,137		0,033
50		0,404		0,423		0,772		0,428
51		0,488		0,309		0,400		0,315
52		0,874		0,548		0,238		0,725
53		0,221		0,405		0,221		0,498
54		0,399		0,758		0,932		0,838
55		0,115		0,228		0,186		0,153
56		0,493		0,302		0,228		0,302
57		0,759		0,105		0,008		0,042
58		0,092		0,325		0,225		0,316
59		0,351		0,859		0,935		0,694
60		0,444		0,147		0,399		0,198
61		0,693	0,485			0,901		0,480
62		0,896	0,240			0,393		0,344
63		0,937		0,583		0,807		0,643
64		0,473	0,071			0,159		0,225
65		0,022		0,087		0,461		0,084
66		0,021		0,014		0,406		0,006
67		0,414		0,954		0,414		0,941
68	0,773			0,049		0,103		0,002

**Tabla A.21:** (Continuación) Resumen comparación estadística de las medidas locales de eficiencia local (LE), grado nodal (ND), centralidad de intermediación (BC) y centralidad de vector propio (EC) entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas T-Test y Mann-Whitney U. Los nodos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 están de color verde.

### P-VALUE EN MÉTRICAS LOCALES

Nodo	LE		ND		BC		EC	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
69		0,604		0,271		0,448		0,271
70		0,311		0,309		0,131		0,452
71		0,469		0,078		0,719		0,190
72		0,658		0,134		0,703		0,187
73		0,037		0,015		0,060		0,040
74		0,635		0,635		-		0,660
75		0,786		0,960		0,046		0,971
76		-		0,394		-		0,394
77		0,402		0,402		-		0,402
78		0,157		0,064		-		0,100
79		0,004		0,067		0,443		0,108
80		0,039		0,568		-		0,169
81		0,985		0,221		0,344		0,328
82		0,470	0,800			0,216		0,789
83	0,274		0,052			0,821		0,005
84	0,448		0,103			0,039		0,104
85		0,589		0,002		0,185		0,006
86		0,239	0,002			0,010		0,018
87		0,439	0,011			0,949		0,011
88		0,743	0,004			0,076		0,012
89		0,396		0,015		0,058		0,025
90		0,220		0,017		0,035		0,021
91		0,327		0,000		0,014		0,000
92		0,906		0,001		0,149		0,002
93		0,509		0,005		0,016		0,006
94		0,082		0,783		0,474		0,767
95		0,154	0,136			0,500		0,113
96		0,377		0,006		0,777		0,003
97		0,856		0,044		0,696		0,055
98		0,028	0,488			0,585		0,386
99		0,170		0,034		0,415		0,025
100		0,248		0,000		0,001		0,001
101	0,892			0,016		0,026		0,007
102		0,151		0,093		0,039		0,134

**Tabla A.22:** (Continuación) Resumen comparación estadística de las medidas locales de eficiencia local (LE), grado nodal (ND), centralidad de intermediación (BC) y centralidad de vector propio (EC) entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas T-Test y Mann-Whitney U. Los nodos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 están de color verde.

### P-VALUE EN MÉTRICAS LOCALES

Nodo	LE		ND		BC		EC	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
103		0,240		0,016		0,034		0,003
104		0,748		0,698		0,936		0,555
105		0,722		0,485		0,357		0,525
106		0,161		0,038		0,130		0,092
107		0,707		0,059		0,020		0,069
108		0,466		0,152		0,307		0,126
109		0,994		0,490		0,755		0,545
110		0,660		0,346		0,410		0,405
111		0,836	0,649			0,256		0,266
112		0,292	0,689			0,914		0,509
113	0,531			0,560		0,368		0,668
114		0,127		0,589		0,767		0,459
115	0,175		0,822			0,847		0,641
116		0,839	0,405			0,503		0,858
117		0,059		0,621		0,198		0,588
118		0,372	0,710			0,825		0,604
119		0,026		0,865		0,734		0,985
120	0,707			0,777		0,494		0,611
121		0,146		0,647		0,644		0,781
122		0,315		0,083		0,093		0,264
123		0,004		0,456		0,581		0,483
124		0,004		0,292		0,078		0,260
125		0,264		0,057		0,153		0,012
126		0,882		0,919		0,970		1,000
127	0,936			0,148		0,358		0,048
128	0,203		0,136			0,703		0,047
129		0,467		0,023		0,228		0,015
130		0,345		0,020		0,440		0,009
131		0,210		0,047		0,546		0,013
132		0,162		0,627		0,759		0,344
133		0,724	0,004			0,068		0,001
134		0,193	0,007			0,431		0,002
135		0,431	0,097			0,806		0,045
136		0,164	0,906			0,327	0,890	

**Tabla A.23:** (Continuación) Resumen comparación estadística de las medidas locales de eficiencia local (LE), grado nodal (ND), centralidad de intermediación (BC) y centralidad de vector propio (EC) entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas T-Test y Mann-Whitney U. Los nodos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 están de color verde.

### P-VALUE EN MÉTRICAS LOCALES

Nodo	LE		ND		BC		EC	
	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU	t-test	MWU
137		0,215	0,150			0,977		0,019
138		0,588		0,220		0,012		0,212
139		0,727		0,085		0,001		0,189
140		0,506		0,014		0,029		0,003
141		0,880		0,079		0,107		0,035
142		0,609		0,228		0,710		0,085
143		0,197	0,643			0,901		0,609
144		0,090		0,534		0,146		0,671
145		0,054		0,545		0,962		0,449
146		0,258		0,409		0,690		0,466
147		0,001	0,050			0,235		0,012
148		0,864		0,498		0,390		0,344
149		0,314		0,006		0,021		0,011
150		0,689		0,001		0,002		0,003
151		0,346		0,007		0,000		0,031
152		0,098		0,091		0,955		0,053
153		0,160		1,000		0,506		0,865
154		0,156		0,033		0,339		0,025
155		0,334		0,908		0,531		0,799
156		0,087	0,586			0,553		0,528
157		0,010		0,815		0,113		0,710
158		0,509		0,002		0,075		0,001
159		0,224	0,107			0,899		0,143
160		0,064	0,649			0,418		0,703
161		0,148		0,637		0,388		0,781
162		0,854	0,727			0,383		0,799
163		0,418		0,156		0,585		0,076
164		0,001	0,634			0,181		0,880
165		0,158		0,583		0,680		0,371

**Tabla A.24:** (Continuación) Resumen comparación estadística de las medidas locales de eficiencia local (LE), grado nodal (ND), centralidad de intermediación (BC) y centralidad de vector propio (EC) entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas T-Test y Mann-Whitney U. Los nodos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 están de color verde.

### P-VALUE EN MÉTRICAS GLOBALES

Métrica	t-test	MWU
Coficiente de Agrupamiento	0,013	
Eficiencia Global		0,454
Mundo Pequeño		0,936
Asortatividad		0,017

**Tabla A.25:** Resumen comparación estadística de las medidas globales de coeficiente de agrupamiento, eficiencia global, característica de mundo pequeño y asortatividad entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas T-Test y Mann-Whitney U. Las métricas que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0,05 están de color verde.

### RESULTADOS MÉTRICAS DE MODELO SVM EN NODOS

LE						
Nodo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
8	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
10	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
13	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
29	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
30	0,7308	0,8	0,8421	0,8205	1	1
49	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
61	0,7500	0,7500	1	0,8571	0,1	1
114	0,7692	0,7692	1	0,8696	1	1
124	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
151	0,7692	0,7692	1	0,8696	1	1
157	0,7308	0,8	0,7500	0,7742	10	1
ND						
Nodo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
8	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
10	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
13	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
21	0,7692	0,8	0,9524	0,8696	10	1
29	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
30	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
49	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
79	0,7500	0,7500	1	0,8571	0,1	1
114	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
124	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
128	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
133	0,7692	0,8462	0,7333	0,7857	10	1

**Tabla A.26:** Resumen métricas para nodos con "accuracy" superior al 70%. Se realizó el análisis para cada métrica local de forma separada.

### RESULTADOS MÉTRICAS DE MODELO SVM EN NODOS

BC						
Nodo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
8	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
13	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
21	0,7308	0,8500	0,8095	0,8293	1	1
29	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
114	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
128	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
EC						
Nodo	Accuracy	Precision	Recall	F1_Score	C	Gamma
10	0,7308	0,8421	0,8	0,8205	1	1
21	0,8077	0,8077	1	0,8936	0,1	1
29	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
30	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
32	0,7308	0,6957	1	0,8205	10	1
49	0,7308	0,7308	1	0,8444	0,1	1
79	0,7500	0,8333	0,8333	0,8333	10	1
96	0,7308	0,7	0,9333	0,8	1	1
114	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
124	0,7692	0,7692	1	0,8696	0,1	1
133	0,7308	0,7857	0,7333	0,7586	10	1

**Tabla A.27:** (Continuación) Resumen métricas para nodos con “accuracy” superior al 70%. Se realizó el análisis para cada métrica local de forma separada.