



COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

ICAI

ICADE

CIHS

FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS
Y SOCIALES

**Neurociencia Clínica desde perspectiva de redes.
Enfermedad del Alzheimer.**

Autor/a: Andrea FORTUOSO CARAZO

Director/a: Ignacio Echegoyen

Madrid

2021/2022

Neurociencia Clínica desde la perspectiva de redes. Enfermedad de Alzheimer.

Resumen. En el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de una de las perspectivas actuales en el estudio del cerebro: la teoría de redes complejas. Para ello, se han explicado las teorías en las que esta nueva y reciente visión de la investigación del cerebro se basa: la teoría de grafos y la teoría de sistemas complejos. Se ha descrito cómo se cree que es la organización de un cerebro sano desde la perspectiva de redes complejas, describiendo nodos, enlaces, tipos de redes más frecuentes encontradas, así como otras propiedades relevantes para su caracterización. Además, como ejemplo de organización de cerebro con enfermedad, se ha descrito la organización cerebral de un cerebro con Alzheimer.

Palabras clave. Neurociencia clínica, Teoría de Redes Complejas, Cerebro, Conectividad, Alzheimer.

Abstract. In the present study, a bibliographic review of the current panorama of the study of the brain has been carried out: the theory of complex networks. For this purpose, the theories on which this new and recent view of brain research is based have been explained: graph theory and complex systems theory. It has been described how the organization of a healthy brain is believed to be from the complex networks perspective, describing nodes, links, most frequent types of networks found, etc. In addition, as an example of brain organization with disease, the brain organization of a brain with Alzheimer's disease has been described.

Key words. Clinical Neuroscience, Complex Network Theory, Brain, Connectivity, Alzheimer.

A mi tutor, Nacho, por compartir conmigo su tiempo y sus inmensos conocimientos, por su paciencia y dedicación, por sus consejos y correcciones.

Sin ti, nada de esto hubiera sido posible.

Tabla de contenido

1.- Introducción y Marco Teórico.....	5
2.- Metodología.....	6
3.- Neurociencia desde Perspectiva de Redes.....	7
3.1.- Teoría de Grafos. Teoría de Sistemas Complejos.....	7
3.2.- Teoría de Redes Complejas.....	8
3.3.- Neurociencia de redes.....	12
3.3.1.- Organización de redes funcionales cerebrales sanas.....	16
4.- Enfermedad del Alzheimer, un ejemplo de Organización de Redes Funcionales con Enfermedad.....	20
5.- Conclusiones y Discusión.....	24
7.- Bibliografía.....	27
8.- Anexos.....	32
8.1.- Representación de un conjunto de nodos, enlaces y sus pesos.....	32
8.2. Ejemplo de red regular y de red de mundo pequeño.....	33

1.- Introducción y Marco Teórico.

Entender el funcionamiento y la organización del cerebro humano ha sido, quizá, uno de los retos más complicados para la comunidad científica. A día de hoy, siguen emergiendo distintas teorías y perspectivas para intentar comprender cómo funciona este órgano que nos caracteriza como seres humanos. La neurociencia de redes introduce nuevas e interesantes oportunidades para comprender el cerebro como un sistema complejo de unidades que interactúan, es decir, intenta explicar cómo las regiones de este órgano interactúan para que el ser humano tenga pensamiento, conciencia, pueda llevar a cabo tareas complejas, etc. Por su parte, la teoría de sistemas complejos propone métodos matemáticos para estudiar sistemas conectados en red. Su aplicación al cerebro permite cuantificar como de un conjunto de nodos conectados entre sí a través de enlaces emergen propiedades que no se pueden explicar sino es por estar conectados en forma de red.

La teoría de redes complejas toma de la teoría de grafos la estructura o la topología y de la teoría de sistemas complejos la actividad o dinámica, estudiando, así, la interacción a nivel de red entre distintos nodos (neuronas) y conectados por distintos enlaces (conexiones entre ellas). Todo ello ha permitido comprender mejor ciertas enfermedades cerebrales, su diagnóstico y tratamiento.

Debido a la falta de conocimiento sobre el cerebro y los mecanismos que en éste operan, sigue habiendo muchas incógnitas relacionadas con el origen y el funcionamiento de algunas enfermedades neurodegenerativas y de otras enfermedades cerebrales. Entre ellas, encontramos las demencias, que son disfunciones progresivas o crónicas del sistema nervioso central, en las cuales se ven alteradas las funciones cognitivas y, por tanto, las actividades de la vida diaria.

En la mayoría de las demencias, la prevalencia aumenta de forma exponencial con la edad (Garre-Olmo, 2018). Además, se estima que para 2030 el número de casos diagnosticados con demencia aumentará a 82 millones, según la OMS (2019). A consecuencia de esto, el interés en el estudio de las causas ha aumentado notablemente, siendo una nueva línea de investigación el estudio de un posible deterioro de las redes anatómicas y funcionales como consecuencia de las demencias.

Una de las formas más comunes de la demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA), responsable de entre un 60% y un 70% de la totalidad de las enfermedades

neurodegenerativas, según la OMS (2019). Sobre esta enfermedad, se sabe que hay ciertos mecanismos moleculares, genéticos y celulares que intervienen, pero sin conocer la causa exacta de aparición ni comprendiendo los mecanismos fisiopatológicos que desembocan en las alteraciones propias de esta enfermedad, excepto en algunas mutaciones anormales (Bertram y Tanzi, 2019).

Se ha demostrado en diversos estudios que se produce una acumulación excesiva en placas del péptido beta-amiloide ($A\beta$) y que la proteína tau se agrega en ovillos neurofibrilares (Hardy y Selkoe, 2002). Todo ello conlleva la inflamación, degeneración de sinapsis y muerte neuronal, dando lugar a la demencia. Se depositan en ciertas regiones cerebrales, como la corteza cingulada posterior y el precúneo, las cortezas entorrinal y temporal, alcanzando el hipocampo (Buckner et al., 2005). Aún así, se sigue investigando todo el proceso de evolución de la enfermedad de Alzheimer, ya que aún no se termina de conocer cómo se produce la degradación de las conexiones, mucho menos a nivel de red anatómica y funcional.

Por ello, en el presente trabajo se intentará describir la EA desde la perspectiva de redes complejas, dando una revisión de diferentes investigaciones de esta enfermedad a través de este marco teórico. Como antesala a este estudio, se hará una revisión exhaustiva de los diferentes métodos de aproximación, así como de las teorías implicadas y que funcionan como base de la perspectiva de redes.

2.- Metodología.

Para el presente trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica de documentos, artículos y libros, entre otras fuentes, encontrados a través de *Google Scholar*, *PubMed* y *Medline*.

Se utilizaron como palabras clave: teoría de grafos, teoría de sistemas complejos, teoría de redes complejas, cerebro, neurociencia, Alzheimer; y sus respectivos en inglés: graph theory, complex systems theory, complex network theory, brain, neuroscience, Alzheimer's disease.

3.- Neurociencia desde perspectiva de redes.

A continuación, se van a revisar las teorías que dan pie al estudio del cerebro desde la Perspectiva de Redes: la Teoría de Grafos y la Teoría de Sistemas Complejos, ambas con gran relevancia en las investigaciones más recientes.

3.1.- Teoría de grafos. Teoría de sistemas complejos.

La teoría de grafos fue utilizada por primera vez para dar respuesta al problema de los “puentes de Königsberg” por Euler en 1736 (Menéndez, 1998). Dicho problema planteaba si era posible encontrar una ruta en la ciudad que cruce los siete puentes una sola vez y volver al punto de partida. En este caso, los trozos de tierra serían los nodos o vértices, y los puentes serían los enlaces o aristas, los posibles caminos que unen los nodos. El conjunto de nodos y enlaces sería propiamente el grafo, que no es más que una red. Por tanto, la teoría de grafos, una rama de las matemáticas, trata de estudiar la organización de las redes y comprender las leyes fundamentales que condicionan su estructura (Maestú et al., 2015). Cualquier sistema organizado con elementos que interactúan entre sí se puede estudiar como una red, que formalmente se define como un conjunto de nodos y vértices.

Cabe decir que es posible estudiar propiedades del sistema que dependen, únicamente, del hecho de que los elementos estén conectados en forma de red. Así pues, se puede dilucidar cómo se organiza la estructura de la red a través del estudio de las propiedades estadísticas de ésta, lo que se engloba dentro del marco de la *teoría de redes complejas*, como veremos más adelante.

Los *nodos* se podrían definir como cualquier punto que se pueda conectar con otros. En química, serían los átomos; en biología, los hábitats; en neurociencia, neuronas o estructuras cerebrales, dependiendo de la escala de estudio utilizada. Por otro lado, están los *enlaces*, el “camino” que permite conectar un nodo con otro. Siguiendo la referencia anteriormente propuesta, la arista en química serían los enlaces químicos que unen los átomos; en biología, las aristas representan los senderos de los animales o las migraciones; en neurociencia, los enlaces representan las interacciones que surgen entre neuronas o grupos de éstas.

Por ejemplo, si estudiamos los aeropuertos como una red, un sistema donde los elementos interactúan entre sí, un nodo sería el aeropuerto de Madrid y otro el aeropuerto de Bruselas; el camino que realiza el avión de un destino al otro sería el enlace. Stam (2014) expone que los grafos pueden ser:

- *No ponderados*, es decir, simplemente los enlaces están presentes o ausentes (también se pueden representar a través de un sistema binario, donde el 0 representa que no hay enlace y 1 que sí lo hay); o pueden ser *ponderados*, cuando cada enlace tiene un peso determinado (números reales).
- *No dirigidos*, cuando los enlaces indican relaciones simétricas (es decir, dos nodos conectados bidireccionalmente); o *dirigidos*, cuando los enlaces corresponden a relaciones dirigidas (o unidireccionales, un nodo con otro, pero no a la inversa).

Posteriormente, surge la *teoría de sistemas complejos*. Esta teoría estudia cómo en un sistema, el conjunto de elementos que lo compone, están en continua interacción entre sí. La evolución dinámica del sistema es impredecible, y de la interacción entre los elementos emergen ciertas propiedades, que no están presentes en cada uno de los elementos individuales (Sancho, 2015). Esto se conoce comúnmente como “el todo es más que la suma de las partes”. Se añaden otras concreciones de sistema complejo, como que cada parte del sistema tiene su propia estructura interna y que lleva a cabo una función determinada (Aldana, 2011); o que lo que le suceda a una parte del sistema provoca una consecuencia no lineal a todo el sistema.

Aunque esto parezca abstracto, lo cierto es que los sistemas complejos se dan con más frecuencia de la imaginada en la naturaleza y en la vida cotidiana. Dada la gran diversidad de esta teoría, se pueden encontrar ejemplos de sistemas complejos en ámbitos tan distintos como la sociología y la física, como la biología y las matemáticas, ejemplificándose en células, en la economía de mercado, en ordenadores, etc. (Sancho, 2015).

3.2.- Teoría de redes complejas.

La teoría de redes complejas es la parte más aplicada de la teoría de grafos, que estudia el sistema como un conjunto de elementos (nodos) que están conectados entre sí

por su dinámica (enlaces), dando lugar a una red cuyas propiedades estadísticas se pueden estudiar. La teoría de redes complejas sería, pues, la unión del estudio de sistemas complejos, que exhiben dinámicas y de los que emergen propiedades, como se ha mencionado anteriormente, a través del formalismo de teoría de grafos. También se puede decir que ésta teoría trata de estudiar cómo los nodos y sus enlaces están organizados a diferentes escalas, además de la actividad o la dinámica que hay entre dichos nodos y enlaces.

Alguna de las propiedades que se pueden estudiar y que son relevantes para el presente trabajo, se presentan a continuación:

Grado de un nodo y Distribución de grado. El *grado* corresponde al número de enlaces conectados a un determinado nodo. Por ende, la *distribución de grado* $p(k)$ describe la probabilidad de que un nodo elegido al azar tenga un grado k , es decir, la probabilidad de grado determina cómo de probable es que un nodo tenga cierto número de conexiones. Tomando como referencia el nodo A de la Figura 1 (anexo), este nodo tendría grado 3, ya que tiene tres enlaces conectados a él. Esta propiedad de la red nos da información acerca de la estructura de dicha red. La distribución de grado de esta red se hallaría a través de la pregunta: *¿cómo de probable es encontrarnos un nodo con, por ejemplo, 2 enlaces?* Para esta pregunta, la respuesta es que la probabilidad es de 0.5, ya que hay dos nodos con dos enlaces y otros dos nodos con tres enlaces.

La distribución de grado aporta información importante sobre la estructura de la red. Las investigaciones recientes se han encontrado con tres distribuciones típicas, las cuales dan información acerca de una estructura de red diferente: distribución de Poisson, exponencial, y con ley de potencia (Maestú et al., 2015).

Peso de los enlaces y Distribución de fuerza. El *peso de los enlaces* se refiere a la intensidad de la correlación entre la actividad dinámica de los nodos. En este caso, la distribución de grado evoluciona a una *distribución de fuerza* $s(i)$, donde la fuerza de un nodo es la suma de los pesos de todos sus enlaces. En la Figura 1, los pesos de los enlaces están claramente indicados, mientras que la distribución de la fuerza, por ejemplo, del nodo A sería la suma de la fuerza o del peso de sus tres enlaces: $s(A) = 0.6 + 0.8 + 0.5 = 1.9$.

Como se ha mencionado anteriormente, existen redes ponderadas y no ponderadas. La diferencia entre grado y peso, precisamente, es como diferenciar entre ambas redes. Las redes no ponderadas se relacionan con el grado y las ponderadas con el peso.

Hubs. Son nodos de la red altamente conectados, que actúan como conectores entre los principales módulos estructurales (Maestú et al., 2015).

Asortatividad. Característica de la red por la cual los nodos tienden a conectarse con otros nodos por poseer características similares, siendo, normalmente, esta característica similar el grado. Las redes que exhiben la propiedad de asortatividad son muy robustas a los fallos aleatorios pero muy vulnerables a fallos dirigidos (Loterio y Hurtado, 2014). Mide las correlaciones grado-grado dentro de una red y demuestra que los nodos con grados similares se conectan entre ellos, lo que da lugar a los *rich club*, que se definirán a continuación. La asortatividad toma valores entre -1 y +1 y se mide a través de una correlación R de Pearson. Si los nodos tienden a conectarse con nodos de grado similar, entonces, tenemos una red asortativa (correlación cercana a 1). Pero si sucede todo lo contrario, si los nodos con grado bajo se conectan con nodos de grado alto, entonces, tenemos una red disortativa. Se ha demostrado que si se eliminan el 80% de los nodos conectados a un *hub*, la red seguiría funcionando; pero si este *hub* se elimina, la red caería (Maestú et al., 2015).

En el ejemplo de la red de aeropuertos, los aeropuertos intercontinentales grandes están conectados entre ellos, es decir, existe un vuelo Madrid, Londres, París... Si falla un vuelo Madrid-Berlín se considera un fallo aleatorio que se puede solventar haciendo escala en otro aeropuerto o esperando al siguiente vuelo; pero sí se pone una bomba en el Aeropuerto de Barajas -lo que sería un fallo dirigido- sería catastrófico.

Rich club. Si se une el hecho de que existen *hubs* con la característica de asortatividad, surge el fenómeno de *Rich club (efecto Mateo)*, que son *hubs* conectados con otros *hubs*, o lo que es lo mismo, nodos altamente conectados unidos a otros nodos altamente conectados. Sin embargo, la asortatividad (que es transversal) se da también con nodos periféricos o nodos poco conectados (Maestú et al., 2015).

Coefficiente de clustering. Se refiere a la proporción media de pares de vecinos de un nodo que también son vecinos entre sí (Sancho, 2016). Dicho de otra manera, es el

número de triángulos que hay en una red, es decir, el número de veces que ocurre que hay tres nodos conectados entre sí. Por ejemplo, el aeropuerto de Madrid está conectado con el de Bruselas y con el de Berlín pero, a su vez, los aeropuertos de Bruselas y de Berlín también están conectados entre sí. Esta propiedad se asocia a la propiedad de robustez de dicha red, ya que indica que hay varias formas de ir a un mismo punto.

Tendencia a formar módulos. Son grupos de nodos densamente conectados entre sí y menos con el resto. Siguiendo el ejemplo de los aeropuertos, los aeropuertos de un mismo país tienden a estar más conectados entre sí que con los de otros países.

Shortest path. El camino más corto, el número de pasos que se tiene que dar para ir de un nodo a cualquier otro nodo en la red. Por ejemplo, para ir de Madrid a Tokio, se pueden coger varios vuelos hasta llegar al destino, como Madrid–Roma, Roma–Ankara (Turquía), Ankara (Turquía)–Beijing (China) y Beijing (China)–Tokio; pero también se puede coger un único vuelo: Madrid-Tokio, que sería el camino más corto, el menor número de pasos.

A través de la medición de alguna o de varias de las propiedades básicas de una red compleja anteriormente descritas, se puede inferir el tipo de estructura o topología de dicha red, que tendrá propiedades estadísticas similares a las reales (Sancho, 2016). A grandes rasgos, podemos decir que hay cuatro tipos de redes según su estructura: redes regulares, redes aleatorias, redes de mundo pequeño y redes libres de escala.

Las redes regulares son aquellas en las cuales todos los nodos tienen el mismo número de conexiones (Loterio y Hurtado, 2014), mientras que las redes aleatorias serían aquellas en las cuales los enlaces entre dos nodos existen con una probabilidad p y cada par de nodos tienen la misma probabilidad de estar conectados (Cuenca, 2017).

Las **redes de mundo pequeño** o las *small-world network* (Figura 2, Anexos) son aquellas cuya topología combina un número relativamente alto de agrupaciones entre nodos o clústeres con *shortest paths* cortos (Cuenca, 2017). De esta forma, el número mínimo de conexiones que tienen que darse para ir de un nodo a otro es bajo en comparación a una red organizada aleatoriamente (Kaiser et al., 2007). La idea que transmite esta propiedad de las redes complejas es que si se tiene una red con muchos triángulos (coeficiente de *clustering* alto), se tendrá un sistema robusto porque habrá varias formas de ir a un mismo punto; además, la información se transmite de forma

rápida entre dos elementos cualquiera, ya que hay atajos que conectan zonas distantes en la red, reduciendo el valor promedio que hay que dar para ir de un nodo a cualquier otro (bajo *shortest path*).

Las redes libres de escala o las *scale-free network*. También denominadas redes libres de escala, son redes con un número muy grande de nodos no importantes y un escaso número de *hubs*. Estas redes siguen un fenómeno inesperado: si se desconectaran el 80% de sus nodos con menos conexiones, el resto seguiría conectado. Sin embargo, si se eliminases entre el 5 y el 10 % de los *hubs*, sería suficiente para que el sistema se “desmoronase”, permitiendo, incluso que la red rompiera su conexión. Por tanto, este tipo de redes se caracterizan por tener resistencia a fallos aleatorios, por ser vulnerables a fallos dirigidos, por su fácil sincronización y por el procesamiento de señales rápidas (Maestú et al., 2015).

Todas las propiedades anteriores se pueden aplicar al estudio del cerebro desde la teoría de redes complejas, ya que, como sistema, exhibe estas propiedades. Caracterizar una red nos da mucha información sobre su funcionamiento.

3.3.- Neurociencia de redes.

Aunque el cerebro ha sido objeto de interés desde el principio de los tiempos, empieza a tener mayor auge en el siglo XIX. Así pues, estudiando la unidad básica estructural y funcional del cerebro, Camilo Golgi propone la doctrina reticular, cuya unidad principal definió como *rete nervosa diffusa* (red nerviosa difusa), funcionando como un todo y sin unidades individuales (Torres-Fernández, 2006). Sin embargo, Santiago Ramón y Cajal propone que la estructura cerebral está compuesta de subunidades más pequeñas o neuronas (Garcés-Vieira y Suárez-Escudero, 2014), lo que conocemos como doctrina neuronal.

En cuanto al principio organizador, surge el debate entre el *localizacionismo*, donde se postula que el cerebro está dividido en diferentes áreas hiperespecializadas funcionalmente, y el *procesamiento distribuido*, que considera que el cerebro funciona de un modo global y unitario (Portellano, 2005), que aún a día de hoy se mantiene.

Todo ello, las doctrinas reticular y neuronal y el localizacionismo y el procesamiento distribuido, conforman la neurociencia clásica. No obstante, a medida que

avanza la tecnología, se empiezan a describir redes de actividad y redes de reposo, que son patrones de actividad conjunta. Es decir, la tecnología ha permitido estudiar cómo las regiones cerebrales se comunican entre sí y cómo éstas interacciones influyen en las funciones cerebrales (Arrubla, 2016). Las redes de actividad se refieren a aquellas áreas cerebrales que se activan cuando se está ejecutando una tarea; mientras que las redes en reposo son justo lo contrario, las áreas cerebrales, según Arrubla (2016), que están activas cuando el individuo no está llevando a cabo un proceso cognitivo superior. Entre estas redes de reposo, la *default-mode-network* es la que más popularidad ha ganado en las investigaciones más recientes. Dicha red desaparece durante las tareas más activas y, por tanto, se cree que caracteriza la actividad cerebral basal (Snyder y Raichle, 2012). Se cree que está relacionada con el pensamiento autorreferencial, la introspección y la integración de procesos cognitivos y emocionales (Greicius et al., 2003). La *default-mode-network* se ha relacionado con la corteza cingulada posterior, que parece estar implicada en procesos como orientación, memoria, vigilancia y pensamiento introspectivo, como se cita en Arrubla (2016).

Con todo ello, se puede decir que el panorama actual de la neurociencia de redes aún a tanto el *localizacionismo*, ya que ciertas funciones cerebrales son realizadas exclusivamente por áreas concretas del cerebro, como el *procesamiento distribuido*, porque los clústeres colaboran estrechamente entre sí, segregando información, para después integrarla al interactuar con otras regiones de forma jerárquica.

Estas redes, desde un punto de estadística o física, no son propiamente redes, porque carecen de enlaces y de nodos, solo tienen en cuenta la dinámica. Pero estos conocimientos ayudan al desarrollo de la neurociencia de redes y de la aplicación de la teoría de redes complejas al estudio del cerebro. La aplicación de la teoría de redes complejas al marco concreto de la neurociencia permite estudiar la organización modular jerárquica del cerebro, la evaluación de la eficiencia, la vulnerabilidad y las relaciones estructura-función, ya que aporta una visión cualitativamente diferente de la actividad cerebral y la cartografía del cerebro-comportamiento (Maestú et al., 2015). Desde este nuevo enfoque se estudian las propiedades de la red como fenómenos macroscópicos pero a partir de interacciones microscópicas entre un elevado número de componentes individuales.

Se sabe que el cerebro es un sistema complejo cuyos elementos están interconectados a varias *escalas temporales*, donde entra en juego la dinámica, que no es otra cosa que la actividad de la red; y las *escalas espaciales*, que se puede estudiar en diferentes escalas. Las escalas utilizadas (micro – meso – macro) determinan los nodos y los enlaces que se pueden estudiar en una red. El modelo de redes complejas puede aplicarse en todas estas escalas, informando de distintas propiedades en cada una de ellas. A nivel micro, los nodos serían las neuronas, mientras que a nivel meso los nodos serían las minicolumnas corticales, de las que se hablará en profundidad más adelante. Las áreas cerebrales serían los nodos a nivel macro.

Sabiendo esto, una *red neuronal* se define como un grupo de neuronas con funciones similares o adjuntas que relacionan diferentes áreas cerebrales. La conectividad de la red es el promedio de conectividades de los nodos vecinos de un nodo determinado (Aldana, 2011). Al estudiar el cerebro como una red compleja, podemos distinguir tres tipos de redes en función de sus enlaces: *anatómicas*, *efectivas* y *funcionales*.

Una *red anatómica* define las conexiones físicas que se dan entre diferentes áreas del cerebro. En este caso, los nodos serían neuronas o áreas corticales y las conexiones que se establecen entre neuronas a través de sus axones y/o los tractos de fibras dan lugar a los enlaces de este tipo de redes.

Las *redes efectivas* podrían definirse como la influencia que tiene la actividad de un nodo sobre la dinámica de otros, con enlaces unidireccionales y con indicadores de causalidad en la dinámica observada en nodos de interacción (Maestú et al., 2015).

Por su parte, las *redes funcionales*, necesitan de una red anatómica subyacente para su existencia, pero no tienen por qué parecerse entre sí. De esta forma, los nodos de las redes anatómicas y de las funcionales pueden coincidir, mientras que los enlaces serán la correlación entre la actividad dinámica de los nodos, teniendo enlaces bidireccionales entre áreas corticales que realizan tareas coordinadamente. La conectividad propia de esta red es la *conectividad funcional*, que mide la interdependencia estadística entre dinámica de pares de nodos de la red sin tener en cuenta los efectos causales y donde el peso de las conexiones funcionales entre dos regiones cerebrales dependerá de la correlación en la actividad entre esas regiones (Maestú et al., 2015). Por ejemplo, el mapa de los aeropuertos no revela por sí mismo el tráfico de aviones que existe en un momento

concreto. Preguntarse cómo de una red anatómica emerge una red funcional es como tratar de predecir el tráfico aéreo en función de los aeropuertos.

Estudiando el cerebro desde esta perspectiva, tanto los nodos como los enlaces, pierden su identidad individual y empiezan a tener una identidad global como red. De esta manera, la red adquiere sus propias características que son muy difíciles de determinar analizando únicamente sus nodos y enlaces de forma aislada, sino que emergen de las propiedades estadísticas de todos sus componentes (Maestú et al., 2015).

Desde la perspectiva de redes, se considera tanto la topología o anatomía de la red, como de la actividad de dicha red. Por ello, se habla de la *actividad cerebral funcional*, que se basa en episodios transitorios del cerebro. Estos episodios transitorios no dejan de ser procesos de sincronización o desincronización, lo que refleja las interacciones de la actividad neuronal entre diferentes regiones cerebrales (Varela et al., 2001). Cuando los elementos de la red cerebral, la neuronas, están conectados y empiezan a interactuar entre sí, a través de impulsos eléctricos, generan unos procesos dinámicos que se propagan a través de toda la red, generando patrones de actividad eléctrica en diferentes capas (Aldana, 2011).

La *sincronización*, también llamada *correlación* o *coherencia*, se define como la existencia de una relación consistente entre los patrones de actividad de dos o más grupos neuronales separados espacialmente (Stam, 2010), que facilita funciones integradoras, siendo clave en procesos como la percepción o el procesamiento de la información sensorial mediante la coordinación de poblaciones neuronales distribuidas espacialmente en diferentes subredes. Es decir, cuando dos o más grupos neuronales tienen el potencial de acción o el patrón de actividad oscilatoria muy similar se concluye que estas regiones están sincronizadas. La *desincronización* permite al cerebro cambiar de un estado coherente a otro con cierta flexibilidad (Maestú et al., 2015).

De esta manera, se concluye que, por un lado, en un estado de reposo sin tarea, la sincronización de la actividad en las regiones cerebrales permanece estable; y, por otro lado, que la sincronización en diferentes bandas de frecuencia está asociado a diferentes funciones cognitivas y de integración de información en un cerebro sano.

Por tanto, la conectividad funcional busca medir y adquirir la dinámica cerebral para extraer la topología de la red funcional, o lo que es lo mismo, la existencia de

relaciones entre la actividad de las diferentes áreas. Para ello, se sirve de técnicas como la electroencefalografía (EEG), la magnetoencefalografía (MEG) o la resonancia magnética funcional (fMRI), que permiten obtener registros y, así, construir una red funcional, de manera directa o indirecta. Con la EEG y la MEG se consiguieron medir campos eléctricos y magnéticos, respectivamente, creados por la actividad neuronal. Aunque ambas técnicas proporcionan una buena medida temporal, son limitadas en cuanto a la resolución espacial, lo que desemboca en una reconstrucción muy limitada de la dinámica real del cerebro (Maestú et al., 2015). Por su parte, la fMRI analiza la actividad del cerebro midiendo la oxigenación de la sangre. Al contrario que las anteriores, esta prueba permite una resolución espacial alta, pero una resolución temporal baja.

3.3.1.- Organización de redes funcionales cerebrales sanas.

Anteriormente, se han descrito algunas de las propiedades topológicas que se pueden dilucidar a través del estudio de cualquier red desde la perspectiva de redes complejas. El cerebro, que también se puede estudiar como una red compleja, tiene unas propiedades de red únicas, pudiendo diferenciar su organización entre cerebro sano y cerebro con enfermedad. Concretamente, la organización de las redes funcionales del cerebro, explicadas desde la teoría de redes complejas, exhiben una serie de características peculiares que permiten suponer cómo funciona el cerebro.

Se ha mencionado que el cerebro se puede estudiar a varias escalas: micro, meso y macro. Es importante tener esto en cuenta, ya que, en función de la escala que se utilice para el estudio del cerebro, se podrán determinar una topología y una dinámica diferentes. Las distribuciones de grado encontradas en el cerebro dependen de la escala espacial que se utilice para la observación del sistema. Esto se debe a que la escala utilizada determinará cuántos nodos y enlaces de la red pueden ser observados.

Por ejemplo, se ha demostrado que la organización de las redes no sigue un patrón completamente regular ni completamente aleatorio, lo que obliga a identificar minuciosamente las reglas que sigue la red, tanto para formar los patrones no aleatorios como para comprender cómo la topología de la red influye en la dinámica. En el caso concreto del cerebro, y en función de la escala de observación del sistema, de la técnica utilizada y de la naturaleza de la red, se observan diferentes tipos de distribución de grado.

La forma en la que las redes funcionales se organizan corresponde, principalmente, a una modularidad jerárquica, donde existen particiones de la red que, a su vez, tienen dependencias jerárquicas entre ellas a diferentes escalas (Sales-Pardo et al., 2007). Es decir, se identifican como redes en las que cada elemento está formado por componentes más pequeños pero que, a su vez, forman parte de un componente mayor (Stam, 2014), lo que se conoce como comunidad, módulos o *motifs*.

A un nivel mesoscópico, la literatura revela evidencias de consenso en cuanto a que las redes cerebrales se organizan en forma de comunidad (Papo, 2014), es decir, que no siguen un patrón aleatorio. Parece ser que este tipo de estructuras facilita la creación de topologías de redes complejas en un espacio físico de pocas dimensiones (Basset et al., 2010).

Las subredes más grandes se conocen como módulos, donde sus nodos están más conectados entre sí que con los nodos fuera de su módulo. Los módulos a gran escala corresponden a sistemas funcionales bien conocidos en el cerebro, como redes motoras, somatosensoriales, auditivas, visuales o de asociación (Stam, 2014).

Por otro lado, se ha evidenciado la existencia de *motifs*, que son pequeñas estructuras de pocos nodos que aparecen en la red más allá del puro azar. Estas estructuras se entienden como pequeñas unidades fundamentales entre los nodos y suelen poner de manifiesto alguna función subyacente, revelando la existencia de normas no azarosas para la creación de conexiones locales (Sporns y Kötter, 2004). Además, la diversidad de *motifs* parece estar relacionado con el incremento de las capacidades de procesamiento a nivel local (Sporns y Kötter, 2004).

Teniendo en cuenta el nivel mesoscópico y el macroscópico para determinar la estructura de la red, surgen las llamadas “minicolumnas”, que no dejan de ser unidades básicas de cálculo que dividen el cerebro a varias escalas espaciales. Teniendo en cuenta esto, las regiones locales se acoplan a través de proyecciones excitatorias de largo alcance realizadas por fibras córtico-corticales, lo que facilita los procesos equilibrados de integración a gran escala, que implican la coordinación entre varias redes especializadas (Maestú et al., 2015), y los procesos de segregación de la información (Stam, 2014).

Como consecuencia del envejecimiento, se ha demostrado que la conexión entre comunidades se altera. Además, se ha relacionado una pérdida de este equilibrio entre

segregación e integración con patologías como el autismo o la esquizofrenia. Todo ello parece indicar que los módulos de la red deben ser suficientemente independientes para garantizar la especialización funcional y la computación en paralelo pero, al mismo tiempo, deben estar suficientemente conectados como para enlazar múltiples fuentes de información (Maestú et al., 2015).

Utilizando una escala local, el grado/*strength* de un nodo es un buen método para identificar los *hubs* de la red (Maestú et al., 2015), ya que los nodos no se conectan entre sí de forma aleatoria, sino que se hacen en torno a los nodos altamente conectados. Por su parte, los *hubs* se han relacionado con una reducción de los costes de cableado de la red, porque se comportan como centros integradores y distribuidores de información a través de dicha red.

Como se ha visto antes, los *hubs* tienden a formar *rich club*, que no deja de ser un subconjunto de nodos centrales altamente conectados. Esto constituye una “columna vertebral de conectividad”, ya que tienen amplias distribuciones de grado que, a menudo, siguen una ley de potencia en al menos algunos órdenes de magnitud, lo que implica que los diferentes nodos de las redes cerebrales difieran ampliamente entre sí en términos de centralidad y conectividad (Maestú et al., 2015).

El *rich club* en el cerebro humano se relaciona con la función de las áreas de asociación identificadas clásicamente, incluyendo, pues regiones como la corteza parietal superior, el precúneo, la corteza del cíngulo anterior y posterior y la ínsula (Maestú et al., 2015). Como se ha visto anteriormente, la propiedad de *rich club* está estrechamente relacionada con la propiedad de asortatividad. Un ejemplo de red asortativa funcional cerebral sería la generada cuando se escucha música, según revelan estudios realizados con fMRI (Maestú et al., 2015). Algunos investigadores proponen que, si se generase un daño en una región de alta densidad de conectividad, provocaría un daño funcional más severo que si la pérdida se produjera en una región menos importante para la red.

Además de propiedades de *rich club*, se ha demostrado que las redes del cerebro humano presentan características de *small-world*, desde el nivel neuronal hasta los niveles macroscópicos. Las redes *small-world* se caracterizan por una alta conectividad local, junto con conexiones eficientes a larga distancia (Bullmore y Sporns, 2012), las cuales crean accesos directos entre regiones distantes de la red. Es decir, las propiedades básicas

que caracterizan a esta red serían un alto coeficiente de *clustering* y un bajo *shortest path* o longitud de camino corta. Estas redes también se consideran “*libres de escala*”, que forman un “*rich-club*” por la alta conectividad entre ellas. Eguíluz et al. (2005) midieron redes funcionales mediante Resonancia Magnética Funcional (fMRI), encontrando que éstas poseen una distribución de grado exponencial, lo que se asoció con las *redes libres de escala*. Así pues, cuanto mayor es el grado k , menor es la probabilidad de hallar nodos con muchas conexiones. Es decir, hay nodos altamente conectados (*hubs*), aunque bastante infrecuentes, que actúan como conectores entre los principales módulos estructurales (Maestú et al., 2015).

A modo de conclusión, la organización del cerebro dependerá, en gran medida, de la escala a la que este se observe. Se han encontrado evidencias de una estructura en forma de módulos o comunidades, organizados jerárquicamente. En cuanto a la dinámica, parece ser que el cerebro exhibe propiedades de redes libre de escala y de *small-world*. Sin embargo, no hay un consenso claro, exacto e inequívoco de topología y dinámica de redes, sino que influye en gran medida las técnicas utilizadas (Maestú et al., 2015).

Existen investigaciones que manifiestan que la organización óptima de las redes cerebrales sanas se da durante el desarrollo y, aunque se desconoce la naturaleza exacta (Hoff et al., 2013), se concluye que los factores genéticos desempeñan un papel crucial (Fornito et al., 2011; Smit et al., 2010; Van den Heuvel et al., 2013), que el envejecimiento también está asociado a cambios en las redes cerebrales, y que la topología de las redes cerebrales de los hombres y las mujeres es diferente, probablemente, debido a la influencia de las hormonas sexuales (Stam, 2014). También se ha demostrado que la organización de las redes cerebrales está estrechamente correlacionada con la función. Por ejemplo, la longitud del camino de la red correlaciona de manera vigorosa con mayor inteligencia y con la función cognitiva. Es decir, las redes cerebrales sanas tienen una organización característica que permite una función cognitiva óptima a bajo coste (Stam, 2014).

4.- Enfermedad del Alzheimer, un ejemplo de Organización de Redes Funcionales con Enfermedad.

Aplicando lo anteriormente expuesto, las redes funcionales con enfermedad se caracterizan por alguna alteración en algún punto cualquiera de la red que hace que el funcionamiento del cerebro no sea normotípico. El presente trabajo se va a centrar en el estudio de la red de la EA desde la teoría de redes complejas.

Como se ha expuesto anteriormente, la EA es la demencia más frecuente en adultos mayores, caracterizada por una pérdida progresiva de funciones cognitivas como memoria o lenguaje, de la que aún no se conoce de manera total e inequívoca la etiología y la fisiopatología, por lo que no puede desarrollarse ningún tratamiento eficaz. La neuropatología de la EA se traduce en un daño a nivel estructural y funcional del cerebro, donde parece ser que hay ciertas zonas más afectadas que otras. Pérez y González (2018) declaran que la EA combina síntomas psicológicos, como delirios, alucinaciones, identificaciones erróneas, depresión, apatía y la ansiedad; y conductuales (SPCD), que abarcan el vagabundeo, la agitación/agresión, la resistencia a los cuidados, los comportamientos sexuales inapropiados y las reacciones catastróficas -enfado, agresividad verbal y física-. Además, los mismos autores exponen que la EA presenta alta comorbilidad con patologías relacionadas con la conducta, como el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos del sueño o de la alimentación.

Cabe decir que la EA tarda décadas en desarrollarse. Sin embargo, aparecen síntomas que pueden llegar a predecir esta demencia. El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es la antesala de la EA, donde hay pérdida de funciones pero no la incapacitación total del paciente que la sufre, y que es lo que “diferencia” a personas con envejecimiento normal de las que van a sufrir, probablemente, una demencia. Desde la perspectiva de neurociencia de redes, se han realizado estudios que cuestionan la idea de que las enfermedades cerebrales impliquen una patología “local” o “global”, únicamente. En la EA, en la cual todas las funciones cognitivas se ven afectadas y deterioradas, estas investigaciones demuestran que la enfermedad no se distribuye equitativamente en el cerebro, sino que hay áreas más afectadas, como las áreas centrales (Van den Heuvel y Sporns, 2013).

Se ha considerado la EA, tradicionalmente y por muchos estudios, como un “síndrome de desconexión” (Delbeuck et al., 2003), en el cual se considera la pérdida de neuronas y sus conexiones como interferencia directa con las conexiones estructurales y funcionales entre las neuronas y las regiones macroscópicas del cerebro, lo que producirá los síntomas clínicos característicos de esta demencia.

Las investigaciones de las redes estructurales se han enfocado en comprender mejor los procesos fisiopatológicos y desarrollar biomarcadores para el diagnóstico precoz y el seguimiento de los efectos del tratamiento (Stam, 2014). Considerando la demencia en términos generales, en la actualidad, se mantiene la polémica respecto al origen preciso de los cambios en las redes neuronales.

Para el estudio de la EA, se han utilizado diversas técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen, tales como la Resonancia Magnética (RM) y funcional (fMRI), la tomografía por emisión de positrones (PET), la magnetoencefalografía (MEG) o la electroencefalografía (EEG). Por los resultados obtenidos a través de estas técnicas, se ha concluido que los cambios morfológicos que predicen la EA de forma temprana incluyen atrofia en regiones del lóbulo temporal medial cerebral (hipocampo, parahipocampo y corteza entorrinal) y pérdida de volumen cerebral (Braak et al., 1993).

Es importante explicar la *banda alfa* (8-13Hz), relacionada con los estados de relajación de calma profunda; la *banda beta* (12-33Hz), donde la actividad neuronal es intensa y se relaciona con acciones que requieren permanecer en un cierto estado de alerta y atención; y la *banda gamma* (25-100Hz), aquella con mayor frecuencia y menor amplitud que se dan en estados de vigilia. Estas últimas parecen estar relacionadas con la consciencia, con la ampliación del foco de atención y con la gestión de la memoria (Maestú et al., 2015). Se ha demostrado que la probabilidad de sincronización en pacientes con EA sufre una pérdida de interacciones funcionales entre las regiones cerebrales en las bandas alfa, beta y gamma (Stam, 2014).

Además, en el presente trabajo nos centraremos en la *conectividad funcional* en pacientes con EA, es decir, si las interacciones funcionales están alteradas en este tipo de pacientes. Stam et al. (2009) realiza un estudio en el que demuestra que los pacientes con EA muestran una clara reducción de la conectividad funcional en las bandas alfa y beta, en estado de reposo, al compararlos con ancianos sanos de edades similares. Asimismo,

en pacientes con DCL también se encontraron reducciones de la conectividad en las mismas bandas. Son diversos los estudios que reportan pérdidas de conexiones estructurales y funcionales y un aumento de la conectividad en la EA, resultados que dependen de la técnica de análisis de la red que se utilice (Stam, 2014).

Algunos estudios indican que puede haber un incremento de la conectividad como “compensación” de los daños neurológicos, permitiendo que los pacientes realicen las mismas actividades pero con un exceso de activación cerebral (Bajo et al., 2013).

Además, son diversos los estudios que demuestran un menor coeficiente de agrupación o una menor eficiencia local de la conectividad local en la EA (Olde et al., 2014; Skidmore et al., 2011). De todo ello, se pueden deducir cambios en la organización de la red.

Como se ha mencionado durante el presente trabajo, las redes cerebrales complejas están formadas, a su vez, por subredes o módulos, asociados cada uno de ellos a funciones específicas. Aunque la literatura difiere entre los resultados obtenidos al intentar comprender el cambio en la estructura de redes cerebrales en las personas diagnosticadas con EA, parece haber un consenso en que la estructura normal del cerebro se ve alterada en esta demencia (Briet et al., 2014). Concretamente, el módulo parietal parece ser el más afectado. A través de un estudio de MEG se demostró que tanto las conexiones dentro de este módulo como las conexiones entre este módulo y otros estaban disminuidas (de Haan, 2012), así como la desconexión de otros módulos (Brier, 2014).

A través de los estudios de He et al. (2008) y de Stam et al. (2009) se concluye que los nodos centrales altamente conectados deben ser específicamente vulnerables en la EA. Muchos de los hallazgos de esta enfermedad neurodegenerativa pueden explicarse como una “degeneración dependiente de la actividad”, demostrando que el daño sináptico se debe a un exceso de disparos neuronales. La fase inicial se caracteriza por una ralentización oscilatoria y un aumento de la conectividad, que, seguidamente, da lugar a una disminución de la conectividad, redes más aleatorias y algunos nodos centrales dañados (de Haan et al., 2012). Es decir, se produce un escenario de sobrecarga y fallo de los nodos.

El seguimiento de la conectividad de los *hubs* durante el envejecimiento muestra un deterioro tanto de su importancia dentro de su comunidad (nodos fuertemente

conectados alrededor de ellos) como de su participación en otros módulos de red. El colapso de los hubs en términos de pérdida de conectividad se ha asociado a la aparición de distintas enfermedades cerebrales (Bassett et al. 2008), entre ellas la EA.

Otro de los aspectos a tener en cuenta son las conexiones a larga distancia dentro de las redes cerebrales. Dichas conexiones son calculadas a través de medidas de la eficiencia global y la longitud media del camino más corto, que se apoyan en grandes fibras comisurales y de asociación (Stam, 2014). En algunos estudios se observa una pérdida de conexiones estructurales y funcionales de larga distancia, aumentando la longitud media del trayecto o en una disminución de la eficacia global (Agosta et al., 2013; He et al., 2008), pero no toda la literatura coincide en este punto, ya que, por ejemplo, Olde et al. (2014) informan de que la longitud de trayectoria es más corta en la EA. Otros estudios manifiestan que las redes cerebrales de las personas con EA, observadas a través de estudios de EEG y MEG, son de topología más aleatoria (Olde et al., 2014).

También se ha investigado la centralidad de los nodos, donde la *centralidad* es una característica de las redes que mide la importancia relativa de un nodo en una red. En este punto, la literatura parece mostrar una controversia en cuanto a los resultados, pues, por un lado, encontramos que la mayoría de estudios hallan una disminución de la centralidad de los nodos de la EA, sobre todo, en áreas de asociación -lóbulo temporal, parietal medial, cíngulo posterior y anterior y áreas frontales mediales- (Agosta et al., 2013; Brier et al., 2014; Olde et al., 2014), pero también se encuentra un aumento de la centralidad, siempre en combinación con la disminución de ésta en otras regiones (Stam, 2014).

5.- Conclusiones y Discusión.

La teoría de grafos estudia la topología del sistema, es decir, cómo está organizado éste. Por su parte, la teoría de sistemas complejos estudia la dinámica del sistema, es decir, las interacciones entre las partes. Todo ello, sienta las bases para la teoría de redes complejas, que estudia propiedades del sistema que emergen, precisa y únicamente, cuando el sistema está conectado entre sí. De esta forma, la teoría de redes complejas estudia cómo la topología y la dinámica se entremezclan para dar lugar a diferentes propiedades, entre las que se encuentran el grado de un nodo y su distribución, el peso de los enlaces y su distribución, los hubs, la asortatividad, el rich club, el coeficiente de clústering, *shortest path* o la tendencia a formar módulos.

Para analizar el cerebro como una red cuyos elementos interaccionan entre sí y de la cual emergen propiedades, se consideran relevantes los hubs (nodos con muchos enlaces), la asortatividad (característica por la cual los nodos con propiedades similares tienden a conectarse entre sí) y el rich club (nodos altamente conectados unidos a nodos altamente conectados). El *shortest path* indica el número de pasos que se tiene que dar para ir de un nodo a cualquier otro en la red. Las redes de mundo pequeño y las redes libres de escala son dos de las topologías más típicas que presentan las redes complejas. Las primeras hacen referencia a una combinación alta de clústeres junto con un *shortest path* bajo. Las segundas son redes con muy pocos *hubs*, pero muchos nodos no importantes.

Para estudiar el cerebro como una red compleja, se aplican las anteriores propiedades, lo que alimenta, de nuevo, el dilema de la neurociencia clásica: localizacionismo vs. procesamiento distribuido. Se puede estudiar el cerebro desde la perspectiva de redes complejas, a varias escalas temporales y espaciales, surgiendo las redes neuronales anatómicas, efectivas y funcionales. El presente trabajo se ha centrado, sobre todo, en el estudio de las redes funcionales: aquellas cuyos enlaces son la correlación entre la actividad dinámica de los nodos. Por tanto, la conectividad funcional busca medir y adquirir la dinámica cerebral para extraer la topología de la red funcional, valiéndose de diferentes técnicas (EEG, MEG, fMRI) para conseguirlo.

Se han hallado numerosas evidencias de que la red cerebral se organiza de forma modular y jerárquica (cada componente está formado por componentes más pequeños,

pero, a su vez, forman parte de un componente mayor), en función de la escala a la que se observe. A nivel mesoscópico, se organizan en forma de comunidades, módulos o *motifs*. Mientras que, teniendo en cuenta el nivel mesoscópico, la red se organiza en forma de “minicolumnas”. Se han identificado hubs y rich club en el cerebro, incluyendo regiones como la corteza parietal superior, el precúneo, la corteza del cíngulo anterior y posterior y la ínsula. También se han hallado características de *small-world* y de redes libres de escala en las redes neuronales en distintos niveles. Sin embargo, no hay un consenso claro, exacto e inequívoco.

La EA, una de las demencias más comunes actualmente, se caracteriza por la pérdida progresiva de funciones cognitivas como memoria o lenguaje y de la cual se desconoce la etiología y la fisiopatología. Tradicionalmente, se ha considerado la EA como un “síndrome de desconexión”. Con los hallazgos recientes de la neurociencia moderna se ha intentado estudiar la EA desde la teoría de redes complejas, a través de técnicas como la resonancia magnética (RM) y funcional (fMRI), la tomografía por emisión de positrones (PET), la magnetoencefalografía (MEG) o la electroencefalografía (EEG), revelando atrofia en regiones del lóbulo temporal medial cerebral y pérdida de volumen cerebral. También se han encontrado evidencias de una pérdida de interacciones funcionales entre las regiones cerebrales en las bandas alfa, beta y gamma (Stam, 2014).

Respecto a la conectividad funcional se ha encontrado una clara reducción de la conectividad en las bandas alfa y beta en reposo, en comparación con ancianos sanos de edades similares (Stam et al., 2009); pérdidas de conexiones estructurales y funcionales (Stam, 2014); menor coeficiente de agrupación o menor eficiencia local de la conectividad local en la EA (Olde et al., 2014). Sin embargo, hay estudios que revelan un aumento de la conectividad en la EA (Stam, 2014). Algunos autores explican esto último como una “compensación” de los daños neurológicos para que el paciente pueda seguir llevando a cabo tareas (Bajo et al., 2013).

Todo ello pone de manifiesto cambios en la organización de la red. Parece haber un consenso en que la estructura normal del cerebro se ve afectada, concretamente, el módulo parietal parece ser el más afectado, tanto las conexiones dentro del módulo (de Haan, 2012) como el módulo con otros módulos (Brier, 2014). También se ha concluido que los *hubs* son especialmente vulnerables en la EA (He et al., 2008; Stam et al., 2009).

Se puede concluir que se produce un escenario de sobrecarga de actividad y fallo de los nodos.

No parece haber consenso en lo que ocurre con las conexiones a larga distancia, pues algunos estudios muestran una pérdida de conexiones estructurales y funcionales, aumentando la longitud media del trayecto (Agosta et al., 2013; He et al., 2008) y otros informan de que la longitud de trayectoria es más corta en la EA (Olde et al., 2014). También se ha informado de una topología más aleatoria en las personas con EA (Olde et al., 2014).

Se ha encontrado, en pacientes con EA, tanto disminuciones de la centralidad de los nodos, sobre todo, en áreas de asociación (Agosta et al., 2013; Brier et al., 2014; Olde et al., 2014), pero también un aumento de la centralidad, siempre en combinación con la disminución de ésta en otras regiones (Stam, 2014). Respecto a la conectividad de los hubs, se ha encontrado un deterioro importante dentro de su comunidad y de su participación en otros módulos de la red.

Las limitaciones que se han encontrado para la consecución del presente trabajo residen, principalmente, en la bibliografía consultada. Las diversas teorías utilizadas en el presente trabajo, es decir, la teoría de grafos, la de sistemas complejos y la de redes complejas, son teorías de corte matemático, estadístico y/o físico. Mucha de la bibliografía consultada hacía referencia a estas teorías desde dichas perspectivas, pero muy pocas se centraban en el análisis del cerebro como red compleja, por lo que su entendimiento ha resultado difícil. No obstante, el tema escogido es complicado *per se* y, sumándole el idioma en el que estaban los diferentes artículos y las diferentes perspectivas, se complica aún más su comprensión.

Con toda la información recabada, aún se sabe bastante poco sobre el funcionamiento real del cerebro, encontrando ocasionalmente información contradictoria entre sí o meras hipótesis sin verificar. En muchos casos, puede deberse a las técnicas y a los recursos empleados, por lo que sería recomendable replicar algunas de las investigaciones o estudios con otro tipo de maquinaria que sí fuese capaz de detectar y de ayudarnos a comprender cómo es que funciona el cerebro.

7.- Bibliografía.

- Agosta, F., Sala, S., Valsasina, P., Meani, A., Canu, E., Magnani, G., Cappa, S. F., Scola, E., Quatto, P., Horsfield, M. A., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2013). Brain network connectivity assessed using graph theory in frontotemporal dementia. *Neurology*, *81*(2), 134–143.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a33f8>
- Aldana, M. (2011). Redes complejas: estructura, dinámica y evolución. *Social Networks*, *14*(1-2), 121-135.
- Arrubla, J. (2016) Redes en estado de reposo: revisión y aplicaciones de un concepto en evolución. *Iatreia*. *29*(4), 433-444. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n4a05.
- Bajo, R., Maestú, F., Nevado, A., Sancho, M., Gutiérrez, R., Campo, P., Castellanos, N. P., Gil, P., Moratti, S., Pereda, E., & Del-Pozo, F. (2010). Functional connectivity in mild cognitive impairment during a memory task: implications for the disconnection hypothesis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *22*(1), 183–193.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100177>
- Bassett, D. S., Bullmore, E., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Meyer-Lindenberg, A. (2008). Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(37), 9239–9248.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1929-08.2008>
- Basset, D. S., Greenfield, D. L., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Moore, S. W., Bullmore, E. T. (2010). Efficient physical embedding of topologically complex information processing networks in brains and computer circuits. *PLoS Comput Biol*, *6*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000748>
- Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2019). Alzheimer disease risk genes: 29 and counting. *Nature reviews. Neurology*, *15*(4), 191–192.
<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0158-4>
- Braak, H., Braak, E., & Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *European neurology*, *33*(6), 403–408.
<https://doi.org/10.1159/000116984>
- Brier, M. R., Thomas, J. B., Fagan, A. M., Hassenstab, J., Holtzman, D. M., Benzinger, T. L., Morris, J. C., & Ances, B. M. (2014). Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *35*(4), 757–768.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.081>
- Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, et al. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease:

- evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*, 25 (34), 7709-7717.
- Bullmore, E. & Sporns, O. (2012). The economy of brain network organization. *Nature Rev. Neurosci.* 13, 336–349.
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679),1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Cuenca, I. (2017). *Caracterización de la conectividad estructural cerebral basada en la teoría de redes complejas*. Universitat Politècnica de València. Valencia.
- de Haan, W., Mott, K., van Straaten, E. C., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2012). Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS computational biology*, 8(8), 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002582>
- de Haan, W., van der Flier, W. M., Koene, T., Smits, L. L., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2012). Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 59(4), 3085–3093. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.055>
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome?. *Neuropsychology review*, 13(2), 79–92. <https://doi.org/10.1023/a:1023832305702>
- Eguíluz, V. M., Chialvo, D. R., Cecchi, G. A., Baliki, M., & Apkarian, A. V. (2005). Scale-free brain functional networks. *Physical review letters*, 94(1), 018102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.94.018102>
- Fornito, A. et al. (2011). Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks. *J. Neurosci.* 31, 3261–3270.
- Fornito, A., Zalesky, A., & Breakspear, M. (2015). The connectomics of brain disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(3), 159–172. <https://doi.org/10.1038/nrn3901>
- Garcés-Vieira, M. V., & Suárez-Escudero, J. C. (2014). Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. *Ces Medicina*, 28(1), 119-132.
- Garre-Olmo J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*, 66 (11), 377-386. <https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253-258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>

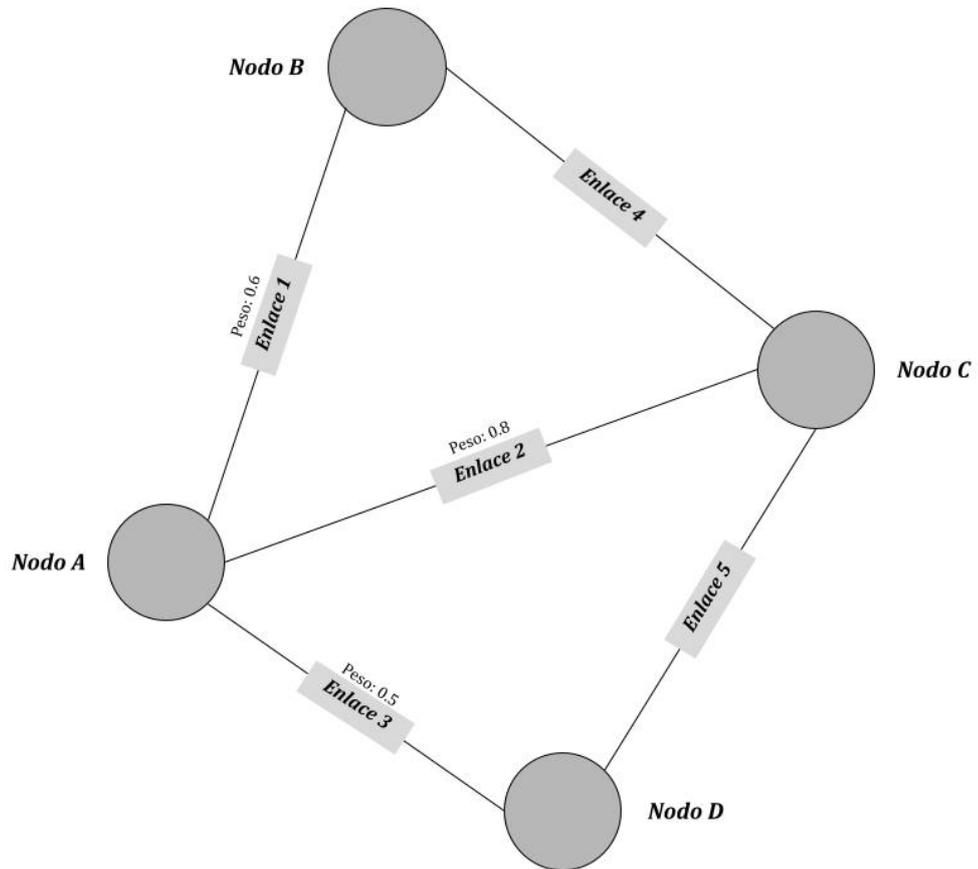
- Hardy J, Selkoe DJ. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297 (5580), 353-356.
- He, Y., Chen, Z. y Evans, A. (2008). Structural Insights into Aberrant Topological Patterns of Large-Scale Cortical Networks in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, 28(18) 4756-4766; DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0141-08.2008
- Hoff, G. E., Van den Heuvel, M. P., Benders, M. J., Kersbergen, K. J., & De Vries, L. S. (2013). On development of functional brain connectivity in the young brain. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 650. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00650>
- Honey, C. J., & Sporns, O. (2008). Dynamical consequences of lesions in cortical networks. *Human brain mapping*, 29(7), 802–809. <https://doi.org/10.1002/hbm.20579>
- Kaiser, M., Martin, R., Andras, P., & Young, M. (2007). Simulation of robustness against lesions of cortical networks. *European Journal Of Neuroscience*, 25(10), 3185-3192. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05574.x>
- Maestú, F., Pereda, E. y Pozo, F. (2015). *Conectividad Funcional y Anatómica en el Cerebro Humano*. Elsevier.
- Menéndez, A. (1998). Una breve introducción a la teoría de grafos. *Suma*, 28, 11-26.
- Lotero, L. y Hurtado, R. G. (2014). Vulnerabilidad de redes complejas y aplicaciones al transporte urbano: una revisión de la literatura. *Revista EIA*, 11(21), 67-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.14508/reia.2014.11.21.67-78>
- Olde, K. T., Hillebrand, A., Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2014). Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. *Brain: a journal of neurology*, 137(Pt 1), 197–207. <https://doi.org/10.1093/brain/awt316>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2019). *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*. Disponible en www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en
- Papo, D., Buldú, J.M., Boccaletti, S. y Bullmore, E.T. (2014). Complex network theory and the brain. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 369. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0520>
- Pérez, A. y González, S. (2018). La importancia de los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 33(6), 378-384. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.024>.

- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. McGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U.
- Sales-Pardo, M., Guimerà, R., Moreira, A. A., & Amaral, L. A. (2007). Extracting the hierarchical organization of complex systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(39), 15224–15229. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703740104>
- Sancho, F. (1 de noviembre de 2015). *Sistemas Complejos, Sistemas Dinámicos y Redes Complejas*. Fernando Sancho Caparrini. <http://www.cs.us.es/~fsancho/?e=64>
- Sancho, F. (15 de mayo de 2016). *Introducción a las redes complejas*. . Fernando Sancho Caparrini. <http://www.cs.us.es/~fsancho/?e=80>
- Skidmore, F., Korenkevych, D., Liu, Y., He, G., Bullmore, E., & Pardalos, P. M. (2011). Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. *Neuroscience letters*, *499*(1), 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.030>
- Smit, D. J., Boersma, M., van Beijsterveldt, C. E., Posthuma, D., Boomsma, D. I., Stam, C. J., & de Geus, E. J. (2010). Endophenotypes in a dynamically connected brain. *Behavior genetics*, *40*(2), 167–177. <https://doi.org/10.1007/s10519-009-9330-8>
- Snyder, A.Z. y Raichle, M.E. (2012). A brief history of the resting state: the Washington University perspective. *Neuroimage*, *62*(2), 902-910. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.01.044.
- Solares Hernández, P. A. (2017). Redes aleatorias, de pequeño mundo y libres de escala.
- Sporns, O. y Kötter, R. (2004) Motifs in Brain Networks. *PLoS Biology*, *2*(11), e369. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020369>
- Stam, C. J. (2014). Modern network science of neurological disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *15*(10), 683-695 <https://doi.org/10.1038/nrn3801>
- Stam, C. J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P., de Munck, J. C., van Dijk, B. W., Berendse, H. W., & Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, *132*(Pt 1), 213–224. <https://doi.org/10.1093/brain/awn262>
- Stam, C.J. (2010) Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*, 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.028>

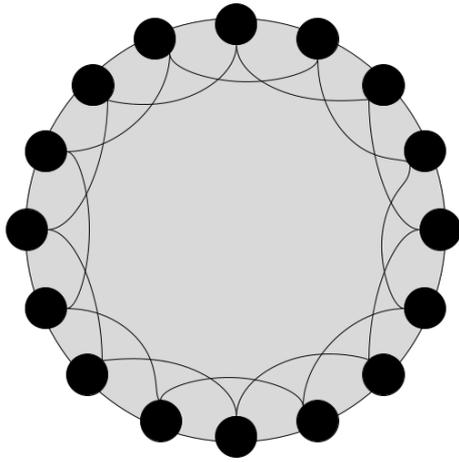
- Torres-Fernández, O. (2006). La técnica de impregnación argéntica de Golgi. Conmemoración del centenario del premio nobel de Medicina (1906) compartido por Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal. *Biomédica*, 26(4), 498-508. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i4.315>
- Van den Heuvel, M. P. y Sporns, O. (2013). Network hubs in the human brain. *Trends in cognitive sciences*, 17(12), 683–696. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
- Van den Heuvel, M. P., van Soelen, I. L., Stam, C. J., Kahn, R. S., Boomsma, D. I. y HulshoffPol, H. E. (2013). Genetic control of functional brain network efficiency in children. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(1), 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.06.007>
- Varela, F., Lachaux, JP., Rodriguez, E., Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2, 229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>.

8.- Anexos.

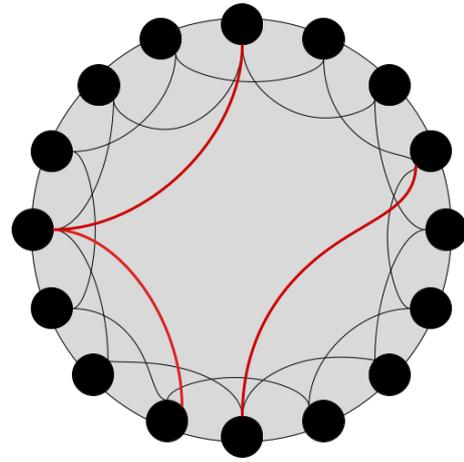
8.1.- Representación de un conjunto de nodos, enlaces y sus pesos.



8.2. Ejemplo de red regular y de red de mundo pequeño.



Red Regular



Red de Mundo Pequeño

La red regular se caracteriza porque todos los nodos tienen las mismas conexiones o los mismo enlaces. Sin embargo, la red de mundo pequeño tiene nodos que se conectan con otros que no son vecinos, es decir, que están más lejos de dicho nodo. Esto es lo que sería el *shortest path*.