

Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina

**Estudio de los circuitos neurofuncionales durante el
desarrollo de patologías de tipo neurodegenerativo**

Tesis

**Que como parte de los requisitos para obtener el grado
de**

Maestro en Ciencias en Neurometabolismo

Presenta

Francisco Ulises Solís Villalvazo

Dirigido por

Dr. Siddhartha Mondragón Rodríguez

Querétaro, Querétaro a 07 de Noviembre del 2025

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



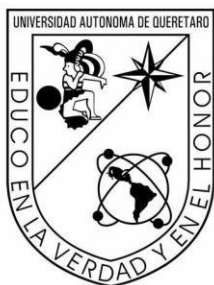
SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Neurometabolismo

**Estudio de los circuitos neurofuncionales durante el desarrollo
de patologías de tipo neurodegenerativo**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Ciencias en Neurometabolismo

Presenta

Francisco Ulises Solís Villalvazo

Dirigido por

Dr. Siddhartha Mondragón Rodríguez

Siddhartha Mondragón Rodríguez

Presidente

Dra. Elizabeth Rodríguez Santillán

Secretaria

M. en C. Carlos Antonio García Carlos

Vocal

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Suplente

Dr. Cesar Antonio Campos Ramírez

Suplente

DEDICATORIAS

A mi familia, especialmente mi madre, mi padre y hermana.

A mi esfuerzo, resiliencia, pasiones y amistades.

AGRADECIMIENTOS

El presente proyecto fue realizado en el Centro de Investigación Biomédica Avanzada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro bajo la dirección del Dr. Siddhartha Mondragón Rodríguez.

Este proyecto fue financiado por SECIHTI dentro del Programa Nacional de Posgrados de Calidad.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro por brindarme las herramientas y oportunidades para continuar con mi formación profesional a través del programa de Posgrados, específicamente en la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo.

A la Dra. Ana Gabriela Hernández Puga por la guía y el apoyo en procesos académicos, así como su actitud y escucha desde lo humano y sensible.

A los miembros de mi comité tutorial, Dra. Elizabeth Rodríguez Santillán, Dra, Adriana Jheny Rodríguez Méndez, Dr. Cesar Antonio Campos Ramírez, por la asesoría y comentarios que nutrieron este proyecto, así como el acompañamiento, la escucha activa y su sensibilidad para compartir el conocimiento.

A mi compañero M. en C. Carlos Antonio García Carlos por compartir su conocimiento, aconsejar, proponer resoluciones asertivas y llevar este proyecto como un apoyo indispensable para su culminación.

Contenido

AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ABREVIATURAS Y SIGLAS	8
Resumen.....	9
Abstract.....	10
1. Título:	11
2. Marco Teórico	11
2.1 Definición Del Problema	11
2.2 Antecedentes	13
2.2.1 Enfermedades Neurodegenerativas	13
2.2.2 Alteraciones neurofuncionales durante la neurodegeneración.....	14
2.2.3 Agregados de A β	15
2.2.4 Agregados de proteína Tau.....	16
2.2.5 Agregados de α Synucleinas	17
2.2.6 Hipocampo y actividad oscilatoria	18
2.2.7 Redes en estado de reposo - Default Mode Network (DMN).....	19
2.2.8 Alteración de redes durante la neurodegeneración.....	20
2.2.9 Biomarcadores	20
3. Justificación.....	22
4. Hipótesis	22
5. Materiales y Métodos	22
5.1 Objetivos.....	22
5.1.1 Objetivo General	22
5.1.2 Objetivos específicos	22
5.2 Diseño de Estudio	23
5.3 Definición del universo	23
5.4 Tamaño de la Muestra	23
5.5 Definición de unidades de observación	23
5.6 Definición de grupo control.....	23
5.7 Definición de grupo de estudio.....	24
5.8 Criterios de Selección	24
5.8.1 Criterios de Inclusión	24
5.8.2 Criterios de Exclusión	24

5.9 Definición de variables y unidades de medida	24
6. Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de información.....	27
6.1 Mini Mental State Examination.....	27
6.1.2 Tabla de Operacionalización de Variables MMSE.....	28
6.2 Registro de Electroencefalografía	29
6.2.1 Procedimiento.....	29
6.2.2 Análisis de EEG.....	30
6.3 Análisis Estadístico	31
7 Resultados	31
7.1 La conectividad bajo la banda de alfa disminuyó en regiones frontales y prefrontales.....	31
7.2 El valor de conectividad según el género no muestra diferencias significativas.	32
7.3 Valor de correlación positivo entre puntuación en MMSE y PLV	33
8.Figuras	34
9 Discusión	37
9.1 La conectividad bajo la banda de alfa alterada en regiones frontales y prefrontales.....	39
9.2 Conectividad según el género.....	40
9.3 Relación entre puntuación del MMSE y el valor de conectividad	41
10.Conclusión	42
11.Referencias	43
10 Anexos	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Análisis de acoplamiento de PLV en regiones frontales para la banda de alfa.	35
---	----

Figura 2 Análisis de acoplamiento de PLV en regiones temporales, frontotemporales y temporoparietales para la banda de alfa y regiones frontales y temporales para la banda de beta.	37
--	----

ABREVIATURAS Y SIGLAS

- **DMN** - Default Mode Network
- **EEG** - Electroencefalografía
- **EA** - Enfermedad de Alzheimer
- **PLV** - Phase Locking Value (Valor de Acoplamiento de Fase)
- **MMSE** - Mini Mental State Examination
- **DCL** - Deterioro Cognitivo Leve
- **AVDs** - Actividades de la Vida Diaria
- **DSM** - Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales.
- **DFT** - Demencia Frontotemporal
- **EP** - Enfermedad de Parkinson
- **A β** - Proteína Beta-amiloide
- **PPA** - Proteína Precursora de Amiloide
- **MNfs** - Marañas Neurofibrilares
- **NTA** - Neurodegeneración por Tau y Amiloide
- **PET** - Tomografía por Emisión de Positrones
- **MRI** - Imagen por Resonancia Magnética
- **PCR** - Reacción en Cadena de la Polimerasa

Resumen

La población apunta a un aumento de adultos mayores y por ende enfermedades de tipo neurodegenerativo, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA) la más común. Estas enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por deterioro de funciones cognitivas secundarias a la alteración de circuitos neurofuncionales consecuencia de la acumulación de proteínas que afectan la función neuronal desde etapas tempranas de la patología. Una forma de estudiar el comportamiento de estos circuitos neurofuncionales es a través del análisis de Redes en Estado de Reposo, siendo una de las más estudiadas la Default Mode Network (DMN). El registro de electroencefalografía (EEG) nos permite observar alteraciones en la conectividad de la red en el desarrollo de la patología. El análisis de la DMN mediante EEG es un método relevante para la evaluación de desórdenes neuropatológicos y un elemento que puede favorecer el hallazgo de biomarcadores en estadios preclínicos. En este trabajo se analizó la conectividad cerebral de sujetos control y sujetos con Enfermedad de Alzheimer (EA) por medio del índice de Valor de Acoplamiento de Fase (PLV siglas en inglés). Los resultados revelaron que existe una diferencia significativa entre la conectividad de regiones frontales bajo la banda de alfa entre los grupos de estudio. Así mismo se observó que la conectividad en estado control y de patología es una variable independiente del género. Finalmente se observó que existe una correlación entre los valores de conectividad entre regiones frontales y el puntaje de la batería neuropsicológica Mini Mental State Examintaion (MMSE). El análisis de conectividad por PLV se muestra como una herramienta capaz de proporcionar información útil sobre la actividad fisiológica cerebral en estados de patología. Esta información puede representar un potencial biomarcador para la detección temprana de la EA y por ende un abordaje más temprano del tratamiento.

Abstract

Alzheimer disease (AD) is the most common form of dementia. Protein accumulation causes a deterioration of cognitive functions secondary to a neurofunctional network failure accumulation. Resting State Network analysis of the Default Mode Network (DMN) has become one of the many ways of studying the functional network behavior. Electroencephalography (EEG) allows us to measure connectivity alterations throughout the disease development. By measuring the Phase Locking Value (PLV) index, the present work evaluated alterations in brain connectivity of AD patients. Our results showed that there is a significant decrease in the frontal connectivity regions by the alpha band of pathology groups when compared to controls. Thus we observed that connectivity value is not gender related. Finally, we reported that there is an important correlation between the connectivity value in frontal regions and the Mini Mental State Examination test score (MMSE). As a potential biomarker the connectivity analysis with PLV, emerges as a tool capable of detecting disease development.

1. Título:

Estudio de los circuitos neurofuncionales durante el desarrollo de patologías de tipo neurodegenerativo

2. Marco Teórico

2.1 Definición Del Problema

La población presenta un cambio demográfico que se caracteriza por un aumento de la población de la tercera edad, se estima que en 2023 la población a nivel mundial mayor de 60 años alcanzó los 8 mil millones de habitantes, y para 2030 esta población podría representar un 15% del total de habitantes (García-Peña et. al. 2024). En México en el año 2010 en una población aproximada de 112 millones de habitantes, 10 millones eran población mayor, representando un 8.9% de la población total, evolucionando a 16 millones para el año 2024, equivalente a un 12.5 de la población. Se proyecta que para el 2050 la población total mexicana será de 130 millones donde 35.4 millones o 24.1% de la población total mexicana será adulto mayor (García-Peña et. al. 2024, INGER 2020). Durante el envejecimiento existen diversos cambios en el funcionamiento cerebral que son resultado de factores intrínsecos, como la expresión genética y por elementos extrínsecos como el estilo de vida, alimentación, calidad de sueño, ejercicio y educación (Kandel et. al. 2013). En consecuencia, durante el envejecimiento hay predisposición al decaimiento de capacidades neurofuncionales, memoria episódica, memoria de trabajo, atención y diversas funciones ejecutivas (Chen et. al. 2022, Pettigrew et. al. 2019).

Las alteraciones cognitivas en los individuos mayores pueden ser mínimas y con poco impacto en la calidad de vida, mientras algunas otras lo suficientemente fuertes para generar una incapacidad de independencia (Kandel et. al. 2013). Cuando estas alteraciones sobrepasan los niveles de deterioro naturales por edad se describe tal estado como Deterioro Cognitivo Leve (DCL). El termino DCL fue introducido en 1988 por Reisberg, para posteriormente ser estudiado y reinterpretado, siendo una de sus

primeras definiciones como un síndrome que acontece como un déficit cognitivo mayor al esperado para la edad del paciente y su nivel sociocultural. Todo esto sin que se vean afectadas de forma predominante las actividades de la vida diaria (AVDs) y sin llegar a cumplir con criterios de demencia, siendo la memoria el problema principal (Gutiérrez Rodríguez et. al. 2017). Diversas organizaciones entre ellas el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) en su quinta edición, coinciden en criterios específicos para la clasificación del DCL: deterioro cognitivo evidenciable con ausencia de demencia, quejas objetivas del paciente o familiares sobre alteraciones cognitivas que puedan ser confirmadas con evaluación neuropsicológica y AVDs conservadas o con mínima alteración (Gutiérrez Rodríguez et. al. 2017). De manera importante, la presencia de DCL puede ser un indicador preclínico de enfermedades neurodegenerativas (Kandel et. al. 2013).

Según análisis de Instituto Nacional de Geriatria y asociaciones como la Federación Mexicana de Alzheimer y el Grupo de Estudios sobre Derechos Géneros y Diversidades, la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) es la más común dentro de las demencias, llegando a un 70% del total de casos a nivel mundial y se prevé que será uno de los mayores retos a afrontar en México en los próximos 10 años (INGER 2020, INGER 2024).

Se estima que en México 1.3 millones de personas viven con demencia (INGER 2024). Tomando en cuenta el acelerado envejecimiento de la población mexicana, así como las deficiencias de los sistemas de salud para mantener programas de prevención, detección y atención, esta tendencia continuará, proyectando que para el 2050 la población afectada por demencia será de 3.5 millones de habitantes (INGER 2024).

Ante la ausencia de elementos que puedan predecir la aparición de la enfermedad en etapas preclínicas este estudio se enfoca en el análisis del índice de Valor de Acoplamiento de Fase (PLV) entre sujetos control y sujetos con EA. Los resultados muestran una diferencia entre la conectividad de regiones frontales bajo la banda de alfa entre los grupos de estudio. Así mismo se observa que la conectividad en estado de control y patología es una variable independiente del género. Finalmente se observa que existe una correlación entre los valores de conectividad entre regiones frontales y el puntaje de la batería neuropsicológica Mini Mental State Examintaion (MMSE). De

esta manera podemos sugerir que el análisis de conectividad por PLV puede representar un potencial biomarcador para el entendimiento del desarrollo de la EA. Posibilitando una mejor aproximación al tratamiento y manejo de la enfermedad.

2.2 Antecedentes

2.2.1 Enfermedades Neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la pérdida progresiva de neuronas derivado de múltiples alteraciones funcionales y estructurales (Kandel et. al. 2013). Estas enfermedades son desórdenes cognitivo-conductuales, en donde el cuadro clínico se asocia a pérdida de circuitos neuronales (Dugger et. al. 2017). A continuación, se acotan algunos aspectos clínicos predominantes de las enfermedades neurodegenerativas con mayor incidencia:

Demencia Frontotemporal (DFT): Modificaciones en funciones cognitivas como cambios en la conducta, emociones, personalidad y funciones ejecutivas, que se observan como desinhibición, comportamientos apáticos, impulsividad, actos compulsivos y cambio en preferencias alimenticias (Raskovsky et. al. 2011). Adicionalmente se ha reportado que el perfil ejecutivo neurofuncional puede tener deficiencias en memoria y habilidades visoespaciales (Raskovsky et. al. 2011). Otro rasgo clínico de la DFT es la afasia primaria progresiva que se caracteriza por una pérdida progresiva de la función de lenguaje que también puede expresarse por degradación de conocimiento semántico, incapacitando el nombramiento de objetos o comprensión de palabras aisladas, generando un vacío en elementos discursivos, dislexia, disgrafía, producción motora del discurso con distorsiones, eliminaciones y sustituciones (Erkkinen et. al. 2018). Estas afectaciones regularmente son derivadas de alteraciones estructurales a nivel de lóbulo temporal anterior, el giro temporal anterior, en factores de deficiencia de planeación motora se involucran el giro frontal inferior, ínsula, áreas motoras y premotoras (Erkkinen et. al. 2018).

Enfermedad de Parkinson (EP): Ocupa el segundo lugar en prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, los síntomas primordiales de la EP son temblor en reposo, rigidez, inestabilidad postural y bradicinesia, también pudiendo encontrar disfagia y marcha

detenida (Jankovic et. al. 2001). Es importante mencionar que existe una notoria diferencia entre el EP con predominancia en temblor y el predominante en inestabilidad postural, siendo el segundo el que mayor riesgo tiene de generar demencia por cuerpos de Lewy (Erkkinen et. al. 2018). El componente celular que se afecta durante el desarrollo de la EP son las neuronas dopaminérgicas del estriado a nivel de la sustancia negra siendo este un elemento que se añade a la atrofia del cíngulo medio y posterior, así como cortezas temporo-occipital y lateral orbitofrontal (Erkkinen et. al. 2018).

Enfermedad de Alzheimer (EA): Más del 90% de personas que presentan DCL tienen evolución hacia la EA, siendo esta la enfermedad neurodegenerativa más prevalente (Erkkinen et. al. 2018). La EA se caracteriza por déficit cognitivo generalizado en donde predomina la pérdida de memoria (declarativa, episódica, a largo y corto plazo) y afecta la función ejecutiva (Kandel et. al. 2013). Los pacientes presentan alteración en recuerdos autobiográficos relacionados con eventos, tiempo y lugares, manifestado en desubicación de objetos y repetición de oraciones (Erkkinen et. al. 2018). Adicionalmente los pacientes presentan alteraciones de la personalidad, y en conjunto lleva a una pérdida de la independencia funcional (Erkkinen et. al. 2018). El tejido cerebral de pacientes con signos clínicos de EA muestra una atrofia a nivel del hipocampo, en lóbulo temporal medial, así como lóbulo lateral temporoparietal y cíngulo posterior, teniendo compromisos en etapas avanzadas en regiones de corteza posterior parietooccipital, frontal, áreas motoras y de lenguaje (Baron et. al. 2008).

2.2.2 Alteraciones neurofuncionales durante la neurodegeneración

Las alteraciones cognitivas dadas por el curso de enfermedades neurodegenerativas son resultado de la disrupción de los circuitos neurofuncionales (Van den Heuvel et. al. 2010). Los circuitos neurofuncionales se definen como la integración de la actividad coordinada de distintas regiones cerebrales por medio de actividad neuronal independiente de su ubicación y conectividad estructural (Van den Heuvel et. al. 2010). Las alteraciones en los circuitos neurofuncionales se reflejan en cambios en la memoria, actividad motora, función ejecutiva, patrón de sueño, apetito, entre otras. Además de alteraciones

estructurales como pérdida de materia gris y materia blanca pueden inducir cambios en los circuitos neuronales (Erkkinen et. al. 2018). Los cambios estructurales pueden incluir: pérdida de la mielina, disminución de densidad de árboles dendríticos de diversas poblaciones neuronales y alteración del componente sináptico (Kandel et. al. 2013). Dichas alteraciones funcionales se asocian a la presencia de agregados anormales de las proteínas β - amiloide ($A\beta$), Tau y α - Synucleina (Dugger et. al. 2017).

2.2.3 Agregados de $A\beta$

Los agregados de la proteína $A\beta$ se generan a partir del procesamiento anormal de la proteína precursora de amiloide (PPA), una proteína transmembranal que naturalmente asocia su expresión al crecimiento celular (Tiwari et. al. 2019). Se ha propuesto que la formación de placas extracelulares compuestas de la proteína $A\beta$ son causales directas de afectación a nivel sináptico (Dugger et. al 2017). Esto ocurre predominantemente en la corteza entorrinal e hipocampo (Kandel et. al. 2013). La acumulación de $A\beta$ ocurre incluso en el envejecimiento normal, sin embargo, individuos con una alta carga amiloide muestran una reducida conectividad en ciertos circuitos neurofuncionales como la Default Mode Network (DMN) (Dennis et. al. 2014). Tales circuitos neurofuncionales suceden como una organización temporal en cuanto a función y conectividad neuronal a través de diversas regiones cerebrales, la DMN comprende en esta organización regiones como la corteza prefrontal medial, el cíngulo posterior, precúnea, corteza parietal lateral, entre otras (Choi et. al. 2021, Raichle et. al 2015). La participación de las regiones mencionadas en circuitos como la DMN sugiere que esta se involucra en procesos como procesamiento emocional, actividad mental auto referenciada y la recolección de experiencias previas, teniendo también la capacidad de modificar su nivel de actividad dependiente de la tarea a desarrollar (Raichle et. al. 2015). Se sugiere que la $A\beta$ contribuye a la disfunción de circuitos (Mondragón et. al 2020). Además, estas alteraciones se observan en etapas tempranas de la EA (Zott et. al. 2019, Mondragón et. al. 2020). De manera importante el fenómeno que se observa en actividad neuronal mediada por $A\beta$ es hiperexcitabilidad en neuronas que yacen cercanas a las placas de amiloide en sus con espacios sinápticos (Días Anastacio et. al. 2022). Uno de los

mecanismos propuestos para generar esta hiperactividad es la alteración de la señalización por glutamato, donde la acumulación de A β genera aumento en liberación de co-agonistas del receptor NMDA (d-serina y glutamato) desde células como microglía y astrocitos (Días Anastacio et. al. 2022 y Talantova et. al. 2013). La recaptación astrocítica del glutamato se ve afectada con la presencia de la proteína A β , incrementando así la activación del receptor NMDA y con ello la hiperexcitabilidad celular (Días Anastacio et. al. 2022). Además, la presencia de A β estimula los canales dependientes de voltaje por iones de Ca $^{+}$ a nivel de membrana, incrementando el flujo de Ca $^{+}$ al interior de la célula (Ho et. al. 2001). Altos niveles de concentraciones de Ca $^{+}$ intracelular implican su captación excesiva a nivel mitocondrial provocando disfunción metabólica y activación de programación de muerte celular apoptótica (Lorigados et. al. 2013). La interacción de lesiones por A β y tau en la EA dañan la integridad funcional de las células neuronales y escala a los circuitos neuronales (Tripathi et. al. 2019). Regiones con alta carga general de A β muestran un impacto negativo en la conectividad (Myers et. al. 2014). Siendo los agregados de A β una característica fisiopatológica de la EA, se asocia directamente con disrupción en la conectividad involucrando distintas estructuras corticales de la DMN como: corteza posterior del cíngulo, medial prefrontal, parietal, entre otras (Busche et. al. 2019).

2.2.4 Agregados de proteína Tau

La proteína Tau a través de su ensamble con la proteína tubulina forma microtúbulos que estabilizan y conectan puentes entre otros microtúbulos contiguos, generando una red de unión estable en el citoplasma celular de neuronas y sus procesos. (Tiwari et. al. 2019). En EA la proteína tau sufre un evento de hiperfosforilación anormal y se autoagrega en forma marañas neurofibrilares (MNFs) formadas por fragmentos de filamentos dañados, provocando destrucción estructural (Tiwari et. al. 2019). Se sugiere que la hiperfosforilación que precede el evento de las MNFs tiene un importante impacto en la modulación de la excitabilidad neuronal (Xolalpa – Cueva et. al. 2022, Mondragón et. al. 2020, Hatch et. al. 2017). Con el uso de modelos animales se ha demostrado que mientras la proteína A β conlleva el fenómeno de hiperexcitabilidad, la proteína tau

hiperfosforilada, trae consigo hipoexcitabilidad (García – Carlos et. al. 2024, Días Anastacio et. al. 2022, Xolalpa – Cueva et. al. 2022, Mondragón Rodríguez et. al. 2020). El mecanismo de hipoexcitabilidad es ocasionado por alteraciones en el segmento inicial del axón (SIA), siendo este un sitio vital para el inicio del potencial de acción de membrana (Días Anastacio et. al. 2022). La inestabilidad de los microtúbulos repercute en la distancia del SIA con respecto del soma neuronal, reduciendo la capacidad de disparo del potencial de acción (Hatch et. al. 2017). La presencia de MNFs es causal directa de una disrupción del funcionamiento interno que resulta en muerte celular (Pîrșcoveanu et. al. 2017). La formación de las MNFs a partir del daño en el ensamblaje se propone como la principal causa de la pérdida de la función y la muerte celular (Gong et. al. 2018). Se ha demostrado que una mayor presencia de tau hiperfosforilada está asociada a mayor severidad de la EA (Franzmeier et. al. 2019). La presencia de tau hiperfosforilada suprime la actividad de las neuronas pertenecientes a distintos circuitos neuronales (Busche et. al. 2019). La sinergia de interacciones de patología por tau y A β daña la integridad de los circuitos y la función neuronales en la EA (Busche et. al. 2019). Las manifestaciones relacionadas con la EA resultan de una alteración de los circuitos neuronales por neurotoxicidad de tau hiperfosforilada (Kim et. al. 2022).

2.2.5 Agregados de α Synucleinas

Los agregados de las α Synucleinas constituyen los denominados cuerpos de Lewy en el soma neuronal y las neuritas de Lewy en los procesos neuronales. Esta acumulación proteica se ve directamente relacionada con una desregulación de procesos fagocitarios, así como de función mitocondrial (Fayyad et. al. 2019). A pesar de no tener clara la función fisiológica de la α Synucleina, esta se asocia al acoplamiento vesicular en la sinapsis, así como con factores de liberación de neurotransmisores (Fields et. al. 2019). Estas lesiones tienen predominancia en regiones como la corteza entorrinal del hipocampo, regiones corticales frontales y núcleos basales, dando lugar a la pérdida de memoria episódica, dificultad en la función ejecutiva, disfunción motora, trastornos de la personalidad, entre otros (Dugger et. al. 2017). Regiones afectadas por tales lesiones generan pérdidas en la integridad de su conectividad funcional, así como cambios en la

eficacia global y local de esta conectividad (Koeing et. al. 2020). Esto es una de las características principales de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. La evidencia demuestra que la acumulación crónica de α Synucleina causa un impacto a nivel de redes por medio de la alteración del balance excitatorio/inhibitorio en circuitos corticales (Blumenstock et. al. 2021).

2.2.6 Hipocampo y actividad oscilatoria

Como se ha mencionado previamente la alteración de estructuras involucradas en procesos de memoria, aprendizaje y emociones tales como el hipocampo son piedra angular para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Chauhan et. al. 2021). La formación parahipocampal constituida por las cortezas entorrinal, perirrinal y postririnal tienen una función crucial ya que forman parte de regiones de paso en la interrelación de circuitos propios de la función estructural (Riley et. al. 1981). La formación hipocampal se conforma por el subículum, el giro dentado y el hipocampo o cuerno de amón que tiene las características CA1, CA2 y CA3 conformadas por cuerpos de neuronas, siendo el CA1 la región más predominante (Chauhan et. al. 2021). El hipocampo posee una organización laminar en 3 capas, molecular, piramidal y plexiforme que recibe aferencias de la corteza entorrinal, de la amígdala y de los ganglios basales (Ahmed et. al. 2018). A través de la corteza entorrinal llegan al giro dentado y envían proyecciones aferentes a la región CA3. A su vez el CA3 proyecta fibras a la región piramidal de CA1 de donde por vías eferentes tiene comunicación con regiones corticales y de diversas estructuras cerebrales (Moser et. al. 1998). Las aferencias y eferencias del hipocampo con diversas regiones del encéfalo se asocian a tareas de memoria y aprendizaje (Xolalpa – Cueva et. al. 2022). El hipocampo a lo largo de sus capas se caracteriza por la presencia de neuronas piramidales excitatorias de tipo glutamatérgicas e inhibitorias de tipo GABAérgicas (Chauhan et. al. 2021). La interacción entre neuronas excitatorias e inhibitorias principalmente neuronas de parvalbumina, dan lugar a la generación de actividad oscilatoria que permite la comunicación neuronal (Yi et. al. 2021). Esta comunicación por patrones de actividad eléctrica es expresada en ritmos oscilatorios de diferentes frecuencias y amplitudes, siendo los mayormente descritos: delta (0 — 3

hz), theta (4 — 7 hz), alfa (8 — 12 hz), beta (13 — 30 hz) y gamma (31 — 200 hz). Se propone que a través de estos ritmos la información viaja a través de las diferentes estructuras cerebrales (St. Louis et. al. 2016). Cabe mencionar que el hipocampo es generador de ritmos oscilatorios en las frecuencias de theta y gamma por lo que las alteraciones a nivel estructural se traducen directamente en alteraciones a nivel de ritmos oscilatorios y consecuentemente en alteraciones neurofuncionales características de enfermedades neurodegenerativas. (Myers et. al. 2014).

Una de las estrategias experimentales que se ha utilizado para evaluar alteraciones neurofuncionales es el estudio de redes funcionales mediante el análisis de Valor de Acoplamiento de Fase (PLV) la cual describe la interrelación de redes en los diferentes niveles de organización a través de la frecuencia de las ondas emitidas (Ayodere et. al. 2013).

2.2.7 Redes en estado de reposo - Default Mode Network (DMN)

En 1997 se observó por primera vez que la actividad de ciertas áreas en la corteza cerebral se ve disminuida al realizar actividades que exigen distintos niveles de atención comparado a la actividad en un estado de reposo, ya sea con ojos cerrados o fijando un punto indiferente (Raichle et. al. 2015). Bajo este concepto se observa que la DMN es un conjunto de estructuras cerebrales funcional y coherentemente activas cuando el individuo se encuentra despierto sin realizar actividades de atención especial (Brueggen et. al. 2017, Choi et. al. 2021). Las regiones anatómicamente distintivas que mayormente se consideran como parte de esta DMN son: la corteza medial prefrontal, cíngulo anterior y posterior, precúnea, corteza parietal inferior y lateral y lóbulo temporal medial (Raichle et. al. 2015, Hsiao et. al. 2013, Chen et. al. 2022). Actividad en las regiones asociadas a la DMN está vinculada a la introspección, conciencia interna, así como elementos de procesamiento cognitivo que reflejan un balance dinámico entre atención concentrada y la conciencia propia conductual del sujeto (Raichle et. al. 2015, Hsiao et. al. 2013). Además, la DMN es participe en tareas de recuperación y manipulación de memoria semántica por lo que podría utilizarse para evaluar los cambios en procesos neurodegenerativos (Hulvershorn et. al. 2014).

A manera de resumen, los procesos que involucran la actividad de la DMN se relacionan con actividades que representan cognición, como procesamiento conductual y recolección de experiencias previas, tales elementos funcionales se ven afectados por el tipo de tarea que se presente y pueden tener una respuesta dinámica y adaptativa (Raichle et. al. 2015).

2.2.8 Alteración de redes durante la neurodegeneración

Mediante el uso del PLV se ha logrado evidenciar la disminución del nivel de conectividad en la DMN de pacientes con patología neurodegenerativa (Zilidou et. al. 2018). Específicamente se encuentra deficiencia en la conectividad de regiones corticales de la DMN en la EA, siendo consecuencia directa la afectación de los circuitos por las placas A β involucrados en esta red (Zilidou et. al. 2018). Se ha observado que regiones como la corteza del cíngulo anterior, y la región precúnea se encuentran vulnerables a la atrofia por EA, lo que afecta su interconectividad, así como entre otras regiones de la DMN (Hsiao et. al. 2013). El detrimento en procesos cognitivos como la codificación de la memoria episódica, cognición social, planeación y funciones de atención se asocian directamente a alteraciones de la conectividad de las regiones de la DMN incluso en el envejecimiento normal con ausencia de patología (Chen et. al. 2022).

2.2.9 Biomarcadores

La demencia es el resultado de un proceso neurodegenerativo que toma décadas en su desarrollo, presenta una evolución que va desde la función cognitiva normal, a un deterioro cognitivo leve y manifiesta en su etapa avanzada una pérdida de función ocasionada por la propia demencia (Koeing et. al. 2020). En 2018 la Asociación e Instituto Nacional de Envejecimiento y Alzheimer estadounidense propuso realizar el diagnóstico por medio de la Neurodegeneración por Tau y Amiloide (NTA) (Jiao et. al. 2023). El diagnóstico incluye la cuantificación de A β y Tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo, entre otros biomarcadores (Ayodele et. al. 2021). La presencia de Tau fosforilada por

tomografía por emisión de positrones (PET) así como la inferencia de atrofia del tejido cerebral e hipometabolismo por medio de Imagen por Resonancia Magnética (MRI) son datos de relevancia hacia el diagnóstico propuesto (Jack et. al. 2024). Estas aproximaciones diagnósticas se disponen con un costo elevado, una intervención invasiva para el paciente, así como una dependencia de la capacidad tecnológica de los centros de salud y diagnóstico involucrados, haciendo de estos una solución limitada para la disposición de las necesidades de salud pública (Jiao et. al. 2023). Es de considerarse que los criterios diagnósticos mencionados no son utilizables en etapas prodrómicas de la enfermedad. Otra alternativa hacia la asociación de factores de riesgo es el análisis de ADN genómico por medio de extracción sanguínea periférica con un análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con la finalidad de la identificación del alelo APOE4, siendo éste el factor genético de mayor riesgo asociado a la EA, teniendo asociación directa con los agregados proteicos causantes de la neurodegeneración (Jiao et. al. 2023). Por tal motivo es necesaria una prueba diagnóstica de alta sensibilidad con capacidad de detectar el trastorno neurodegenerativo en etapas preclínicas, y que a su vez pueda identificar la patología que los ocasiona (Koeing et. al. 2020).

El electroencefalograma (EEG) es una técnica que permite analizar de manera no invasiva la conectividad en tiempo real, siendo fácil su aplicación en un entorno ambulatorio y por medio de un bajo costo (Koeing et. al. 2020). Esta técnica hace una medición de la actividad neuronal con una alta resolución temporal, colocándose como una potencial herramienta para detectar biomarcadores relacionados con la EA (Jiao et. al. 2023). Algunos estudios que involucran distintos estadios de la EA han arrojado resultados sobre la variabilidad de la actividad de ritmos como disminución de actividad de alfa y beta, así como aumento en actividad delta y theta en comparación con pacientes sanos (Jiao et. al. 2023). Se ha observado mediante una comparativa de la DMN registrada y modelada por medio de EEG en estado de reposo bajo procesos patológicos neurodegenerativos, diversos patrones que generan una variedad específica en la conectividad, ya sea hacia un aumento o disminución de los valores de conectividad dependiente de la enfermedad en la DMN, lo cual se deduce está ligado a sus características neurobiológicas (Choi et. al. 2021). Siendo así que el modelaje de la DMN

mediante EEG es un método relevante de evaluación para desordenes neuropatológicos de uso clínico (Choi et. al. 2021).

3. Justificación

En la actualidad no se cuenta con biomarcadores por etapas específicas que permitan una correcta aproximación diagnóstica de las patologías de tipo neurodegenerativo tales como EA. Por tal motivo, el desarrollo e implementación de nuevos biomarcadores que puedan contribuir al diagnóstico específico y preclínico de estas patologías se hace indispensable. Considerando esto, los datos generados en esta propuesta de investigación contribuyen de manera importante en la generación de nuevos biomarcadores basados en alteraciones a nivel de redes neuronales.

4. Hipótesis

Las redes neuronales en estado de reposo se encuentran alteradas en los pacientes con EA respecto a los sujetos control.

5. Materiales y Métodos

5.1 Objetivos

5.1.1 Objetivo General

Evaluar alteraciones de circuitos neuronales en pacientes con EA.

5.1.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la conectividad por medio del valor de acoplamiento de fase (PLV) en sujetos sanos y con EA.
2. Analizar las diferencias de conectividad de redes neurofuncionales en regiones frontales en sujetos sanos y con EA.

5.2 Diseño de Estudio

Estudio de tipo transversal observacional.

5.3 Definición del universo

Adultos mayores (de 60 años) parte de la base de datos de acceso público publicada por Andreas Miltiadous, Katerina D. Tzimourta, Theodora Afrantou, Panagiotis Ioannidis, Nikolaos Grigoriadis, Dimitrios G. Tsalikakis, Pantelis Angelidis, Markos G. Tsipouras, Evripidis Glavas, Nikolaos Giannakeas, Alexandros T. Tzallas (2024). A dataset of EEG recordings from: Alzheimer's disease, Frontotemporal dementia and Healthy subjects. OpenNeuro. [Dataset] doi: doi:10.18112/openneuro.ds004504.v1.0.7.

5.4 Tamaño de la Muestra

Se definió en una selección no probabilística por conveniencia sin realizar cálculo de muestra dada la naturaleza del estudio con un total de 48 sujetos (24 controles y 24 con EA) parte de la base de datos mencionada.

5.5 Definición de unidades de observación

Participantes adultos mayores de 60 años que formen parte de la base de datos mencionada, con diagnóstico de EA y con deterioro cognitivo según puntaje de MMSE.

5.6 Definición de grupo control

Participantes adultos mayores de 60 años que formen parte de la base de datos mencionada sin diagnóstico clínico de enfermedad neurodegenerativa y sin deterioro cognitivo según puntaje de (MMSE).

5.7 Definición de grupo de estudio

Participantes adultos mayores de 60 años que formen parte de la base de datos mencionada con diagnóstico de EA y grupo control sin diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa.

5.8 Criterios de Selección

5.8.1 Criterios de Inclusión

Se incluyen sujetos con EA que formen parte de la base de datos previamente mencionada con indicativo de deterioro cognitivo reflejado por puntaje de MMSE y diagnóstico de EA, así como un grupo control de sujetos con ausencia de patología y sin deterioro cognitivo según puntaje de MMSE.

5.8.2 Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión incluirán sujetos que no formen parte de la base de datos o sujetos con otro diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa.

5.9 Definición de variables y unidades de medida

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable o escala de medición	Indicador
-----------------------	-----------------------	------------------------	---------------------------------------	-----------

Edad	Tiempo transcurrido de un individuo a partir del nacimiento.	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento al momento de la valoración inicial.	Cuantitativa/Discreta	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer basado en sus características biológicas, anatómicas y fisiológicas. Son características con las que se nace, y son universales, es decir, comunes a todas las sociedades y culturas.	Características fenotípicas del sujeto de estudio al momento de realizarse la valoración; o lo registrado en la historia clínica de valoración.	Cualitativa/Nominal	Hombre/Mujer

Estado cognitivo (demencia)	De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la demencia es un síndrome que se caracteriza por el deterioro de la función cognitiva que es la capacidad para procesar el pensamiento; afecta la memoria, el pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, aprendizaje, lenguaje y juicio, por tanto, serán participantes sin esta	Estado cognitivo según test Mini Mental el cual tiene como objetivo detectar deterioro cognitivo leve o demencia. Aquellas personas que obtengan una puntuación baja requieren una evaluación clínica y neuropsicológica más exhaustiva para confirmar y determinar el grado de deterioro cognitivo	Cualitativa/Nominal	Sin deterioro cognitivo (>24 - 30 puntos MMSE), Deterioro cognitivo (<24 puntos MMSE).
-----------------------------	--	---	---------------------	--

	condición.			
Condición electrofisiológica de corteza cerebral.	Tipos de ritmos que conforman la actividad eléctrica de la corteza cerebral: delta (0 — 3 hz), theta (4 — 7 hz), alfa (8 — 12 hz), beta (13 — 30 hz) y gamma (31 — 200 hz).	Tipos de ritmos que conforman la actividad eléctrica de la corteza cerebral observables mediante estudio de electroencefalografía.	Cuantitativa/Continua	Frecuencias (Hz)

6. Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de información

6.1 Mini Mental State Examination

La prueba Mini Mental State Examination es una prueba neuropsicológica que provee un acercamiento a la función cognitiva pudiendo detectar situaciones de deterioro en tareas como funciones ejecutivas, lenguaje, entre otras. La puntuación de la prueba está influenciada de forma importante por la edad y la escolaridad. Las personas con baja puntuación obtenida requieren una valoración clínica y neuropsicológica más exhaustiva

para confirmar y determinar la presencia y el grado de deterioro cognitivo. La versión utilizada la adaptó y validó Sandra Reyes de Beaman y colaboradores en población mexicana (Beaman, Sandra Reyes de; 2004). Tales modificaciones permiten utilizar el mismo valor de puntuación para identificar posible deterioro cognitivo con 24 o menos puntos de la prueba. (Beaman, Sandra Reyes de; 2004). Tiene un tiempo de aplicación de 10 minutos dependiente del contexto del participante.

Instrucciones:

1. Refiérase a la persona, logre su atención y explíquele: “Le voy a hacer algunas preguntas para evaluar su estado mental”.
2. Pregunte ¿sabe leer o escribir?
3. Pregunte ¿hasta qué año estudió?
4. Diga tal cual la instrucción que está establecida en cada dominio del formato.
5. Realice la sumatoria a fin de establecer el resultado final.

Se dará un punto por cada respuesta correcta. Pautas de interpretación:

- Probable deterioro cognitivo: Puntaje ≤ 24 .
- Sin deterioro cognitivo: Puntaje > 24 .

6.1.2 Tabla de Operacionalización de Variables MMSE

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable o Escala de Medición	Indicador

Sin deterioro cognitivo	Estado neuropsicológico que representa una integridad cognitiva, así como una ausencia de alteraciones neurofuncionales	Estado neuropsicológico que representa una integridad cognitiva, así como una ausencia de alteraciones neurofuncionales.	Cualitativa/Nominal	De 24 a 30 puntos según la correspondencia de los ítems de la batería de evaluación
Deterioro cognitivo	Estado neuropsicológico que representa una alteración cognitiva, así como la posibilidad de alteraciones neurofuncionales.	Estado neuropsicológico que representa una alteración cognitiva, así como la posibilidad de alteraciones neurofuncionales.	Cualitativa/Nominal	Menos de 24 puntos según la correspondencia de los ítems de la batería de evaluación.

6.2 Registro de Electroencefalografía

6.2.1 Procedimiento

Los registros se realizaron mediante un electroencefalograma (EEG). El EEG se realizó mediante el uso de 19 electrodos colocados según el sistema internacional 10 –20. La resolución de los electrodos se mantuvo en 10 mV/mm. El EEG se digitalizó a una frecuencia de 500 Hz. Se colocó al sujeto en una posición cómoda, sentado. Las condiciones de preparación del sujeto fueron las siguientes:

1. Se pidió al sujeto remover toda la joyería y objetos de metal.
2. Se colocó el arnés corporal debajo de las axilas y alrededor del pecho, utilizando velcro para ajustar el elástico, pero no de forma incómoda.
3. Se colocaron discos de esponja desechables alrededor de los soportes de electrodos frontales Fp1 y Fp2 en la tapa, con un lado adhesivo hacia la piel (Los discos

de esponja desechables también se usaron en cualquier parte de la cabeza donde haya muy poco o nada de cabello).

4. Se marcó una línea Fp en el sujeto midiendo desde el nasion (la hendidura de la línea media justo debajo de la línea de la frente) hasta el inion (la pequeña protuberancia de la línea media en la región occipital del cráneo) directamente sobre la parte superior de la cabeza. Se dividió esta medida por diez y se medirá esa distancia desde nación, haciendo una marca horizontal en la frente en este lugar.

5. Se alinearon los electrodos Fp1 y Fp2 con la marca de la frente y de la tapa sobre la cabeza con ambas manos.

6. Se sujetó la gorra al arnés para el cuerpo tirando de ambas correas hacia el arnés corporal simultáneamente, cruzando la correa derecha hacia el lado izquierdo y encajándola al arnés. Cruzando la correa izquierda hacia el lado derecho y encajándola al arnés, ajustándola a las hebillas para apretar las correas.

7. Se llenó cada cavidad de electrodo con gel EEG, de la siguiente manera: Se presionó montura blanca contra el cuero cabelludo con una mano. Se sostuvo la jeringa con una mano y se insertó la aguja roma en el orificio con la otra. Se levantó la aguja del cuero cabelludo inyectando el gel en la cavidad hasta que salga una pequeña cantidad por el orificio con un poco de presión hacia abajo, moviendo la aguja rápidamente hacia adelante y hacia atrás. Alternativamente, se retiró la jeringa y se limpió el exceso de gel.

8. Después de revisar impedancia de canales, el sujeto está listo para empezar el registro.

Se realizaron registros de EEG durante mientras el sujeto se encuentra en estado de vigilancia en reposo (despierto con ojos cerrados) 13.5 minutos aproximadamente para el grupo de patología tipo Alzheimer y 13.8 minutos para el grupo control.

6.2.2 Análisis de EEG

El análisis se realizó mediante los softwares MatLab (The MathWorks, Inc., USA), el toolbox Brainstorm y el software estadístico GraphPad Prisma. Los registros de EEG fueron filtrados con un filtro de pasa bandas 0.5 – 30 Hz, así como un filtro tipo notch para las frecuencias 60 Hz y segmentados en 25 épocas de 2 segundos. Los artefactos

fueron eliminados de manera semi-automática utilizando un análisis de componente independiente mediante Brainstorm. Se aplicó una transformada rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés) a todas las épocas libres de artefactos con una ventana de 50 segundos y 50% de traslape. Se calculó la potencia máxima para cada banda de frecuencia (delta: 0.5–3.9Hz, theta: 4–7.9 Hz, alfa: 8–11.9 Hz, beta: 12– 30 Hz). Se aplicó el cálculo del valor de acoplamiento de fase o Phase Locking Value (PLV) entre regiones de interés propias de la DMN para posteriormente comparar el comportamiento de la conectividad entre los grupos de estudio según su estado cognitivo.

6.3 Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados mediante el software estadístico GraphPad Prisma 8.4. Se realizó una prueba de Shapiro Wilk para conocer la distribución de todos los datos empleados con el nivel de significancia del 0.05. Una vez conociendo su distribución, se utilizó la prueba t de dos colas para datos con distribución normal, así como U de Mann Whitney de dos colas en distribuciones no paramétricas, ambas con un nivel de significancia del 0.05. Para el análisis de género, PLV y condición se utilizó ANOVA de 2 vías con un nivel de significancia de 0.05. Por último, para analizar la relación entre el MMSE y el PLV, se realizó una prueba de correlación de Spearman con un nivel de significancia de 0.05.

7 Resultados

7.1 La conectividad bajo la banda de alfa disminuyó en regiones frontales y prefrontales

Previos reportes sugieren que las bandas rápidas alfa y beta se encuentran alteradas bajo la EA en comparación con sujetos control (Cantero et. al. 2009, Blinowska et. al. 2017, Babiloni et. al. 2019, Gurja et. al. 2022, Fide et. al. 2022, Chetty et. al. 2024, Paitel et. al. 2025). En este contexto la conectividad en regiones frontales en frecuencias de alfa es una de las regiones con mayor detectabilidad de alteración en EA (Engels et. al

2015, Choi et. al. 2021, Kehm et. al. 2023, Chetty et. al. 2024). En línea con esto se estudió la conectividad entre electrodos frontales por medio de un análisis de acoplamiento de fase (PLV) en registros de EEG de sujetos sanos y con EA. La cuantificación de PLV entre regiones prefrontales y frontales para la banda de alfa [8 – 12 hz] mostró disminución de conectividad ipsilateral para regiones del hemisferio izquierdo (Fp1 – F3 $p=0.0064$, $t=2.877$ $df=40.14$; Fp1 – F7 $p=0.0072$, $t=2.832$, $df=40.67$; Fp1 – Fz $p=0.0095$, $t=2.736$, $df=37.40$), derecha (Fp2 – F4 $p=0.0127$, $t=2.611$, $df=39.20$; Fp2 – F8 $p=0.0046$, $t=3.007$, $df=39.88$; Fp2 – Fz $p=0.087$, $t=2.755$, $df=41.31$) así como para la conectividad interhemisférica (Fp1 – Fp2 $p=0.0138$, $t=2.578$, $df=38.84$; Fp1 – Fp4 $p=0.0011$, $t=3.506$, $df=41.67$, Fp1 – Fp8 $p=0.052$, $t=2.954$, $df=40.28$, Fp2 – F3 $p=0.096$, $t=2.706$, $df=45.34$, Fp2 – F7 Mann Whitney U= 179, $p=0.0253$) (Fig. 1A) en la banda de alfa [8 – 12 Hz]. Por otro lado, la conectividad entre regiones frontales, temporales y parietales bajo la banda Beta (Fp1 – F7 Mann Whitney U= 171, $p=0.0153$; T3 – T6 $p=0.0149$, $t=2.530$, $df=45.77$) y Alfa (T3 – T4 $p=0.0433$, $t=2.085$, $df=41.38$; T3 – T6 $p=0.0393$, $t=2.132$, $df=39.25$, Fp1 – P3 $p=0.0172$, $t=2.474$, $df=39.2$; T3 – P3 $p=0.0133$, $t=2.590$, $df=40.84$) (Fig 2A), mostró disminuciones significativas.

7.2 El valor de conectividad según el género no muestra diferencias significativas.

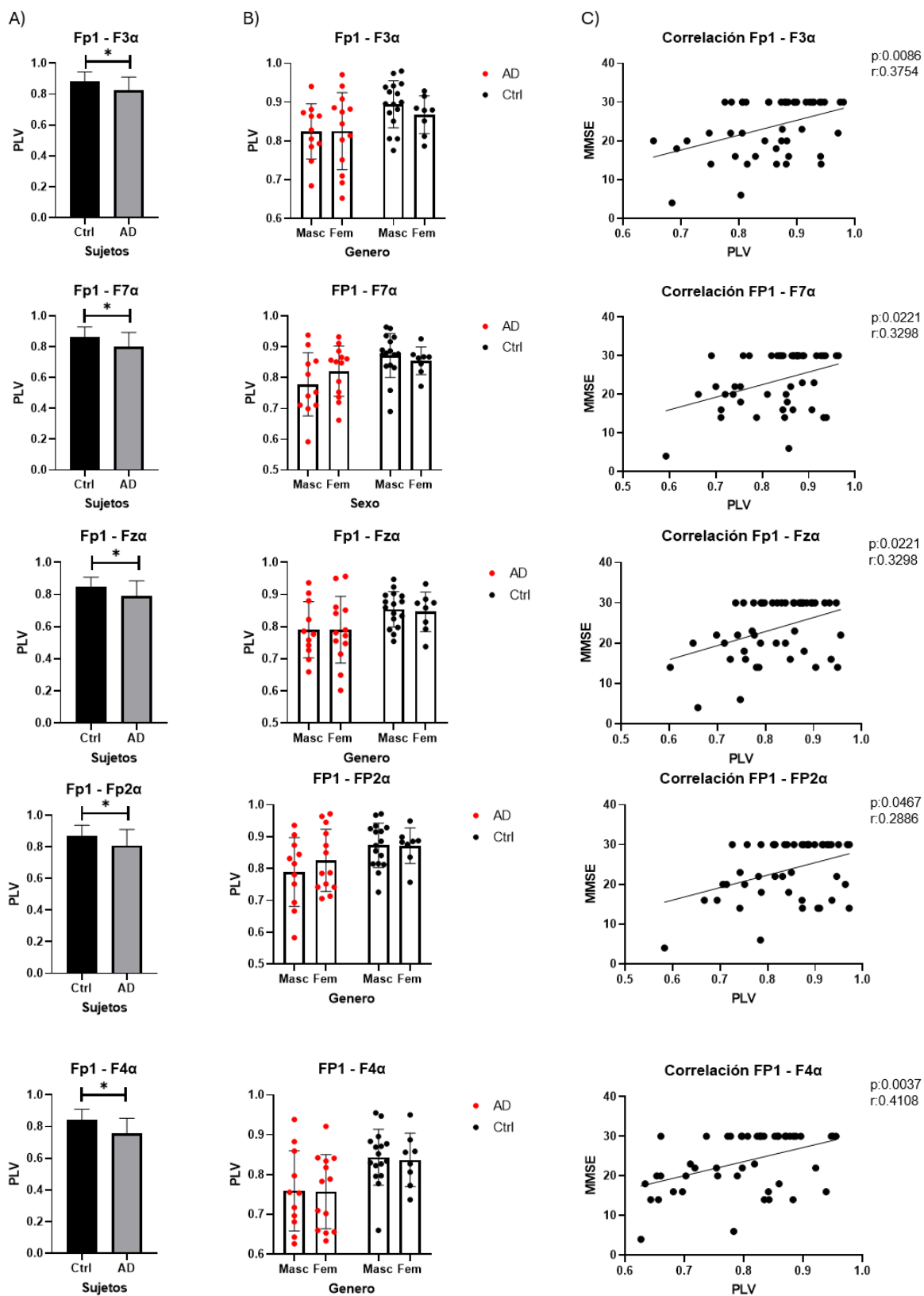
Previos reportes indican que las mujeres tienen una mayor probabilidad de desarrollar EA (Peeters et. al. 2022). Sin embargo, la literatura en el campo de la conectividad según el género en EA muestra hallazgos inconsistentes (Li et. al. 2023, Cieri et. al. 2021). Se evaluaron las diferencias entre los valores de conectividad de hombres y mujeres bajo ambas condiciones de estudio. De manera interesante se encontró que no hay diferencias significativas en los niveles de conectividad entre géneros de ambos grupos en regiones frontales por la banda de alfa (Anova 2 vías, Fp1 – F3 F (1,44) = 0.4140, $p=0.5233$; Fp1 – F7 F (1,44) = 1.624, $p=0.2093$; Fp1 – Fz F(1,44) = 0.02964, $p=0.8641$; Fp1 – F2 F (1,44) = 0.5564, $p=0.4597$; Fp1 – F4 F (1,44) = 0.007960, $p=0.9293$; Fp1 – F8 F (1,44) = 0.07747, $p=0.7821$; Fp2 – F4 F (1,44) = 0.001255, $p=0.9719$; Fp2 – F8 F (1,44) = 0.4185, $p=0.5210$; Fp2 – Fz F (1,44) = 0.4602, $p=0.5011$; Fp2 – Fz F (1,44) =

0.4602, $p= 0.5011$; Fp2 – F3 $F(1,44) = 0.004255$, $p= 0.3596$, Fp2 – F7 $(1,44) = 0.3832$, $p= 0.5391$) (Fig 1B). El mismo comportamiento se observó entre regiones temporales, temporoparietales y frontoparietales por la banda de alfa (T3 – T4 $F(1,44) = 2.548$, $p= 0.1176$; T3 – T6 $F(1,44) p= 1.916$, $p= 0.1733$; T3 – P3 $F(1,44) = 0.9149$; Fp1 – P3 $F(1,44) = 0.03736$, $p= 0.8476$) y regiones frontales y temporales por la banda de beta (F1 – F7 $F(1,44) = 2.945$, $p= 0.1598$; T3 – T6 $F(1,44) = 0.1163$, $p= 0.7347$) (Fig. 2B). Esto sugiere que la conectividad y su grado de deterioro en procesos patológicos de la EA son variables independientes del género.

7.3 Valor de correlación positivo entre puntuación en MMSE y PLV

Finalmente se evaluó la correlación entre la puntuación de la prueba neuropsicológica MMSE y el índice de PLV de las regiones detectadas con diferencias significativas en electrodos frontales entre los grupos de estudio. Los resultados muestran correlación significativa entre la conectividad de la banda alfa en regiones frontales y el desempeño de los sujetos en la prueba MMSE (Correlación Spearman, Fp1 – F3 $p= 0.0086$, $r= 0.3754$; Fp1 – F7 $p= 0.0221$, $r= 0.3298$; Fp1 – Fz $p= 0.0190$, $r= 0.3374$, Fp1 – Fp2 $p= 0.0467$ $r= 0.2886$; Fp1 – F4 $p= 0.0037$, $r= 0.4108$; Fp1 – F8 $p= 0.0138$, $r= 0.3531$; Fp2 – F3 $p= 0.0154$, $r= 0.3479$; Fp2 – F7 $p= 0.0275$, $r= 0.3182$; Fp2 – F8 $p= 0.0045$, $r= 0.4031$; Fp2 – Fz $p= 0.340$, $r= 0.3067$) (Fig. 1C). En línea con esto, alteraciones en la banda alfa en regiones temporales y parietales en la banda alfa, muestra una correlación significativa con el puntaje de MMSE (T3 – T4 $p= 0.0372$, $r= 0.3016$; Fp1 – P3 $p= 0.0425$, $r= 0.2940$; T3 – P3 $p= 0.0244$, $r= 0.3247$) (Fig. 2C); así como algunas regiones bajo la banda de beta (Fp1 – F7 $p= 0.0136$, $r= 0.3540$) (Fig. 2C). En resumen, el nivel de conectividad en regiones frontales se correlaciona con el desempeño de tareas cognitivas.

8.Figuras



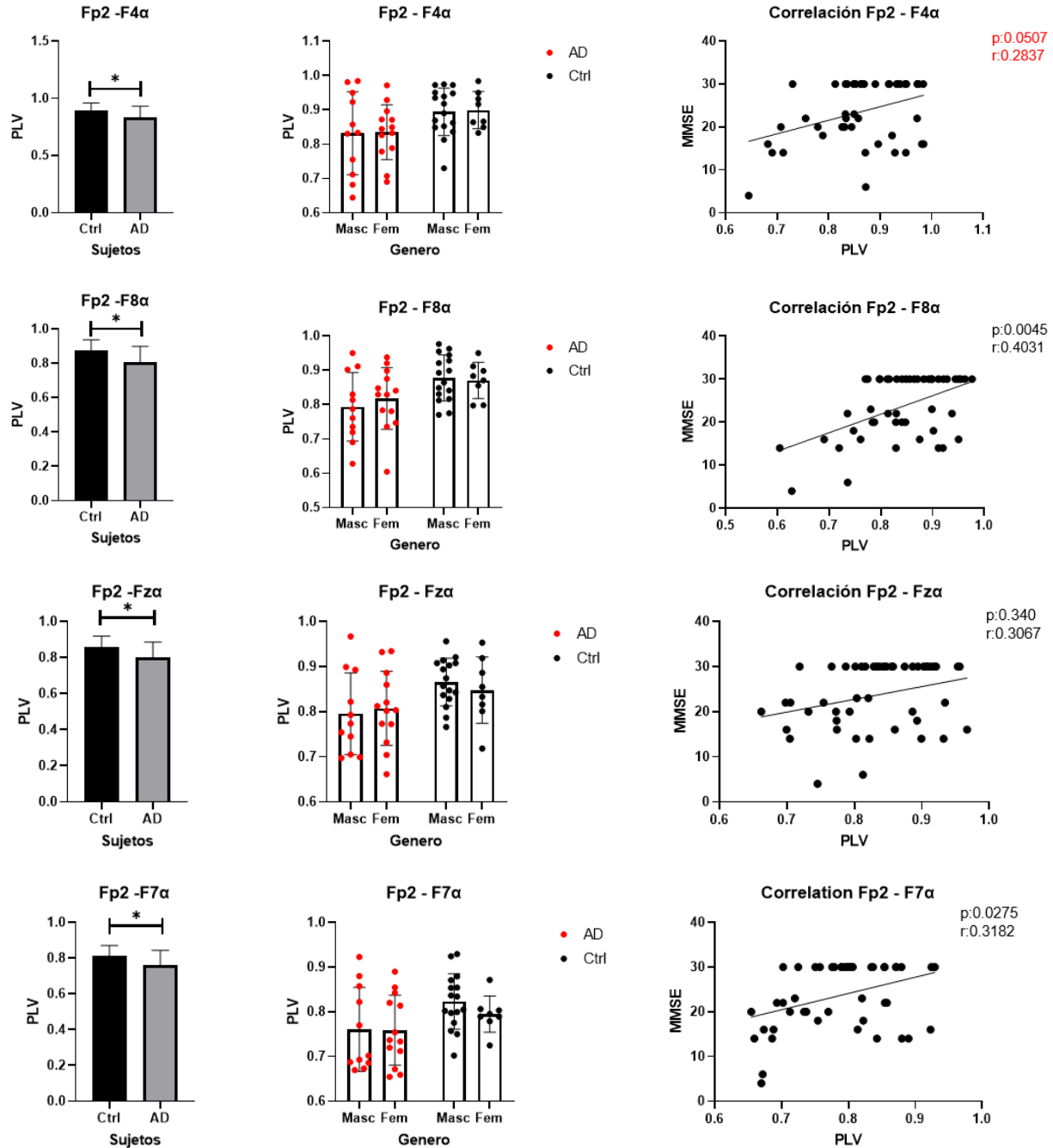
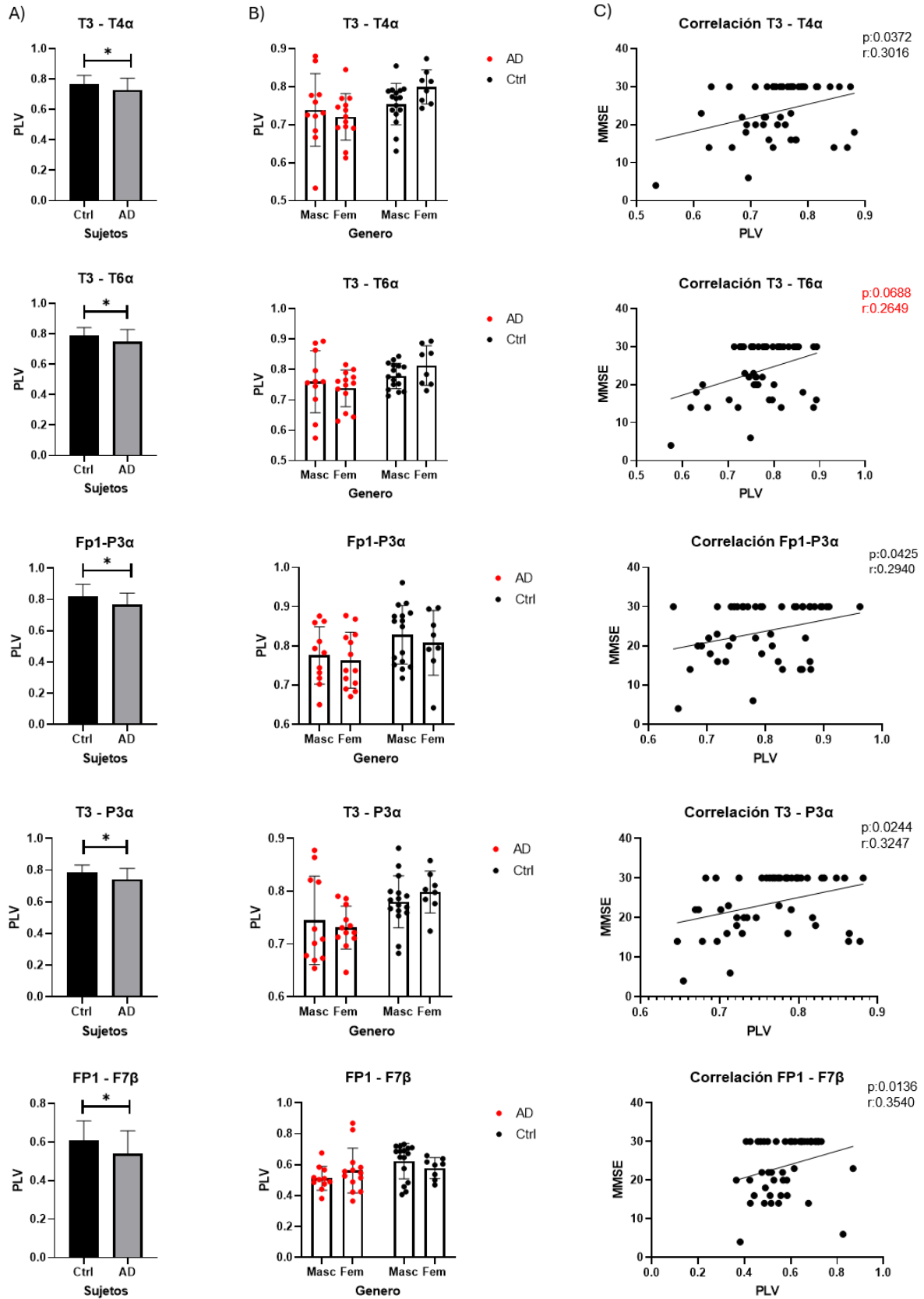


Figura 1 Análisis de acoplamiento de PLV en regiones frontales para la banda de alfa.

A) Evaluación de índice de PLV entre sujetos control y sujetos con Alzheimer. B) Muestra la relación que existe entre niveles de PLV, condición cognitiva y el género de los sujetos (No hay relación significativa entre el valor de conectividad por género). C) Muestra la correlación que existe entre el puntaje del MMSE y el PLV en los grupos de estudio (los valores de color rojo no tienen un valor de correlación significativo). $^* = p < 0.05$



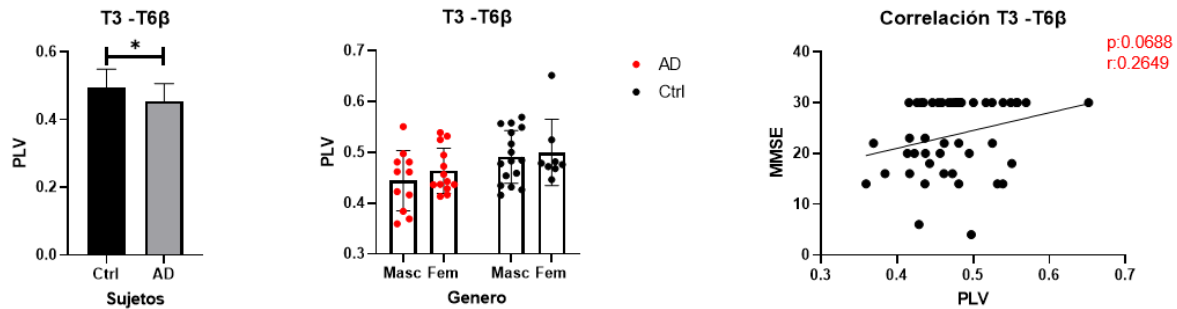


Figura 2 Análisis de acoplamiento de PLV en regiones temporales, frontotemporales y temporoparietales para la banda de alfa y regiones frontales y temporales para la banda de beta. A) Análisis de índice de PLV entre sujetos control y sujetos con EA. B) Relación existente entre niveles de PLV, condición cognitiva y género de los sujetos. C) Análisis de correlación entre el puntaje del MMSE y el índice de PLV en los grupos de estudio. Valores de color rojo no tienen un valor de correlación significativo. *= $p < 0.05$

9 Discusión

El registro de EEG en estado de reposo es una de las herramientas con mayor promesa para analizar la actividad eléctrica cerebral en estados de neurodegeneración. Diferentes tipos de modelaje de redes neuronales se han desarrollado para poder entender los cambios que suceden asociados a los mecanismos patológicos, siendo el Valor de Acoplamiento de Fase (PLV) uno de los más utilizados (Choi et. al. 2021, Chetty et. al. 2024). Aproximaciones de estimación de conectividad entre regiones temporoparietales y frontocentrales son reportadas en el estudio del comportamiento de redes en EA y DCL, donde bajo el análisis de “coherencia espectral baja” se observa gran diversidad de efectos de conectividad topográfica bajo la banda de alfa (Babiloni et. al. 2019). A nivel de conectividad utilizando el análisis por PLV se encuentra disminución en la banda alfa y beta particularmente (Chetty et. al. 2025). En línea con esto, en este estudio se analizaron los cambios que existen en la conectividad a través del PLV, en regiones de la DMN. La DMN es una red neurofuncional altamente estudiada en estado de reposo mediante EEG. Esta se caracteriza por tener un dominio de la banda de alfa en estado de reposo en sujetos cognitivamente sanos, mientras que en patología neurodegenerativa este dominio se encuentra alterado (Cantero et. al. 2009, Blinowska et. al. 2017, Babiloni et. al. 2019, Gurja et. al. 2022, Fide et. al.

2022, Paitel et. al. 2025).

Específicamente, se evaluó la corteza prefrontal (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz) y la corteza del cíngulo anterior (Fz). Los resultados muestran una alteración a nivel prefrontal reflejada como una disminución significativa del índice de conectividad en patología en comparación con los controles, así como alteraciones complementarias igualmente reflejadas en disminución del valor de conectividad en regiones temporales, frontotemporales y frontoparietales, particularmente para bandas de actividad eléctrica Alfa [8 – 12Hz] y Beta [13 – 30Hz] (Figs 1 y 2). En línea con nuestros resultados, estudios han reportado alteraciones de densidad de potencia asociadas a disrupción de la conectividad bajo bandas específicas <12hz entre regiones de redes corticales de largo alcance como frontoparietales y frontotemporales (Babiloni et. al. 2016). Estas alteraciones se ven reflejadas principalmente en el índice de PLV en los sujetos con la EA, lo que sugiere una alteración de circuitos frontales.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un síndrome caracterizado por muerte neuronal que se traduce en alteración de redes neurofuncionales (Paitel et. al. 2025). La conectividad funcional se da por una red de compleja organización entre distintas estructuras y regiones cerebrales que a través de su comunicación generan tareas y conductas cognitivas específicas (Cao et. al. 2025). Existe gran relevancia de las regiones frontales en el desempeño de tareas como las funciones ejecutivas, tanto en sujetos sanos como en condición patológica (Yuan et. al. 2014). En el contexto de memoria de trabajo las regiones mayormente involucradas incluyen el cíngulo anterior y regiones prefrontales laterales cuya activación y conectividad funcional subyacen procesos centrales de funciones ejecutivas (Yuan et. al. 2014, Elderkin – Thompson et. al. 2008) De manera similar la conectividad de la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsolateral tienen implicaciones directas sobre la memoria de trabajo (Nissim et. al. 2019). En este sentido se ha postulado que los circuitos en las regiones prefrontales tienen un gran nivel de vulnerabilidad en etapas de edad avanzada, lo que podría comprometer funciones ejecutivas claves (Nissim et. al 2019).

9.1 La conectividad bajo la banda de alfa alterada en regiones frontales y prefrontales

Las aproximaciones a la cuantificación del fenómeno de conectividad como un valor que describe la sincronía temporal de una población de neuronas activas entre diferentes regiones sin necesariamente tener una dirección de flujo son diversas pero consistentes. Resultando mayormente en patrones de disminución de conectividad durante el desarrollo de la EA. Nuestros resultados muestran concordancia con la literatura, donde se reporta que la banda de Alfa es una de las más marcadas por su disminución en conectividad, seguida por la banda de Beta. En otros patrones de análisis de actividad eléctrica por EEG como la densidad del poder espectral se reportan los mismos comportamientos de patrones de disminución en bandas “rápidas” en pacientes con la EA (Paitel et. al. 2025). Existen comportamientos como el aumento de la actividad de bandas lentas como theta que hasta ahora son característicos en lo reportado como conectividad alterada en pacientes con la EA, resultado que nuestro estudio no encontró significativo y que puede representar un complemento de importancia para el impacto del análisis de conectividad en el desarrollo de la EA. Así mismo, profundizar en estados precoces del desarrollo de la enfermedad presentado como DCL se hace un elemento sumamente importante siguiendo la línea de hallazgos de alteración por disminución de conectividad en bandas rápidas. Se ha observado que regiones fronto-frontales, fronto-parietales y fronto-occipitales son centros de conectividad funcional y que se encontrarán disminuidos bajo la frecuencia de alfa (Kehm et. al. 2023). En línea con esto, nuestro estudio encuentra disminución de forma predominante en el valor de conectividad de dichas regiones de interés que a su vez se consideran parte de la DMN (Figs 1 y 2). De acuerdo con lo reportado, diferentes regiones cerebrales pueden verse involucradas en las afectaciones detectables por análisis de EEG, haciendo necesarios estudios que puedan esclarecer patrones de comportamiento entre regiones específicas bajo distintas bandas de actividad eléctrica.

9.2 Conectividad según el género

Se ha descrito que la población femenina posee un mayor rango de afectación por patología tipo Alzheimer, tanto en predisposición como en progresión sintomatológica (Fisher et. al. 2018). Así mismo se ha observado que el género femenino se caracteriza por un mayor nivel de conectividad en redes posteriores y menor nivel de conectividad en redes frontales (Ficek et. al. 2021). En este sentido, el siguiente paso de este estudio fue evaluar si los niveles de conectividad en los circuitos frontales presentaban diferencias entre hombres y mujeres. El análisis reveló que no hay diferencias significativas en el índice de PLV entre hombres y mujeres (Figs 1 y 2), indicando que alteraciones a nivel de conectividad pueden postularse como un marcador independiente del género.

No obstante, se han observado diferencias dependientes del género en marcadores utilizados para diagnóstico como son cuantificación de A β donde en mujeres dentro del espectro de DCL y demencia fue reportado con mayor concentración, así como la asociación de la proteína Tau fosforilada con A β fue mayor en las mismas (Zhu et. al. 2021, Boccalini et. al. 2025).

En este sentido se ha observado que una mayor respuesta inmune se ve desencadenada ante la presencia de factores fisiopatológicos como la proteína A β por parte de la microglía, afectando principalmente el componente sináptico neuronal y por consecuencia la conectividad funcional en la población femenina (Fisher et. al. 2018).

Respecto al género masculino se ha descrito que a nivel metabólico existen diferencias que pueden favorecer a este, como una mayor demanda metabólica en procesos neurodegenerativos asociada a una más acelerada atrofia de materia gris en el género femenino, así mismo se observa una ventaja anatómica con respecto a mayor volumen cerebral resultante en mayor reserva cognitiva en masculinos (Li et. al. 2023). En resumen, serán necesarios estudios futuros que aborden las diferencias detectables entre ambos géneros y en distintas condiciones para poder discriminar de forma efectiva el rol que ejerce el género sobre la condición de conectividad y su relación con la función cognitiva, generando así mejores

estrategias de detección y tratamiento según el género.

9.3 Relación entre puntuación del MMSE y el valor de conectividad

Se sugiere que la alteración de conectividad entre componentes que conforman la DMN está relacionada con un detrimento cognitivo, observado incluso en un estado normal de envejecimiento, así como en etapas iniciales de la EA (Chauhan et. al. 2021). Particularmente se encuentra que bandas como Theta y Alfa juegan un importante rol en la función cognitiva, así como en el procesamiento de memoria (Hsiao et. al. 2013). Por tal motivo, el objetivo final fue analizar los cambios en el valor de conectividad por medio del PLV y su correlación con los valores de MMSE entre sujetos sanos y con la EA. Los resultados evidenciaron que las alteraciones de conectividad en la corteza prefrontal medial y la región de la corteza cingulada anterior se encontraron asociadas a una disminución de capacidades cognitivas evaluadas mediante el MMSE (Figs 1 y 2). La disminución de conectividad se encontró desde etapas iniciales del declive cognitivo, indicando su potencial uso para etapas prodrómicas de la enfermedad. En línea con los hallazgos de este estudio, la literatura muestra que alteraciones de conectividad en la corteza prefrontal por patología neurodegenerativa tienen una correlación directa con puntaje en MMSE (Mao et. al. 2021, Paitel et. al. 2025, Chetty et. al. 2024). Del mismo modo se ha reportado que el comportamiento alterado de la banda de Alfa en condiciones patológicas de EA sostiene una correlación positiva con el puntaje de la prueba MMSE (de Haan et. al. 2009). Así mismo se ha observado que regiones corticales posteriores propias de la DMN como la corteza parietal inferior y la corteza del cingulado posterior sostienen una importante relación con la función cognitiva en sujetos con EA (Hsiao et. al. 2013).

En resumen, el presente estudio muestra que la cuantificación por PLV se perfila como un potencial biomarcador de la EA.

10.Conclusión

Los procesos neurodegenerativos como la EA tienen un efecto directo en la actividad de las redes neurofuncionales, particularmente en la conectividad funcional de las mismas. Estas alteraciones se reflejan directamente en el comportamiento cognitivo de los sujetos afectados. La DMN y sus componentes pueden considerarse como un objetivo pertinente para su evaluación gracias al estado de reposo bajo el que se debe realizar su cuantificación.

Los hallazgos de este documento postulan a la conectividad cerebral como un área de estudio que permitirá desarrollar biomarcadores basados en actividad eléctrica cerebral registrada por EEG, estos podrán ser adaptables a las distintas etapas de la enfermedad, favoreciendo un acercamiento a la detección preclínica. De esta forma se podrán abordar estrategias terapéuticas con mejores pronósticos.

11. Referencias

1. Ahmed, R. M., Ke, Y. D., Vucic, S., Ittner, L. M., Seeley, W., Piguet, O., Kiernan, M. C. (2018). Physiological changes in neurodegeneration — mechanistic insights and clinical utility. *Nature Reviews Neurology*, 14, 259–271. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.23>
2. Ayodele, T. et al. (2021) “Early-Onset Alzheimer’s Disease: What Is Missing in Research?,” *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 21(2). Doi:10.1007/S11910-020-01090-Y.
3. Babiloni, C., Lizio, R., Marzano, N., Capotosto, P., Soricelli, A., Triggiani, A. I., Cordone, S., Gesualdo, L., & Del Percio, C. (2016). Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 103, 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008>
4. Babiloni, C., Del Percio, C., Pascarelli, M. T., Lizio, R., Noce, G., Lopez, S., Rizzo, M., Ferri, R., Soricelli, A., Nobili, F., Arnaldi, D., Famà, F., Orzi, F., Buttinelli, C., Giubilei, F., Salvetti, M., Cipollini, V., Franciotti, R., Onofri, M., Stirpe, P., ... Bonanni, L. (2019). Abnormalities of functional cortical source connectivity of resting-state electroencephalographic alpha rhythms are similar in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Lewy body diseases. *Neurobiology of aging*, 77, 112–127. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.013>
5. Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Perchet G, Landeau B, de la Sayette V, Eustache F. (2001). In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer’s disease. *Neuroimage* 14: 298 –309.
6. Blinowska, K. J., Rakowski, F., Kaminski, M., De Vico Fallani, F., Del Percio, C., Lizio, R., & Babiloni, C. (2017). Functional and effective brain connectivity for discrimination between Alzheimer's patients and healthy individuals: A study on resting state EEG rhythms. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(4), 667–680. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.002>.

7. Boccalini, C., Peretti, D. E., Scheffler, M., Mu, L., Griffo, A., Testart, N., Allali, G., Prior, J. O., Ashton, N. J., Zetterberg, H., Blennow, K., Frisoni, G. B., & Garibotto, V. (2025). Sex differences in the association of Alzheimer's disease biomarkers and cognition in a multicenter memory clinic study. *Alzheimer's research & therapy*, 17(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01684-z>
8. Brueggen, K., Fiala, C., Berger, C., Ochmann, S., Babiloni, C., & Teipel, S. J. (2017). Early Changes in Alpha Band Power and DMN BOLD Activity in Alzheimer's Disease: A Simultaneous Resting State EEG-fMRI Study. *Frontiers inaging neuroscience*, 9, 319. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00319>
9. Busche, M. A., Wegmann, S., Dujardin, S., Commins, C., Schiantarelli, J., Klickstein, N., Kamath, T. V., Carlson, G. A., Nelken, I., & Hyman, B. T. (2019). Tau impairs neural circuits, dominating amyloid- β effects, in Alzheimer models in vivo. *Nature neuroscience*, 22(1), 57–64. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0289-8>
10. Cantero, J. L., Atienza, M., Cruz-Vadell, A., Suarez-Gonzalez, A., & Gil-Neciga, E. (2009). Increased synchronization and decreased neural complexity underlie thalamocortical oscillatory dynamics in mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 46(4), 938–948. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.018>.
11. Cao, J., Li, B., & Li, X. (2025). Identification of Alzheimer's disease brain networks based on EEG phase synchronization. *Biomedical engineering online*, 24(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12938-025-01361-0>
12. Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, A., Chauhan, G., & Mehra, S. (2021). The Anatomy of the Hippocampus. In R. Pluta (Ed.), *Cerebral Ischemia*. Exon Publications.
13. Chen, Y., Tang, J. H., De Stefano, L. A., Wenger, M. J., Ding, L., Craft, M. A., Carlson, B. W., & Yuan, H. (2022). Electrophysiological resting state brain network and episodic memory in healthy aging adults. *NeuroImage*, 253, 118926. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118926>
14. Chetty, C. A., Bhardwaj, H., Kumar, G. P., Devanand, T., Sekhar, C. S. A., Aktürk, T., Kiyi, I., Yener, G., Güntekin, B., Joseph, J., & Adaikkan, C. (2024). EEG biomarkers in Alzheimer's and prodromal Alzheimer's: a comprehensive analysis of spectral and

- connectivity features. *Alzheimer's research & therapy*, 16(1), 236. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01582-w>.
15. Choi, K. M., Kim, J. Y., Kim, Y. W., Han, J. W., Im, C. H., & Lee, S. H. (2021). Comparative analysis of default mode networks in major psychiatric disorders using resting-state EEG. *Scientific reports*, 11(1), 22007. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00975-3>
 16. Cieri, F., Yang, Z., Cordes, D., Caldwell, J. Z. K., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2021). Sex Differences of Brain Functional Topography Revealed in Normal Aging and Alzheimer's Disease Cohort. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 80(3), 979–984. <https://doi.org/10.3233/JAD-201596>
 17. Dennis, E. L., & Thompson, P. M. (2014). Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology review*, 24(1), 49–62. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9249-6>
 18. Dias Anastacio, Targa, H., Matosin, N., & Ooi, L. (2022). Neuronal hyperexcitability in Alzheimer's disease: what are the drivers behind this aberrant phenotype?. *Translational psychiatry*, 12(1), 257. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02024-7>
 19. Dugger, B. N., & Dickson, D. W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(7), a028035. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>
 20. Echegoyen Blanco, Ignacio (2021) *Redes funcionales cerebrales: organización multicapa y deterioro = Functional brain networks: multilayer architecture and Alzheimer's disease*. Tesis (Doctoral), [E.T.S.I. Telecomunicación \(UPM\)](https://doi.org/10.20868/UPM.thesis.68885). <https://doi.org/10.20868/UPM.thesis.68885>.
 21. Elderkin-Thompson, V., Ballmaier, M., Hellemann, G., Pham, D., & Kumar, A. (2008). Executive function and MRI prefrontal volumes among healthy older adults. *Neuropsychology*, 22(5), 626–637. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.5.626>
 22. Engels, M. M., Stam, C. J., van der Flier, W. M., Scheltens, P., de Waal, H., & van Straaten, E. C. (2015). Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: an EEG study. *BMC neurology*, 15, 145.

<https://doi.org/10.1186/s12883-015-0400-7>

23. Erkinen MG., Kim MO., & Geschwind MD. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(4), a033118. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
24. Fayyad, M., Salim, S., Majbour, N., Erskine, D., Stoops, E., Mollenhauer, B., & El-Agnaf, O. M. A. (2019). Parkinson's disease biomarkers based on 636. <https://doi.org/10.1111/jnc.14809>
25. Ficek, B., Horien, C., Lacadie, C., Shen, X., Scheinost, D., Constable, T. and Fredericks, C.A. (2021), Sex differences in connectivity in the default mode network in healthy aging adults. *Alzheimer's Dement.*, 17: e056050. <https://doi.org/10.1002/alz.056050>
26. Fide, E., Hünlerli-Gündüz, D., Öztura, İ., & Yener, G. G. (2022). Hyperconnectivity matters in early-onset Alzheimer's disease: a resting-state EEG connectivity study. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 52(6), 459–471. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.10.003>
27. Fields Carroll Rutherford, Bengoa-Vergniory Nora, Wade-Martins Richard, (2019), Targeting Alpha-Synuclein as a Therapy for Parkinson's Disease, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2019.00299
28. Fisher, D. W., Bennett, D. A., & Dong, H. (2018). Sexual dimorphism in predisposition to Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 70, 308–324. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.004>.
29. Franzmeier, N., Rubinski, A., Neitzel, J., Kim, Y., Damm, A., Na, D. L., Kim, H. J., Lyoo, C. H., Cho, H., Finsterwalder, S., Duering, M., Seo, S. W., Ewers, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease. *Brain: a journal of neurology*, 142(4), 1093–1107. <https://doi.org/10.1093/brain/awz026>.
30. García-Carlos, C. A., Basurto-Islas, G., Perry, G., & Mondragón-Rodríguez, S. (2024). Meta-Analysis in Transgenic Alzheimer's Disease Mouse Models Reveals Opposite Brain Network Effects of Amyloid- β and Phosphorylated Tau Proteins. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 99(2), 595–607.

<https://doi.org/10.3233/JAD-231365>.

31. García-Peña, Carmen, & Fajardo-Dolci, Germán E. (2024). Número especial: envejecimiento. *Gaceta médica de México*, 160(3), 241-242. Epub 18 de octubre de 2024. <https://doi.org/10.24875/gmm.24000258>
32. Gong, C. X., & Iqbal, K. (2008). Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. *Current medicinal chemistry*, 15(23), 2321–2328. <https://doi.org/10.2174/092986708785909111>.
33. Gurja, J. P., Muthukrishnan, S. P., Tripathi, M., & Sharma, R. (2022). Reduced Resting-State Cortical Alpha Connectivity Reflects Distinct Functional Brain Dysconnectivity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Brain connectivity*, 12(2), 134–145. <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0926>.
34. Gutiérrez Rodríguez, J., & Guzmán Gutiérrez, G. (2017). Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve [Definition and prevalence of mild cognitive impairment]. *Revista española de geriatría y gerontología*, 52 Suppl 1, 3–6. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(18\)30072-6](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(18)30072-6)
35. de Haan, W., Pijnenburg, Y. A., Strijers, R. L., van der Made, Y., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2009). Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC neuroscience*, 10, 101. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-101>.
36. Hatch, R. J., Wei, Y., Xia, D., & Götz, J. (2017). Hyperphosphorylated tau causes reduced hippocampal CA1 excitability by relocating the axon initial segment. *Acta neuropathologica*, 133(5), 717–730. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1674-1>.
37. Ho, R., Ortiz, D., & Shea, T. B. (2001). Amyloid-beta promotes calcium influx and neurodegeneration via stimulation of L voltage-sensitive calcium channels rather than NMDA channels in cultured neurons. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 3(5), 479–483. <https://doi.org/10.3233/jad-2001-3507>
38. Hsiao F - J, Wang Y – J, Yan S – H, Chen W - T, Lin Y Y (2013) Altered Oscillation and Synchronization of Default Mode Network Activity in Mild Alzheimer's Disease Compared to Mild Cognitive Impairment: An Electrophysiological Study. *PLoS ONE*8(7): e68792. doi:10.1371/journal.pone.0068792
39. Hulvershorn, L.A., Cullen, K.R., M. Francis, M. et al. Developmental Resting State

- Functional Connectivity for Clinicians. (2014). *Curr Behav Neurosci Rep* 1, 161– 169
<https://doi.org/10.1007/s40473-014-0020-3>
40. Instituto Nacional de Geriatria, Boletín, (2020) Dirección de enseñanza y divulgación del Instituto nacional de Geriatria, Vol. 3, No. 7, México
 41. Instituto Nacional de Geriatria (2024). Plan Nacional de Demencia 2024. Secretaría de Salud. México
 42. Jack, C. R., Jr, Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 20(8), 5143–5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>.
 43. Jankovic J, Kapadia AS. (2001). Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58: 1611–1615.
 44. Jiao, B., Li, R., Zhou, H., Qing, K., Liu, H., Pan, H., Lei, Y., Fu, W., Wang, X., Xiao, X., Liu, X., Yang, Q., Liao, X., Zhou, Y., Fang, L., Dong, Y., Yang, Y., Jiang, H., Huang, S., & Shen, L. (2023). Neural biomarker diagnosis and prediction to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using EEG technology. *Alzheimer's research & therapy*, 15(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01181-1>
 45. Kandel Eric (2013) Cap. 9 y 64 Principles of Neural Science. Reino Unido: McGraw-Hill Education.
 46. Kehm, C.S., Fassbender, R.V. and Onur, O.A. (2023), Functional connectivity in Alzheimer's disease: A resting-state EEG study. *Alzheimer's Dement.*, 19: e074707. <https://doi.org/10.1002/alz.074707>
 47. Kim, S., Nam, Y., Kim, H. S., Jung, H., Jeon, S. G., Hong, S. B., & Moon, M. (2022). Alteration of Neural Pathways and Its Implications in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 10(4),845. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040845>
 48. Koenig, T., Smailovic, U. and Jelic, V. (2020) “Past, present and future EEG in the clinical workup of dementias,” *Psychiatry research. Neuroimaging*, 306. Doi:10.1016/J.PSCYCHRESNS.2020.111182.
 49. Li, H., Huang, Z., Gao, Z., Zhu, W., Li, Y., Zhou, S., Li, X., & Yu, Y. (2023). Sex

- Difference in General Cognition Associated with Coupling of Whole-brain Functional Connectivity Strength to Cerebral Blood Flow Changes During Alzheimer's Disease Progression. *Neuroscience*, 509, 187–200.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.12.001>
50. Lorigados Pedre, L., Morales Chacón, L. M., Orozco Suárez, S., Pavón Fuentes, N., Estupiñán Díaz, B., Serrano Sánchez, T., García Maeso, I., & Rocha Arrieta, L. (2013). Inflammatory mediators in epilepsy. *Current pharmaceutical design*, 19(38), 6766–6772. <https://doi.org/10.2174/1381612811319380009>
 51. Mao Y, Liao Z, Liu X, Li T, Hu J, Le D, Pei Y, Sun W, Lin J, Qiu Y, Zhu J, Chen Y, Qi C, Su H, Yu E. Disrupted balance of long and short-range functional connectivity density in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) patients: a resting-state fMRI study. *Ann Transl Med*. 2021 Jan;9(1):65. doi: 10.21037/atm-20-7019. PMID: 33553358; PMCID: PMC7859805.
 52. Mondragón-Rodríguez, S., Salgado-Burgos, H. and Peña-Ortega, F. (2020) “Circuitry and Synaptic Dysfunction in Alzheimer’s Disease: A New tauHypothesis,” *Neural Plasticity*, 2020, pp. 1–11. Doi:10.1155/2020/2960343.
 53. Moser, M., Moser, E. I. (1998). Functional Differentiation in the Hippocampus. *Hippocampus*, 8, 608–619.
 54. Moser, E. I., Kropff, E., and Moser, M. B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain’s spatial representation system. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 69–89. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723
 55. Myers, N., Pasquini, L., Göttler, J., Grimmer, T., Koch, K., Ortner, M., Neitzel, J., Mühlau, M., Förster, S., Kurz, A., Förstl, H., Zimmer, C., Wohlschläger, A. M., Riedl, V., Drzezga, A., & Sorg, C. (2014). Within-patient correspondence of amyloid- β and intrinsic network connectivity in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 7), 2052–2064. <https://doi.org/10.1093/brain/awu103>.
 56. Nissim, N. R., O'Shea, A. M., Bryant, V., Porges, E. C., Cohen, R., & Woods, A. J. (2017). Frontal Structural Neural Correlates of Working Memory Performance in Older Adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 328. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00328>
 57. Paitel, E. R., Otteman, C. B. D., Polking, M. C., Licht, H. J., & Nielson, K. A. (2025).

- Functional and effective EEG connectivity patterns in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review. *Frontiers in aging neuroscience*, 17, 1496235. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1496235>
58. Peeters, G., Katelekha, K., Lawlor, B., & Demnitz, N. (2022). Sex differences in the incidence and prevalence of young-onset Alzheimer's disease: A meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 37(1), 10.1002/gps.5612. <https://doi.org/10.1002/gps.5612>
 59. Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Current neurology and neuroscience reports*.
 60. Pîrșcoveanu, D. F. V., Pirici, I., Tudorică, V., Bălșeanu, T. A., Albu, V. C., Bondari, S., Bumbea, A. M., & Pîrșcoveanu, M. (2017). Tau protein in neurodegenerative diseases - a review. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 58(4), 1141–1150.
 61. Raichle M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual review of neuroscience*, 38, 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
 62. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134: 2456–2477.
 63. Riley, J. N.; Moore, R. Y. (1981). Diencephalic and brainstem afferents to the hippocampal formation of the rat. *Brain Research Bulletin*, 6(4–6), 437–444.
 64. St. Louis, E. K., Frey, L. C., Britton, J. W., Frey, L. C., Hopp, J. L., Korb, P., Koubeissi, M. Z., Lievens, W. E., Pestana-Knight, E. M., & St. Louis, E. K. (2016). *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. American Epilepsy Society.
 65. Talantova, M., Sanz-Blasco, S., Zhang, X., Xia, P., Akhtar, M. W., Okamoto, S., Dziewczapolski, G., Nakamura, T., Cao, G., Pratt, A. E., Kang, Y. J., Tu, S., Molokanova, E., McKercher, S. R., Hires, S. A., Sason, H., Stouffer, D. G., Buczynski, M. W., Solomon, J. P., Michael, S., ... Lipton, S. A. (2013). Aβ induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

- America*, 110(27), E2518–E2527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306832110>.
66. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, 14, 5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
 67. Tripathi, T., & Kalita, P. (2019). Synergistic Effect of Amyloid- β and Tau Disrupts Neural Circuits. *ACS chemical neuroscience*, 10(3), 1129–1130. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.9b00037>.
 68. van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
 69. Xolalpa-Cueva L, Mondragón-Rodríguez S. (2022). Hyperphosphorylated Tau Relates to Improved Cognitive Performance and Reduced Hippocampal Excitability in the Young rTg4510 Mouse Model of Tauopathy. *J Alzheimers Dis*. 87(2):529-543.
 70. Yi, F., Garrett, T., Deisseroth, K. *et al.* (2021) Septohippocampal transmission from parvalbumin-positive neurons features rapid recovery from synaptic depression. *SciRep* 11, 2117 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80245-w>
 71. Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 42, 180–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.005>.
 72. Zhu, D., Montagne, A., & Zhao, Z. (2021). Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 78(11), 4907–4920. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03830-w>
 73. Zilidou, V. I., Frantzidis, C. A., Romanopoulou, E. D., Paraskevopoulos, E., Douka, S., & Bamidis, P. D. (2018). Functional Re-organization of Cortical Networks of Senior Citizens After a 24-Week Traditional Dance Program. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 422. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00422>.
 74. Zott, B., Simon, M. M., Hong, W., Unger, F., Chen-Engerer, H. J., Frosch, M. P.,

Sakmann, B., Walsh, D. M., & Konnerth, A. (2019). A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation. *Science (New York, N.Y.)*, 365(6453), 559–565. <https://doi.org/10.1126/science.aay0198>

CIERRE SUS OJOS

