



Departamento de Fisiología.
Facultad de Biología, Universidad de Sevilla.

LA RED NEURONAL POR DEFECTO:

*Implicaciones en enfermedades
mentales y neurodegenerativas*

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Biología

Curso 2022-2023

María del Carmen Vilches Pérez.

Junio, 2023.

Resumen:

La red neuronal por defecto es un conjunto de regiones y subsistemas interconectados entre ellos, como la corteza prefrontal medial (mPFC) y la corteza cingulada posterior/retrosplenial (PCC/Rsp), que se activa de forma espontánea en reposo cuando realizamos tareas mentales internas como soñar despiertos, imaginar eventos futuros, divagar, o recuperar recuerdos puntuales del pasado. De manera inversa, esta red muestra una desactivación cuando nos concentramos en tareas externas.

La existencia de este sistema es esencial para integrar la información externa e interna, algo que hacemos “por defecto”. Gracias a los estudios realizados en los últimos años empleando fMRI y PET, se ha podido comprobar que la conectividad funcional de esta red neuronal refleja el nivel de consciencia, genera pensamientos espontáneos y permite integrar la información sensorial y afectiva que percibimos.

Una de las hipótesis existentes hoy en día, denominada “Hipótesis de la actividad mental interna” explica que esta red neuronal permite construir modelos de simulación mental que tengan una función adaptativa, y la activación de esta es una consecuencia de las experiencias personales vividas en el pasado. En esta hipótesis se incluye la teoría de la mente y la toma de decisiones morales. La otra hipótesis es la conocida como “Hipótesis centinela”, en la cual la red neuronal por defecto actúa monitorizando el mundo externo cuando reducimos la atención en el mismo, y con esto se obtiene una percepción de este.

La red neuronal por defecto comienza a desarrollarse en los primeros años, resultando sus regiones conectadas entre los 7 y los 9 años. Además, se ha demostrado que la estructura de esta red neuronal difiere significativamente entre adultos y niños.

Alteraciones en la anatomía o en las conexiones entre las regiones de este sistema neuronal se han relacionado con desórdenes mentales, como el trastorno del espectro autista, desorden del déficit de atención e hiperactividad, esquizofrenia, desorden bipolar, depresión mayor y ansiedad. También se relaciona con enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson y epilepsia, entre otras.

Palabras clave: red neuronal por defecto, desactivación, estado de reposo, fMRI, PET, mPFC, PCC, trastorno del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad, esquizofrenia, desorden bipolar, depresión, ansiedad, Alzheimer, Parkinson, epilepsia.

Glosario de abreviaturas de términos:

- ACC: Corteza cingulada anterior.
- amPFC: Corteza prefrontal medial anterior.
- dmPFC: Corteza prefrontal dorsomedial.
- fMRI: Resonancia magnética funcional.
- HF+: Formación hipocampal.
- IPL: Lóbulo parietal inferior.
- IPS: Sulco intraparietal.
- L HF: Formación hipocampal izquierda.
- L IPL: Lóbulo parietal inferior izquierdo.
- L LTC: Corteza temporal lateral izquierda.
- L PHC: Corteza parahipocampal izquierda.
- LTC: Corteza temporal lateral.
- mPFC: Corteza prefrontal medial.
- PCC/Rsp: Corteza cingulada posterior y retrosplenial.
- PET: Tomografía de emisión de positrones.
- PHC: Corteza parahipocampal bilateral.
- pIPL: Lóbulo parietal inferior posterior.
- R HF: Formación hipocampal derecha.
- R IPL: Lóbulo parietal inferior derecho.
- R LTC: Corteza temporal lateral derecha.
- R PHC: Corteza parahipocampal derecha.
- rs-fMRI: Resonancia magnética funcional en estado de reposo.
- TempP: Polo temporal.
- TPJ: Unión parietal temporal.
- vmPFC: Corteza prefrontal ventromedial.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y REFERENCIAS HISTÓRICAS -----	1
1.1. Visión previa: observaciones tempranas -----	2
1.2. Visión actual: desactivación inducida -----	3
2. MORFOLOGÍA DE LA RED NEURONAL POR DEFECTO-----	5
2.1. Subsistemas de la red neuronal por defecto-----	8
3. COGNICIÓN ESPONTÁNEA-----	9
4. FUNCIONES DE LA RED NEURONAL POR DEFECTO-----	11
4.1. Paradigmas de simulación mental que activan la red neuronal por defecto (Hipótesis de la actividad mental interna)-----	11
5. DESARROLLO DE LA RED NEURONAL POR DEFECTO DURANTE LA INFANCIA-----	12
6. LA RED NEURONAL POR DEFECTO Y LOS TRASTORNOS MENTALES--	14
6.1. Trastornos del espectro autista y desorden de déficit de atención e hiperactividad -----	14
6.2. Esquizofrenia y desorden bipolar -----	15
6.3. Desorden de depresión mayor y ansiedad-----	17
7. LA RED NEURONAL POR DEFECTO Y LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS -----	18
7.1. Alzheimer-----	18
7.2. Parkinson -----	20
7.3. Epilepsia -----	21
8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS -----	22
9. BIBLIOGRAFÍA-----	23

1. INTRODUCCIÓN Y REFERENCIAS HISTÓRICAS

La red neuronal por defecto es un sistema neurobiológico fundamental con implicaciones fisiológicas y cognitivas que lo distinguen de otros sistemas biológicos, ya que está formado por un conjunto de regiones cerebrales estrechamente conectadas funcionalmente, y diferenciadas de otros sistemas y subsistemas cerebrales (Buckner et al., 2008), con los que también interacciona (Raichle & Zhang, 2010).

Su descubrimiento fue totalmente accidental en los años noventa (Raichle et al., 2001), cuando los investigadores utilizaban el modo de reposo o pasivo del cerebro como control en los experimentos, y comprobaron que algunas regiones cerebrales específicas aumentaban su actividad cuando el sujeto se encontraba en reposo, esto es, sin realizar una tarea mental concreta. Esto sugería que debía haber una red organizadora de la función del cerebro que se activara durante el estado de reposo, y que fuera suspendida durante actividades dirigidas específicas (Buckner et al., 2008).

En estudios de análisis de la fracción de oxígeno extraída del cerebro de sujetos adultos (fracción de oxígeno utilizada por el cerebro con respecto al oxígeno administrado en la sangre), la cual representa la actividad cerebral de dichos sujetos, se demostró que dicha fracción permanece uniforme tanto en el estado de concentración mental como en reposo, pero con desviaciones locales que reflejan la inactivación local (Raichle et al., 2001).

Raichle y su equipo pudieron reconocer en las imágenes cerebrales obtenidas mediante tomografía de emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (fMRI), que cuando los sujetos no realizaban ninguna actividad que requiriera una atención consciente, había un circuito que se activaba “por defecto”, y dicho circuito se inactivaba cuando los sujetos llevaban a cabo una tarea consciente (Raichle et al., 2001). Desde entonces se han realizado numerosos experimentos para determinar qué áreas forman parte de esta red neuronal, y cuáles son las funciones de esta.

Este sistema cerebral participa en modelos de cognición espontánea, y se encuentra activo preferentemente cuando el individuo no está concentrado en el medio externo (Buckner et al., 2008). Su gran importancia radica en que alteraciones en este sistema se relacionan con enfermedades mentales como el autismo, la esquizofrenia, la depresión y el trastorno de déficit

de atención e hiperactividad (Raichle & Zhang, 2010); y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson, o la epilepsia.

En este trabajo se pretende definir la red neuronal por defecto, sus funciones en los estados cognitivos activos e inactivos, así como demostrar la importancia de su investigación clínica y científica dada su relación con diversas enfermedades mentales y neurodegenerativas comunes en nuestra sociedad, y su interés en otras subáreas científicas como la psicología, y en disciplinas sociales (Andrews-Hanna et al., 2014).

1.1. Visión previa: observaciones tempranas

En 1929, Hans Berger, mediante el empleo del encefalograma pudo registrar la actividad eléctrica cerebral a través de la representación de ondas en una gráfica. Dedujo mediante las constantes oscilaciones eléctricas detectadas que el sistema nervioso presentaba un estado de actividad considerable en todo momento, no únicamente durante la realización de una tarea específica (Raichle, 2010).

La idea acerca de que la actividad mental del cerebro persistía durante el estado mental no dirigido surgió en estudios sobre el metabolismo cerebral (Raichle et al., 2001). En ellos se pudo comprobar, contrario a lo que se esperaba, que el metabolismo cerebral se mantiene constante y uniforme cuando un sujeto pasa del estado de reposo mental, como descansar o divagar mentalmente, a realizar una actividad consciente que requiera atención, como solucionar un problema matemático (Buckner et al., 2008), lo cual demostraba que el cerebro mantiene un nivel de actividad metabólica constante cuando se encuentra en estado de reposo. Además, se pudo comprobar que ciertas regiones específicas del cerebro aumentan su actividad en el estado de reposo, y esta actividad disminuye cuando se realiza una tarea consciente (Buckner et al., 2008).

Este descubrimiento supuso un hito en el estudio del cerebro, ya que hasta el momento el estado de reposo mental se utilizaba como control en los experimentos realizados para comparar la actividad cerebral cuando se lleva a cabo una tarea dirigida específica (Raichle, 2010). El cerebro necesita tener un nivel basal de actividad en todo momento, tanto en reposo como realizando una tarea que requiera atención.

Ingvar (1979) demostró que la actividad frontal alcanzaba niveles altos en estados de reposo, y propuso la existencia de patrones de actividad “hiperfrontales” específicos en ciertas

regiones cerebrales, que corresponden con la actividad no dirigida, espontánea, del estado mental en divagación. La actividad cerebral persiste en ausencia de tareas específicas dirigidas al exterior, y dicha actividad se encuentra localizada en regiones específicas que incluyen la corteza prefrontal (Buckner et al., 2008).

1.2. Visión actual: desactivación inducida

En 1970, con el empleo de PET para la obtención de imágenes cerebrales se completó el estudio de percepción, atención, lenguaje y memoria, y se pudo descubrir así la existencia de ciertas regiones que, en condiciones de control pasivo, presentan una mayor activación con respecto a la realización de tareas activas concretas (Buckner et al., 2008). Estas ideas fueron posteriormente corroboradas con estudios de fMRI (Raichle, 2010), normalmente referidos al nivel de oxígeno en sangre, el cual fluctuaba ligeramente en cualquier área cerebral durante el estado de reposo, pero estas ligeras fluctuaciones fueron consideradas “ruido” y no se tuvieron en cuenta.

Inicialmente se empleaba el término “desactivación” para referirse a la actividad basal esperada de ciertas regiones cerebrales en las condiciones del control pasivo frente a las tareas que requieren un propósito activo, ya que los análisis y los resultados se obtenían en base a las condiciones activas. De este modo, las regiones cerebrales ligeramente más activas durante la realización de tareas activas, como, por ejemplo, la lectura, comparada con el control de reposo, se denominarían “activaciones”; mientras que las regiones cerebrales menos activas en estas condiciones de realización de tareas activas con respecto al control de reposo se denominarían “desactivaciones” (Buckner et al., 2008). Inicialmente no había explicación para estas desactivaciones.

Por otro lado, se profundizó en la posibilidad de la contribución de la cognición espontánea al estado de reposo, y muchos otros investigadores empezaron a incluir la condición de reposo como punto de partida en la comparación de las condiciones activas.

En 2003, Greicius et al. propusieron la existencia de una red neuronal por defecto cuyas funciones estaban implicadas en el estado de reposo del cerebro. En sus estudios obtuvieron las mismas fluctuaciones sincronizadas durante el estado de reposo de los sujetos (Greicius et al., 2003), y se pudo mapear todo el “ruido” de la actividad intrínseca de los sistemas cerebrales, originando patrones de actividad que también aparecían durante la anestesia, o el sueño ligero.

Esto llevó a pensar que no se trataba de “ruido”, sino de una parte esencial del funcionamiento del cerebro (Raichle, 2010).

Hay regiones cerebrales que se activan durante la realización de una actividad determinada, pero otras regiones cerebrales no se encuentran tan activas ya que no están relacionadas con la actividad que se está llevando a cabo (Fox et al., 2005), y estas áreas son las que componen la red neuronal por defecto. De este modo, cuanto mayor atención requiera el desarrollo de una tarea específica, mayor será la activación de las regiones cerebrales implicadas en su desarrollo, y menor en las regiones no relacionadas con ella. El cerebro se encuentra activo en todo momento, incluido durante el estado de reposo, y estas áreas activas en este estado, correspondientes a la red neuronal por defecto, disminuyen su actividad durante la realización de una tarea que requiera atención, o la aumentan, en caso de no tener relación con ella (Raichle, 2010); a diferencia de las propuestas originales en las que el estado de reposo se tomaba como control para los experimentos, ya que se creía que, durante este estado, el cerebro se mantenía sin actividad, y cuando se realizaba la tarea que requería atención, la actividad cerebral aumentaba (*Figura 1*).

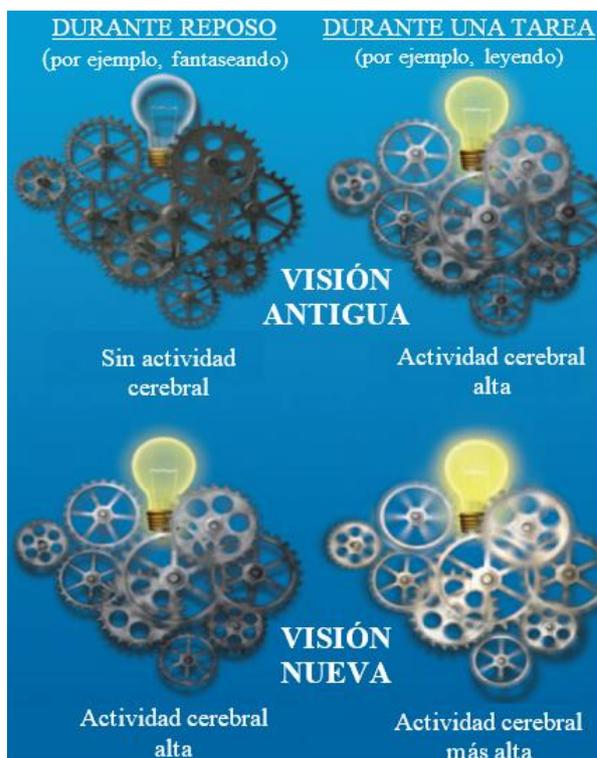


Figura 1. Visión antigua (arriba) y actual (abajo) de la actividad neuronal. Los engranajes representan el cerebro, y la bombilla refleja la actividad cerebral durante el estado de reposo (a la izquierda), y durante la realización de una tarea que requiere atención (a la derecha). En la visión antigua las neuronas no tenían actividad durante el estado de reposo, como ocurre, por ejemplo, al soñar despiertos; mientras que su actividad aumentaba en la realización de una tarea activa, como la lectura. En la visión actual el cerebro mantiene su actividad en todo momento, siendo incrementada cuando se desarrolla una tarea activa que requiera concentración, en la cual se necesita una alta actividad cerebral. Modificada de Raichle, 2010.

La red neuronal por defecto está formada por áreas cerebrales interconectadas activas durante los momentos de reposo (Buckner, 2013), que disminuyen su actividad durante la

realización de una tarea específica que requiera atención para dar paso a la activación de las regiones cerebrales que sí se encuentran relacionadas con su desarrollo (Figura 2).

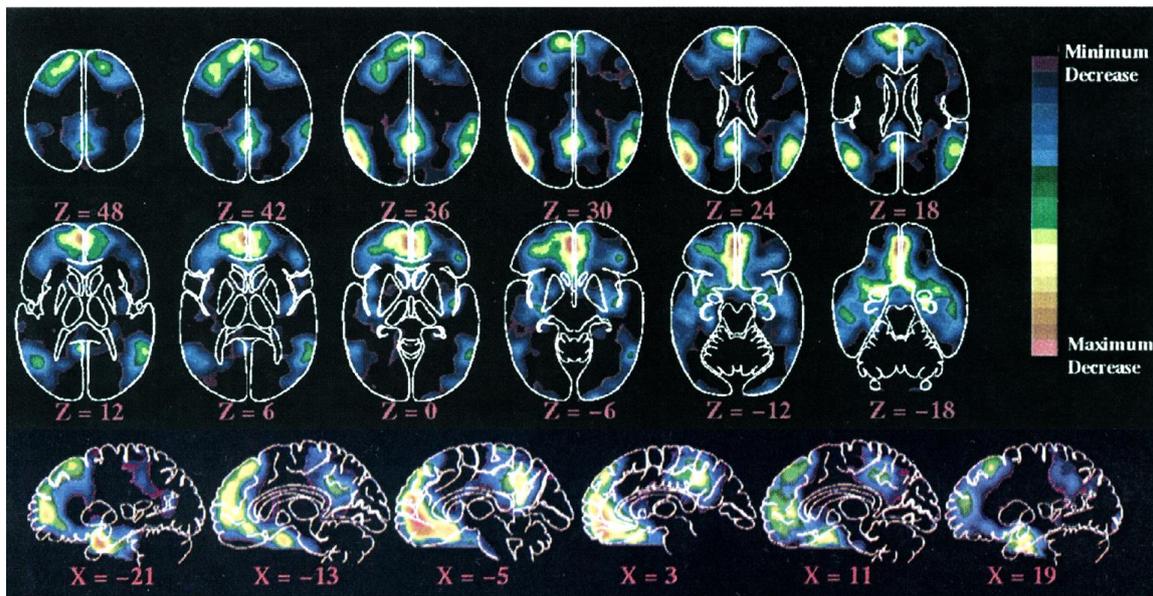


Figura 2. Descenso de la actividad en regiones cerebrales durante tareas cognitivas que requieren atención. Los sujetos fueron sometidos al procesamiento de imágenes visuales durante la realización de la tarea, y también las observaron durante el estado de reposo (como control). En las dos primeras filas, los números representan los milímetros por encima (positivos) o por debajo (negativos) del plano transversal de las comisuras anterior y posterior; y en la tercera fila representan los milímetros hacia la derecha (positivos) o hacia la izquierda (negativos) de la línea media. Se puede apreciar cómo hay regiones que presentan un descenso mínimo (en tonos azules), mientras que en otras el descenso es máximo (tonos marrones). Modificada de Raichle et al., 2001.

2. MORFOLOGÍA DE LA RED NEURONAL POR DEFECTO

En 1990 se descubrió por accidente que ciertas regiones cerebrales disminuían su nivel de actividad mientras los sujetos realizaban una tarea específica (Raichle, 2010). Concretamente, estas regiones forman parte de una sección de la corteza parietal medial, y en experimentos posteriores se añadieron regiones de la corteza prefrontal medial (mPFC), siendo ambas áreas consideradas hoy en día los grandes centros de la red neuronal por defecto (Raichle, 2010).

Históricamente, la red neuronal por defecto se ha descrito como una simple red (Buckner & DiNicola, 2019). Sin embargo, como consecuencia de múltiples estudios posteriores se ha descubierto que no está formada por un sistema cerebral monosináptico, sino por una serie de subsistemas que actúan como redes interconectadas entre sí, y que convergen a su vez en centros. Estos subsistemas tienen un diseño de organización común, y también están presentes

en monos títs y macacos, sobre los que se han realizado diferentes estudios (Buckner & Vincent, 2007). Todos los estudios de neuroimagen convergen en una misma aproximación sobre la anatomía de la red neuronal por defecto, y la estructura intrínseca de esta comprende centros que interaccionan entre ellos, además de subsistemas (Buckner et al., 2008; *Figura 3*).

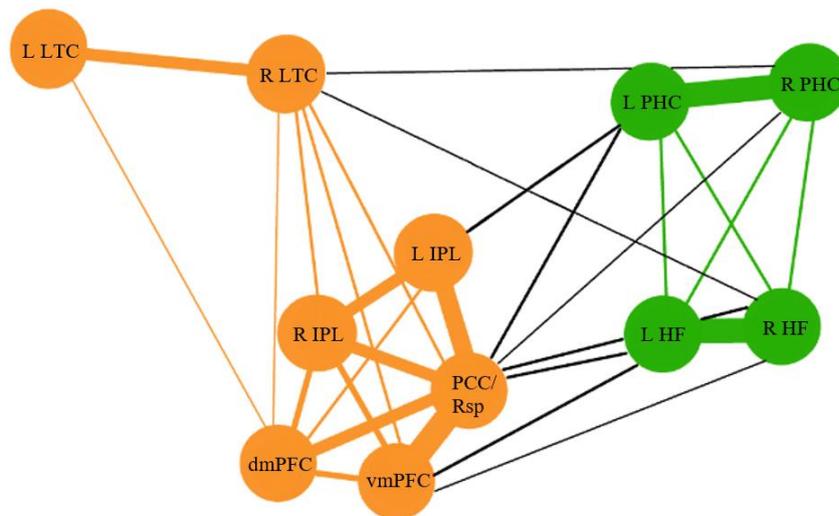
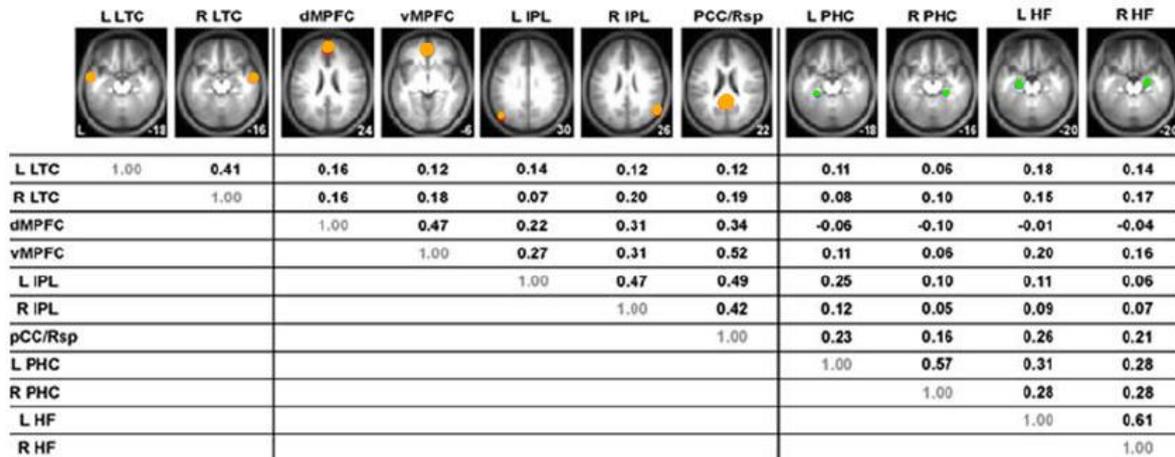


Figura 3. Arriba: Correlación funcional de las distintas regiones de la red neuronal por defecto. En la tabla se muestra la fortaleza de la correlación de cada región con respecto a otras. Estos valores se obtuvieron siguiendo los procedimientos utilizados en Vincent et al. (2006). Tomada de Buckner et al., 2008. *Abajo: Representación gráfica de las regiones de la red neuronal por defecto con líneas que reflejan la fuerza de la correlación.* El grosor de las líneas representa la intensidad de la relación entre las áreas. Cada color refleja un núcleo. En naranja se muestra el núcleo formado por las regiones L y R LTC, L y R IPL, dmPFC, vmPFC y PCC/Rsp. En verde se observa el subsistema del lóbulo temporal medial que incluye la L y R HF, y la L y R PHC. Abreviaturas indicadas en el apartado de Glosario de abreviaturas de términos. Elaboración propia a partir de los datos proporcionados por Buckner et al., 2008.

Las áreas que componen esta red neuronal son la corteza cingulada posterior/retroesplénica (PCC/Rsp), la corteza prefrontal medial (mPFC) tanto ventral (vmPFC) como dorsal (dmPFC),

la corteza temporal lateral (LTC) y el lóbulo parietal inferior (IPL) (Mohan et al., 2016). También se incluye la formación hipocampal (HF+) (Buckner et al., 2008).

Greicius et al. (2003) utilizaron un análisis de conectividad funcional para mapear las regiones que forman la red neuronal por defecto basándose en las correlaciones funcionales intrínsecas. Los resultados permitieron valorar los puntos de interacción de las regiones cerebrales dentro de esta red que en cierto modo son independientes de la desactivación inducida. Se pudo observar que también se incluye el hipocampo y áreas adyacentes del lóbulo temporal medial (Greicius et al., 2004).

Posteriormente se hicieron tres aproximaciones y la convergencia de regiones en ellas permitió definir las regiones implicadas en formar la red neuronal por defecto: corteza de asociación (vmPFC, dmPFC, PCC/Rsp e IPL) y corteza motora y sensorial (Buckner et al., 2008; *Figura 4*).

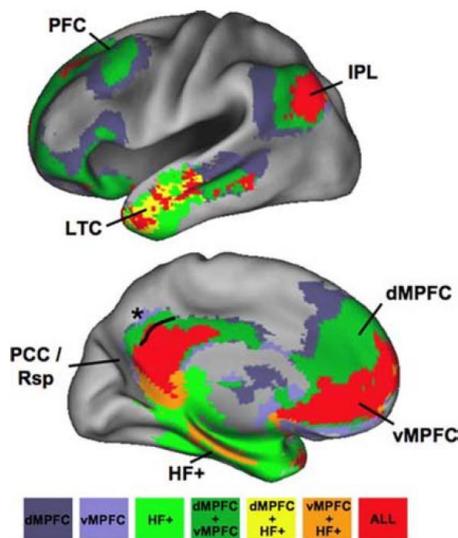


Figura 4. Mapeo de los centros y subsistemas de la red neuronal por defecto mediante análisis de conectividad funcional. En la imagen pueden observarse tres regiones separadas, dmPFC, vmPFC y HF+, y la superposición de las correlaciones funcionales existentes entre ellas. Se pueden analizar tres observaciones: 1) este mapa es similar al estimado en los estudios sobre la red neuronal por defecto utilizando PET; PCC/Rsp, IPL y vmPFC son centros de esta red (el resto de las regiones se relacionan con ellas); 2); dmPFC y HF+ están muy relacionadas con los centros, pero no se relacionan entre ellas por lo que forman parte de subsistemas; y 3) según el estudio, el área 7m del precúneo (representado con el asterisco) no se considera como parte de la red neuronal por defecto. Tomada de Buckner et al., 2008.

Diversas regiones de la red neuronal por defecto se encuentran funcionalmente correlacionadas con la formación hipocampal (HF+), lo cual refuerza la idea de que el lóbulo temporal medial también forma parte de esta red, aunque la relación de esta formación con las otras regiones, como la corteza prefrontal o la corteza cingulada posterior, no es tan fuerte (Buckner et al., 2008).

Un estudio reciente de Ellamil et al. (2016) muestra que el hipocampo se activa pronto durante la generación espontánea de pensamientos cuando estamos divagando mentalmente (Karapanagiotidis et al., 2017), que se estima que ocupa el 25-50% del tiempo que pasamos

despiertos en nuestra vida (Kucyi, 2018). Hay regiones del hipocampo más activas en estos casos, en los que, por ejemplo, estamos recuperando recuerdos, junto a regiones de la red neuronal por defecto, de lo que están cuando no nos encontramos en esta situación (Huijbers et al., 2011).

La corteza cingulada posterior y la corteza retrosplenial se agrupan dentro de una región que incluye varias áreas, entre las cuales se encuentra el área 7m del precúneo. A pesar de ser considerado como parte de la red neuronal por defecto por algunos investigadores, realmente es difícil entender cuál es su relación con ella, por lo que hay autores que defienden que esta área no es un elemento central de esta (Buckner et al., 2008). El otro gran centro de la red neuronal por defecto es la corteza prefrontal medial.

Se distinguen por tanto tres regiones separadas: la formación hipocampal (HF+), que incluye una porción de la corteza parahipocampal; la corteza prefrontal dorsomedial (dmPFC); y la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC). Los centros son la corteza cingulada posterior y retrosplenial (PCC/Rsp), la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) y el lóbulo parietal inferior (IPL).

2.1. Subsistemas de la red neuronal por defecto

Según Andrews-Hanna et al. (2014) y Raichle (2015), los subsistemas en los que se divide la red neuronal por defecto son (*Figura 5*):

- Subsistema central, formado por los núcleos centrales que procesan la información relacionada con nosotros mismos. En él se encuentra la corteza prefrontal medial (mPFC) y corteza cingulada posterior (PCC).
- Subsistema de la corteza prefrontal dorsomedial: formado por la corteza prefrontal dorsomedial (dmPFC), relacionada con la atención sobre el mundo exterior; y la corteza temporal lateral (LTC), implicada en la toma de decisiones morales.
- Subsistema de la corteza prefrontal ventromedial: formado por la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC), relacionada con el estado mental interno; el lóbulo parietal inferior (IPL); la corteza retrosplenial (Rsp); y la formación hipocampal (HF+).

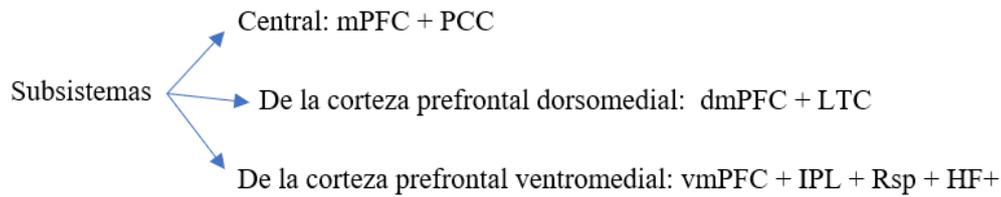


Figura 5. Esquema sobre los subsistemas que forman la red neuronal por defecto. Abreviaturas indicadas en el texto (apartado 2.1). Elaboración propia.

3. COGNICIÓN ESPONTÁNEA

La actividad mental interna es importante para anticipar y planear los eventos futuros (Buckner et al., 2008; Morin & Racy, 2021). La red neuronal por defecto prepara al cerebro para la actividad consciente, por lo que su estudio es esencial para conocer la naturaleza de la experiencia consciente (Raichle, 2010).

La importancia científica de la cognición espontánea comenzó con los estudios sobre el ensueño o la ilusión realizados por Singer en 1974. ¿Es la red neuronal por defecto el sistema cerebral central asociado a ella? La cognición espontánea es adaptativa, es la capacidad que presentamos de generar nuevos pensamientos e ideas a través de una asociación consciente o inconsciente. Los pensamientos independientes de estímulo incluyen los pensamientos que no se encuentran relacionados con la tarea a realizar, así como aquellos de naturaleza introspectiva (Buckner et al., 2008).

Los pensamientos independientes de estímulo ocurren de forma generalizada durante los momentos de reposo y mientras se realizan tareas simultáneas (Buckner et al., 2008). Los estudios de Mason et al. (2007), concluyen que hay una fuerte correlación entre la actividad regional de la red neuronal por defecto y las tendencias de ensoñación de los sujetos de estudio.

Se pudo comprobar que esta red se encontraba más activa en los individuos que reconocieron ser ensoñadores (solían absortarse con frecuencia en pensamientos no relacionados con el evento que trataban), lo cual sugirió el papel funcional de la red neuronal por defecto en la cognición espontánea (Mason et al., 2007). Se demuestra así que la generación de pensamientos independientes de estímulo está relacionada con la actividad de la red neuronal por defecto, ya que estos pensamientos aumentan cuando la actividad de esta red es elevada, es decir, cuando la tarea externa no requiere atención por no estar relacionada, y disminuyen cuando la actividad de esta es baja al exigir una mayor atención (Buckner et al., 2008).

Cuando una tarea externa es llevada a cabo, no concentrarse mentalmente podría llevar a producir errores o reducir el rendimiento de la tarea que hay que realizar. Los lapsus momentáneos en la atención externa fueron estudiados por Weissman et al. (2006), mientras se realizaba una tarea que demandaba percepción. Estos lapsus que se producían en la atención se reflejaban como una reducción de la velocidad de la respuesta. Justo antes de que ocurriera el lapsus, la actividad de las regiones asociadas al control de la atención se veía reducida, como en la corteza prefrontal y en la corteza cingulada posterior. Sin embargo, durante el lapsus, la actividad de la red neuronal por defecto aumentaba en PCC/Rsp (Weissman et al., 2006). Estos resultados sugerían que estos lapsus de atención tienen como función dirigir la atención del mundo exterior a la actividad mental, ya que cuando la red neuronal por defecto está activa, los lapsus de atención externa se producen alterando la realización de la tarea (Buckner et al., 2008).

La actividad creciente y decreciente de las regiones de la red neuronal por defecto, como PCC/Rsp y mPFC, durante el estado de reposo en un individuo despierto se muestran en la *Figura 6*, detectada por fMRI durante 5 minutos. Las fluctuaciones intrínsecas de la actividad espontánea de la red neuronal por defecto se relacionan estrechamente entre las dos regiones (Fox et al., 2005).

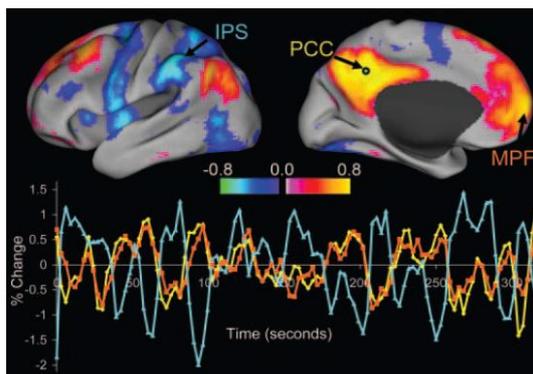


Figura 6. Correlaciones intrínsecas entre PCC y otras regiones cerebrales durante el estado de reposo. PCC: corteza cingulada posterior; MPF: corteza prefrontal medial; IPS: sulco intraparietal. Se observa que PCC (en amarillo) está correlacionada positivamente con MPF (en naranja), y negativamente con IPS (en azul). Tomada de Fox et al., 2005.

La actividad espontánea existe simultáneamente en numerosos sistemas cerebrales, incluyendo los sistemas sensorial y motor. Además, la actividad espontánea sigue mientras estamos bajo anestesia (Vincent et al., 2007) y cuando dormimos (Horovitz et al., 2008). La actividad espontánea está asociada con fluctuaciones de menor frecuencia de lo que se esperaría para eventos cognitivos, y teniendo en cuenta que la actividad de la red neuronal por defecto está asociada con varias formas de pensamiento, este fenómeno de fluctuaciones intrínsecas de baja frecuencia se relacionaría con los pensamientos espontáneos (Vincent et al., 2007).

4. FUNCIONES DE LA RED NEURONAL POR DEFECTO

La red neuronal por defecto tiene una función crítica en la planificación de acciones futuras. Su principal papel es organizar la actividad neuronal, y aunque hoy en día sigue en estudio, se conoce su implicación sobre cómo el cerebro organiza la memoria y se prepara para eventos futuros (Raichle, 2010). Se le considera una red “por defecto” porque es esencial para integrar la información externa e interna, algo que hacemos de forma continua y natural por defecto (Yeshurun et al., 2021). Está fuertemente implicada en la divagación mental (Mittner et al., 2016), y su papel es crucial para los procesos cognitivos que necesitan un alto nivel social y para la respuesta empática (Oliveira-Silva et al., 2023).

Existen dos posibilidades acerca de las funciones que esta red neuronal desempeña. La primera se conoce como “Hipótesis de la actividad mental interna”, en la que la red neuronal por defecto se activa como consecuencia de experiencias personales del pasado (paradigmas de simulación mental), como ocurre cuando recordamos eventos, o bien pensamos en el futuro, o creamos diferentes escenarios del presente, y permite así la existencia de una actividad mental interna independiente del mundo externo, por lo que desempeña un papel fundamental en crear simulaciones mentales dinámicas (Buckner et al., 2008).

La segunda posibilidad es la “Hipótesis centinela”, en la cual la red neuronal por defecto contribuye a monitorizar el mundo externo cuando la atención está disminuida, y con ello se consigue obtener conocimiento sobre el mismo, pero esta teoría no explica aspectos importantes como la asociación de esta red neuronal con los sistemas de memoria. Cuando la red neuronal por defecto está activa, los sistemas cerebrales que centran la atención en el mundo externo, como los sensoriales, presentan una menor actividad, y viceversa, ya que se trata de una relación opuesta (Buckner et al., 2008). Según esta teoría, las tareas consideradas pasivas (que no requieren de atención) activarían la red neuronal por defecto.

4.1. Paradigmas de simulación mental que activan la red neuronal por defecto (Hipótesis de la actividad mental interna)

Los pensamientos autorreflexivos y las decisiones que tienen un componente social y emocional son fuertes activadores de la mPFC, mientras que los recuerdos activan las conexiones de la red neuronal por defecto con la formación hipocampal (Greicius et al., 2004; Vincent et al., 2007). Los estudios realizados posteriormente corroboraron que necesitamos recurrir a la memoria cuando imaginamos escenarios sociales, o cuando realizamos cualquier

otra construcción mental (Buckner et al., 2008). Estas evidencias surgen de los cuatro paradigmas que activan la red neuronal por defecto, que son los siguientes (*Figura 7*):

- A. Memoria basada en los recuerdos autobiográficos, aquellos creados a partir de las propias experiencias (Maguire, 2001), y de la lectura (Smallwood et al., 2021).
- B. Imaginar escenarios futuros basados en la experiencia emocional (Schacter et al., 2007).
- C. La teoría de la mente, definida como el conocimiento sobre el estado mental de otras personas, importante para anticipar el comportamiento y favorecer las relaciones sociales (Monticelli et al., 2021).
- D. Tomar decisiones morales y evaluar dilemas personales (Moll et al., 2005).

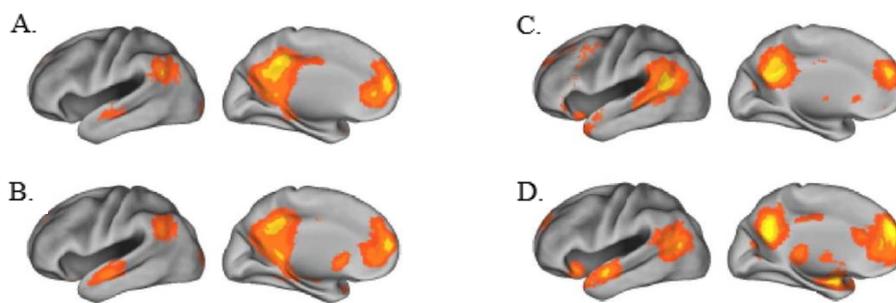


Figura 7. Paradigmas mentales que activan la red neuronal por defecto, según la Hipótesis de la actividad mental interna. La red neuronal por defecto es activada por distintos tipos de situaciones que requieren simulaciones mentales o la creación de escenarios alternativos. La intensidad del color representa el grado de activación de las diferentes regiones (PCC/Rsp, IPL y LTC). A: Memoria autobiográfica, los sujetos recuerdan un evento del pasado. B: Visualización del futuro, los sujetos imaginan un escenario futuro a partir de un objeto dado. C: Teoría de la mente, los sujetos responden preguntas en las que deben ponerse en el lugar de otras personas. D: Toma de decisiones morales, los sujetos tratan un dilema personal que supone tomar una decisión compleja de carácter moral. Modificada de Buckner et al., 2008.

5. DESARROLLO DE LA RED NEURONAL POR DEFECTO DURANTE LA INFANCIA

Los niños no muestran interacciones estructuradas entre las regiones de la red neuronal por defecto, comienza a desarrollarse en ellos cuando tienen 1 o 2 años (Fransson et al., 2007). En los estudios realizados por Fair et al. (2008) se ha podido descubrir que estas regiones comienzan a encontrarse ligeramente conectadas a una edad temprana del desarrollo de los niños, entre los 7 y los 9 años. Se realizaron mapas de conectividad con la técnica de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI), y el principal descubrimiento fue que la estructura de esta red neuronal difiere significativamente entre adultos y niños. Concretamente,

las conexiones funcionales entre las regiones de la corteza cingulada posterior y la corteza parietal lateral estaban presentes en adultos y ausentes en niños (Figuras 8 y 9).

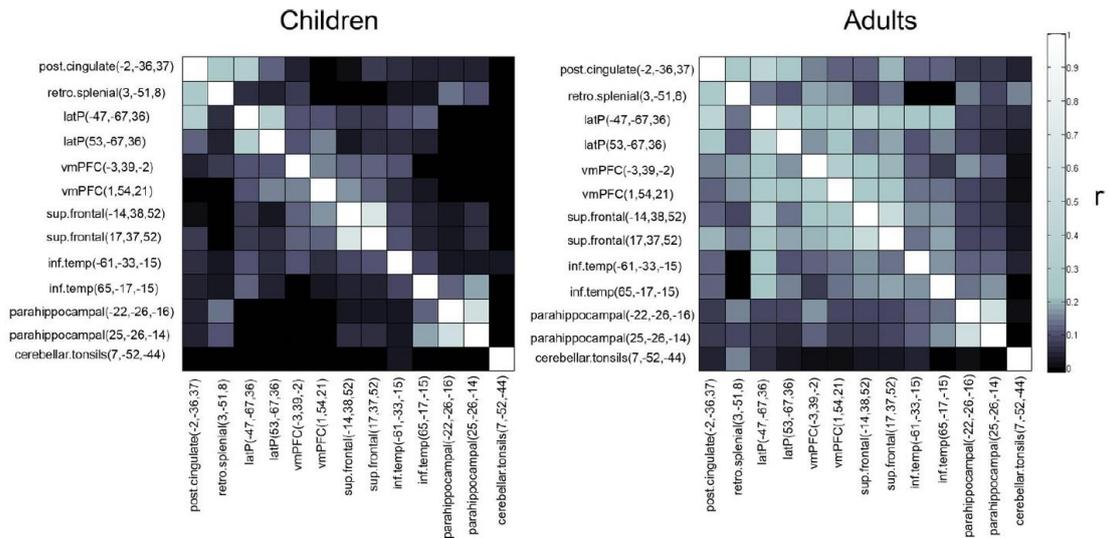


Figura 8. Matrices de correlación que representan la conectividad funcional de la red neuronal por defecto en niños (izquierda) y adultos (derecha). Los cuadros oscuros representan coeficientes de correlación (r) bajos entre las regiones, mientras que los cuadros claros representan correlaciones fuertes entre las regiones. Se puede observar que los adultos tienen mayores coeficientes de correlación entre las regiones de la red neuronal por defecto frente a los niños. Tomada de Fair et al., 2008.

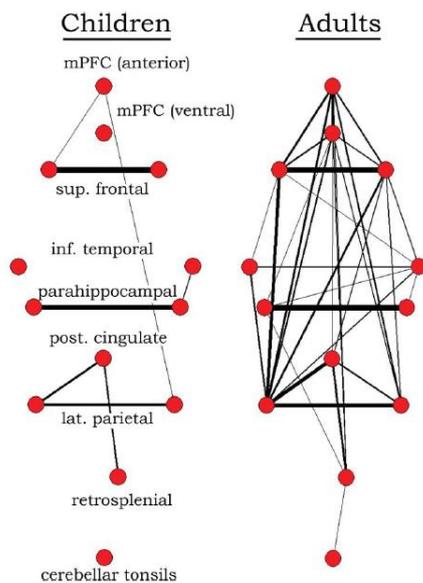


Figura 9. Visualización gráfica de la organización pseudoanatómica de las matrices de correlación de niños (izquierda) y adultos (derecha) de la Figura 8. Las regiones de la red neuronal por defecto se encuentran ligeramente conectadas en niños de 7 a 9 años. Los adultos estudiados (21-31 años) presentaron una alta integración de las regiones de esta red neuronal. En esta gráfica sólo se representan las conexiones con una $r > 0.15$, y el grosor de las líneas refleja de forma proporcional la fortaleza de dichas conexiones entre las regiones mostradas. Modificada de Fair et al., 2008.

Desde relativamente pronto en el desarrollo, los niños son capaces de llevar a cabo diferentes capacidades introspectivas, como la memoria episódica, ponerse en el lugar de otras personas y realizar construcciones mentales, todas ellas atribuidas a funciones de la red neuronal por defecto (Fair et al., 2008).

Por otro lado, se ha podido demostrar el impacto que los factores ambientales (como el nivel socioeconómico familiar) y las experiencias negativas vividas durante la infancia tienen sobre el cerebro, incluyendo cambios en las conexiones que se dan en áreas que son importantes para el funcionamiento de la red neuronal por defecto. Por ejemplo, hay una asociación entre las regiones centrales de esta red neuronal (PCC y mPFC) y la amígdala en niños de entre 6 y 12 meses criados con padres violentos; y también se ha observado que niños que han crecido en una pobreza crónica presentan conexiones de las regiones de esta red reducidas, además de altos niveles de cortisol (Rebello et al., 2018).

6. LA RED NEURONAL POR DEFECTO Y LOS TRASTORNOS MENTALES

Alteraciones en la conectividad funcional de la red neuronal por defecto han sido asociadas con desórdenes neuropsiquiátricos en adultos, como autismo, depresión, desorden de déficit de atención e hiperactividad y esquizofrenia. En niños y adolescentes, los traumas de la infancia, la depresión materna postparto y el estrés crónico a una temprana edad se relacionan con interrupciones en la conectividad funcional de la red neuronal por defecto, dando paso con ello a la aparición de psicopatologías (Son et al., 2023).

6.1. Trastornos del espectro autista y desorden de déficit de atención e hiperactividad

La red neuronal por defecto está implicada en déficits cognitivo-sociales como los trastornos del espectro autista y el desorden de déficit de atención e hiperactividad, entre los que existen evidencias que corroboran el solapamiento genotípico y de sintomatología clínica (Harikumar et al., 2021).

Los desórdenes del espectro autista se caracterizan por presentar déficits en los procesos de interacción social y de comunicación (Assaf et al., 2020), así como comportamientos limitados y repetitivos. Los síntomas afectan al 1-3% de la población mundial (Curtin et al., 2023), y aparecen pronto en la infancia (Buckner et al., 2008).

Los primeros estudios detectaron patrones de conectividad funcional y estructural anormales en la red neuronal por defecto asociados con la disfunción social en pacientes con trastornos del espectro autista (Padmanabhan et al., 2017), pero cómo esta alteración en las

conexiones neuronales entre regiones de esta red afecta al comportamiento social de este desorden sigue siendo hoy en día objeto de estudio (Cong et al., 2023).

Los estudios realizados por Cong et al. (2023) indican que las regiones del núcleo de la red neuronal por defecto (PCC y mPFC) ejercen una menor influencia sobre los otros subsistemas debido a una reducción del volumen de estas, y de la conectividad entre las áreas, lo cual lleva a la ausencia de la concepción del pensamiento de otros individuos (Buckner et al., 2008). Sin embargo, otras regiones de esta red presentan una mayor conexión (Harikumar et al., 2021), como la amígdala, la cual aumenta su volumen en niños que padecen estos trastornos, por lo que la cognición social y la regulación del crecimiento del cerebro están alteradas. Por otro lado, algunas regiones de la red neuronal por defecto muestran un aumento relativo en el volumen de la materia gris en pacientes comparado con sujetos control (Buckner et al., 2008).

El análisis correlacional llevado a cabo por Kennedy et al. (2006) mediante fMRI demuestra que los individuos que padecen el trastorno del espectro autista presentan menos desactivación inducida que los individuos control (sin este trastorno). Mientras que los sujetos control mostraban un patrón de actividad de la red neuronal por defecto, principalmente de la vmPFC, durante la realización de una tarea pasiva, se observó que dicho patrón estaba ausente en los sujetos con este trastorno. Sin embargo, en la realización de tests activos, en los que los sujetos llevaban a cabo una tarea activa, el resultado obtenido era el opuesto, los pacientes con trastorno del espectro autista mostraban una actividad de la red neuronal por defecto superior a la presentada por los individuos control.

Este descubrimiento lleva a la conclusión de una posible disfunción en el control de los sistemas que regulan el funcionamiento de la red neuronal por defecto en las personas que padecen este trastorno neurológico, resultando en un funcionamiento inverso con respecto a personas que no lo padecen (Buckner et al., 2008).

En pacientes con desorden de déficit de atención e hiperactividad, aumenta la conectividad de esta red, y esto refleja las anomalías que existen en el control de las funciones asociado a estas regiones (Broyd et al., 2009).

6.2. Esquizofrenia y desorden bipolar

La esquizofrenia es una enfermedad mental en la que la percepción de la realidad se encuentra alterada. Se caracteriza por presentar síntomas positivos, como alucinaciones,

delirios, desorganización, confusión de pensamiento, etc. (Buckner et al., 2008); y síntomas negativos, relacionados con el estado de ánimo y social, la atención, la memoria autobiográfica, y la motivación, entre otros (Martin-Subero et al., 2021).

El desorden bipolar es una enfermedad mental compleja caracterizada por fuertes fluctuaciones del estado de ánimo, con fases alternantes de manía (incluyendo un elevado estado de humor anormal) y de depresión severa (incluyendo la falta de interés en la realización de cualquier tarea). Las personas que lo padecen experimentan distintos grados de disfunciones neurocognitivas que afectan a varios dominios como la memoria de trabajo, la atención y la función social (Zovetti et al., 2020).

Los estudios de neuroimagen de pensamientos independientes de estímulos realizados por Palaniyappan & Liddle (2012) revelan alteraciones de la red neuronal por defecto, así como de la corteza cingulada anterior (ACC) y la corteza insular o ínsula en personas con esquizofrenia. Déficits en la ínsula se relacionan con la expresión de desórdenes psicóticos como la esquizofrenia y el desorden bipolar. En estas personas, la red neuronal por defecto manifiesta una pobre desactivación cuando se llevan a cabo tareas activas, y la conexión funcional entre la ínsula y la ACC se encuentra interrumpida. Se piensa que la regulación desparejada de desactivación de la red neuronal por defecto procede de la disfunción insular, y se relaciona con perturbaciones en la atención, incluyendo la desviación de la atención características de sujetos esquizofrénicos.

Se cree que los síntomas de esta enfermedad pueden ser una consecuencia de la interrupción en el control de la red neuronal por defecto, la cual queda sobreactivada, o inapropiadamente activa (Nour et al., 2023). En personas sanas los límites entre las percepciones de los escenarios que imaginamos y aquellos que proceden del mundo externo son fuertes, y están claramente definidos, así como los límites que separan lo propio de lo correspondiente a otras personas. Sin embargo, en individuos con esquizofrenia todos estos límites se encuentran difusos (Buckner et al., 2008).

Los análisis de fMRI realizados por Garrity et al. (2007) demostraron diferencias en la actividad dinámica de subregiones específicas, y los síntomas positivos de la esquizofrenia se relacionaron con un aumento de la actividad de la red neuronal por defecto durante pruebas pasivas, incluyendo la mPFC y PCC/Rsp. Harrison et al. (2007) llegaron a la misma conclusión tras realizar estudios similares. Zhou et al. (2007) descubrieron que las regiones que forman la

red neuronal por defecto están funcionalmente correlacionadas entre ellas en un mayor grado entre pacientes con esquizofrenia, con respecto a sujetos control, y un aumento de la sensibilidad al ambiente externo y a los pensamientos propios o introspectivos (Broyd et al., 2009).

A día de hoy se han realizado algunos estudios en los que se utiliza el papel mediador que tiene la red neuronal por defecto como un biomarcador del tratamiento aplicado a pacientes con esquizofrenia, el cual aumenta la posibilidad de que cambios en la conectividad o en la activación de esta red puedan utilizarse como medidores alternativos del desarrollo de los agentes antipsicóticos, pero cómo la red neuronal responde a la medicación antipsicótica aún no ha sido analizada del todo, y muchas cuestiones no están claras (Hu et al., 2017).

Se puede concluir que las personas que padecen esquizofrenia muestran una red neuronal por defecto más activa de lo que se observa en personas sanas, y es congruente con lo esperado en cuanto a la interrupción entre la realidad y la imaginación que dichas personas presentan (Buckner et al., 2008).

6.3. Desorden de depresión mayor y ansiedad

La depresión afecta a aproximadamente un 10% de la población mundial (Whithfield-Gabrieli & Ford, 2012). Los síntomas de esta enfermedad mental incluyen tristeza, sentimiento de desesperanza o de desprecio, problemas en el sueño, cambios en el apetito, dificultades en la concentración, irritabilidad, cansancio, pensamientos suicidas (Whithfield-Gabrieli & Ford, 2012). Hoy en día es una lacra mundial que presenta limitaciones con respecto al éxito de los tratamientos farmacológicos y psicológicos tradicionales (Bernard et al., 2021).

Los programas de prevención de la depresión que han resultado ser más efectivos hasta la fecha han sido los relacionados con el comportamiento cognitivo. En ellos se enseñan diferentes estrategias cognitivas como identificar y hacer frente a pensamientos negativos, técnicas para la resolución de problemas sociales y para la toma de decisiones, entre otras (Horowitz et al., 2007).

En los estudios llevados a cabo por Greicius et al. (2007) se sugirió que el aumento de la conectividad entre las regiones relacionadas con emociones afectivas puede que afecte negativamente a la conectividad en las regiones asociadas con el procesamiento cognitivo, como ocurre con la corteza cingulada anterior.

Rzepa & McCabe (2018) y Vilgis et al. (2018) concluyen que el descenso de la conexión entre la dmPFC y el precúneo se relacionan con la depresión severa. De este modo, el subsistema dmPFC debe contener regiones esenciales que regulan los síntomas depresivos (Gusnard et al., 2001). Zhou et al. (2021) propone en sus estudios que la inhibición del subsistema dmPFC (mediante una simulación magnética transcraneal) debe reducir en los pacientes los procesos cognitivos implicados en el estado mental interno de sí mismos y de otros.

En experimentos realizados sobre la conectividad de la red neuronal por defecto durante la realización de tareas de procesamiento emocional no se detectaron diferencias en la desactivación de esta en personas con ansiedad, comparado con el grupo de personas control (Horowitz et al., 2007). En ellos se alternaron palabras emocionalmente neutras con momentos de reposo. Por el contrario, cuando alternaban palabras amenazantes con otras emocionalmente neutras, se observó una reducción de la desactivación de la mPFC en los pacientes con ansiedad, con respecto al aumento de la desactivación de la PCC en los individuos control.

Estos resultados pueden demostrar un aumento en los niveles de ansiedad en los pacientes con respecto a los individuos control, así como un aumento del procesamiento de la memoria de palabras amenazantes en estos pacientes (Horowitz et al., 2007).

7. LA RED NEURONAL POR DEFECTO Y LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

7.1. Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad multifactorial en la que degeneran células nerviosas, inicialmente en el hipocampo y en la corteza entorrinal, pero conforme avanza la enfermedad, otras partes del cerebro comienzan también a neurodegenerar. Es la principal causa de demencia, caracterizada por una alteración en los procesos cognitivos y una pérdida progresiva de memoria (que afecta sobre todo a la memoria a corto plazo), que con el tiempo lleva a un alto grado de dependencia en las actividades cotidianas. Diversos factores de riesgo pueden favorecer su aparición, como las enfermedades vasculares, la herencia genética, la edad (principal factor de riesgo), infecciones, o factores ambientales (Breijyeh & Karaman, 2020). Hoy en día existen varias hipótesis que explican el posible origen de este desorden. Las principales son la colinérgica y la amiloide, siendo esta última hipótesis la más aceptada (Vergara & Behrens, 2013).

En los últimos años se han realizado estudios que comparan la desactivación de la red neuronal por defecto entre jóvenes, adultos sanos y pacientes con Alzheimer. Lustig et al. (2003) descubrieron que existían diferencias entre los patrones de desactivación de la mPFC y la PCC en estos tres grupos de edad mientras realizaban una tarea de clasificación semántica. También descubrieron que la desactivación de la mPFC era menor en los pacientes con Alzheimer y en los adultos sanos con respecto a los más jóvenes. Por otro lado, mientras que la PCC se desactivaba en los jóvenes, en los adultos sanos se mostraba un pequeño aumento en su activación, y en los pacientes con Alzheimer esta activación era mucho mayor (Figura 10).

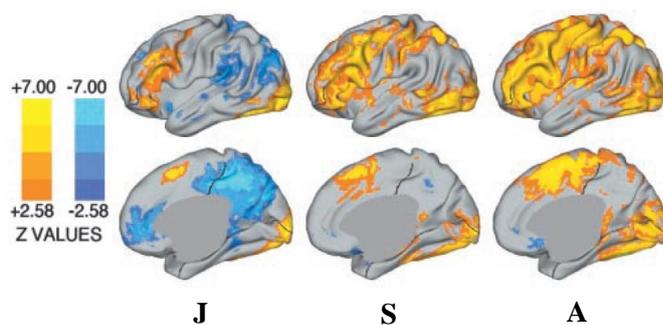


Figura 10. Mapa estadístico de tres grupos de individuos: jóvenes (J), adultos sanos (S) y adultos con Alzheimer (A). Para cada grupo, se representa arriba la superficie cortical lateral izquierda, y abajo la medial derecha. Las zonas coloreadas indican las áreas de mayor significancia estadística, viéndose las regiones que muestran activaciones de color amarillo, y las desactivaciones en azul. Modificada de Lustig et al., 2003.

Estos datos sugerían que los cambios en la desactivación de esta red neuronal relacionados con la edad se hacen cada vez más acentuados conforme avanza la demencia. Una posibilidad es que la actividad alterada de la PCC en pacientes con Alzheimer refleja la desconexión con estructuras de la corteza temporal medial y lateral (Beason-Held, 2011), las regiones primeras y más afectadas en esta enfermedad (Lustig et al., 2003).

Hoy en día se mantiene la hipótesis que defiende que la red neuronal por defecto presenta anomalías en pacientes que tienen un elevado riesgo genético de padecer Alzheimer (Persson et al., 2008), ya que la disminución de las conexiones entre las regiones de esta red se ha observado en pacientes con una detección leve o preclínica de Alzheimer (Simic et al., 2014).

Además de haberse demostrado que los cambios producidos en la conectividad de la red neuronal por defecto se asocian con disminuciones en el volumen de la materia gris (Simic et al., 2014), también se ha comprobado que las estructuras de esta red son vulnerables a la atrofia (Hafkemeijer et al., 2012) y a la deposición de proteínas amiloides (Corriveau-Lecavalier et al., 2023), y muestran una reducción del metabolismo de la glucosa (Buckner et al., 2005).

7.2. Parkinson

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con síntomas motores y no motores (Franciotti et al., 2019), que se caracteriza por interrupciones en los movimientos como bradicinesia (lentitud en los movimientos), temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural, y que incluye un declive cognitivo (Chen et al., 2022), así como en la memoria (Engels et al., 2018).

Los últimos avances en estudios realizados con fMRI han proporcionado un método no invasivo para la caracterización de los cambios en regiones específicas del cerebro en pacientes con Parkinson, incluyendo los ganglios basales, el hipocampo y el giro cingulado, entre otras (Wang et al., 2021).

Numerosos estudios recientes, como los realizados por Chen et al. (2022) han encontrado interrupciones en la conectividad funcional de la red neuronal por defecto en estos pacientes tras analizar fMRI realizada en estado de reposo, por lo que podría estar relacionado con el declive cognitivo que estas personas experimentan.

Las personas con Parkinson tienen una mayor activación de la red neuronal por defecto en la región de la vmPFC (Ooi et al., 2019). La asociación entre la cognición y la conectividad funcional dinámica ha sido también investigada en pacientes con epilepsia, en los que ésta es menor entre la PCC y el resto de las regiones cerebrales, y se ha relacionado con alteraciones en el funcionamiento de la memoria verbal, lo cual sugiere que algo similar puede ocurrir en las personas con Parkinson (Engels et al., 2018), y también puede estar relacionado con la deterioración cognitiva que sufren las personas con alto riesgo de padecer Alzheimer (Jones et al., 2012).

Los estudios realizados por Fathy et al. (2020) muestran que la corteza insular anterior está implicada en la disfunción cognitiva relacionada en el Parkinson debido a la desestabilidad que presenta la red neuronal por defecto como consecuencia de la pérdida de conectividad con la ACC.

Sin embargo, hoy en día la relación entre las disfunciones de esta red neuronal y la gran diversidad clínica de síntomas cognitivos que presentan los pacientes con Parkinson sigue sin resolverse.

7.3. Epilepsia

La epilepsia es un desorden neurológico que afecta a más de 65 millones de personas en el mundo (Li et al., 2022), y se caracteriza por convulsiones espontáneas y recurrentes que se producen como consecuencia de una excesiva sincronización de la actividad de numerosas neuronas. Según el origen de las descargas epilápticas, la epilepsia se divide en muchos tipos diferentes, siendo la epilepsia generalizada y la epilepsia del lóbulo temporal las más relacionadas con la red neuronal por defecto (Jiang et al., 2022), ya que las personas que las padecen manifiestan una mayor disfunción cognitiva. Mediante estudios de fMRI se ha evidenciado la desactivación de la PCC y de los lóbulos parietales derecho e izquierdo durante las descargas epilápticas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Broyd et al., 2009).

El diagnóstico temprano de la epilepsia es esencial para mejorar la vida de los pacientes, ya que las convulsiones pueden tener graves implicaciones. Las continuas repeticiones de las convulsiones en los pacientes epilépticos hacen que, a lo largo del tiempo, el daño cerebral se vaya acumulando. Este daño se puede demostrar mediante análisis de conectividad funcional (Jiang et al., 2022).

Las alteraciones que se dan en la actividad cerebral de la red neuronal por defecto en pacientes epilépticos se encuentran sobre todo en la corteza prefrontal, las regiones cerebrales posteriores y la corteza parietal lateral (Li et al., 2022).

En estos pacientes se han detectado evidencias de una activación disfuncional de la red neuronal por defecto mientras se hallaban en estado de reposo (Gao et al., 2021), pero esta red neuronal no sólo se relaciona con las descargas epilápticas que estos pacientes sufren, también se han encontrado disfunciones cognitivas, como en el control ejecutivo (Jiang et al., 2022).

En niños con epilepsia, las conexiones funcionales de esta red disminuyen de forma significativa, mientras que las conexiones con otras redes aumentaban (Li et al., 2022). Las manifestaciones clínicas que estos niños muestran son una repentina interrupción de la consciencia y de la actividad autónoma, además del arresto del lenguaje. En torno a un 60% de los niños que padecen epilepsia sufren graves desórdenes neuropsiquiátricos, incluyendo disfunciones en la atención, la cognición, la memoria y el estado de ánimo (Wang et al., 2023).

Utilizando una técnica de aproximación estadística basada en la creación de una red (NBS), Li et al. (2022) analizaron y compararon las conexiones estructurales y funcionales de la red

neuronal por defecto y de esta con otras redes en el cerebro de niños sanos y epilépticos. Detectaron 11 nodos y 10 conexiones funcionales disminuidas en niños epilépticos y un aumento de las conexiones con otras redes con respecto al control (niños con un desarrollo normal, sin epilepsia), representado por 5 nodos y 3 conexiones (Figura 11). De esta forma, hay una disminución de las conexiones funcionales de la red neuronal por defecto en los niños con epilepsia (Figura 11, líneas azules), mientras que hay un aumento de conexiones con otras redes (Figura 11, líneas naranjas) comparado con los niños control.

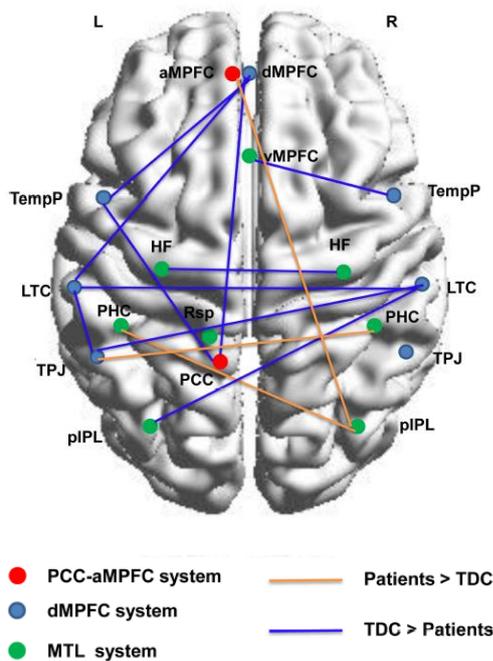


Figura 11. Representación de las conexiones entre las regiones de la red neuronal por defecto en niños sin epilepsia y los cambios que ocurren en ella en niños que la padecen. Las líneas de color naranja indican los valores de las conexiones funcionales que aumentan su intensidad en el grupo de niños con epilepsia (Patients) con respecto al grupo control (TDC, *typical developing children*). Las líneas de color azul reflejan los valores de las conexiones que están disminuidas en el grupo con epilepsia (Patients) con respecto al grupo de niños sanos (TDC). Los puntos de color rojo indican las regiones del sistema PCC-mPFC, los puntos azules se corresponden al sistema dMPFC, y los verdes son el sistema MTL (lóbulo temporal medial). L: hemisferio izquierdo, R: hemisferio derecho, Abreviaturas indicadas en el apartado de Glosario de abreviaturas de términos. Tomada de Li et al., 2022.

8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Desde su descubrimiento hasta los últimos años ha surgido un creciente interés científico en el estado de reposo del cerebro y en la red neuronal por defecto como un aspecto fundamental de nuestra naturaleza, interés que se ha extendido a la identificación de patrones de su actividad en personas con desórdenes mentales o enfermedades neurodegenerativas.

La red neuronal por defecto se caracteriza por la desactivación de sus principales regiones durante la realización de tareas que requieren una demanda activa cognitiva, analizada mediante estudios de PET y fMRI. Sin embargo, hay regiones de esta red que se mantienen activas mientras se lleva a cabo una acción pasiva que no requiera concentración, lo cual sugiere que desempeña un papel mucho más complejo y dinámico en la cognición, como en la memoria

autobiográfica, en el pensamiento prospectivo, en la comprensión de intenciones y en la toma de decisiones de otras personas.

Gracias a la investigación científica sobre la red neuronal por defecto, disfunciones de esta red se han relacionado con patologías. El estudio de la organización y de las anomalías entre las conexiones y las distintas regiones del cerebro permite establecer diferencias entre los individuos, así como asociarlo con enfermedades neurodegenerativas o desórdenes mentales, especialmente los relacionados con el estado de ánimo, como ocurre con la ansiedad y con más del 75% de los desórdenes psiquiátricos detectados antes de los 24 años.

El descubrimiento de la plasticidad funcional de esta red neuronal y el hecho de que puede ser modificada por la experiencia nos ofrece la futura posibilidad de investigar cómo estos cambios en la red neuronal por defecto se corresponden con la aparición de los primeros síntomas de estas enfermedades, y poder diseñar tratamientos que sean efectivos para ayudar a personas que padecen las patologías neurológicas comentadas en este trabajo.

9. BIBLIOGRAFÍA

Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J. & Spreng, R. N., 2014. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), pp. 29-52.

Assaf, M. et al., 2020. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, 53(1), pp. 247-256.

Beason-Held, L. L., 2011. Dementia and the default mode. *Current Alzheimer Research*, 8(4), pp. 361-365.

Bernard, B. J. et al., 2021. Default mode network activity in depression subtypes. *Reviews in the Neurosciences*, 32(6), pp. 597-613.

Breijyeh, Z. & Karaman, R., 2020. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 25(24): 5789.

Broyd, S. J. et al., 2009. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(3), pp. 279-296.

Buckner, R. L., 2013. The brain's default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(3), pp. 351-358.

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. & Schacter, D. L., 2008. The brain's default network. Anatomy, function, and relevance to disease. *New York Academy of Sciences*, 1124, pp. 1-38.

Buckner, R. L. & DiNicola, L. M., 2019. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nature Reviews Neuroscience*, 20, pp. 593-608.

Buckner, R. L. et al., 2005. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(34), pp. 7709-7717.

Buckner, R. L. & Vincent, J. L., 2007. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *NeuroImage*, 37, pp. 1091-1096.

Chen, L., Huang, T., Ma, D. & Chen, Y.-C., 2022. Altered default mode network functional connectivity in Parkinson's disease: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Frontiers in Neuroscience*, 16: 905121.

Cong, J. et al., 2023. Altered default mode network causal connectivity patterns in autism spectrum disorder revealed by Liang information flow analysis. *Human Brain Mapping*, 44(6), pp. 2279-2293.

Corriveau-Lecavalier, N. et al., 2023. Default mode network failure and neurodegeneration across aging and amnesic and dysexecutive Alzheimer's disease. *Brain Communications*, 5(2): fcad058.

Curtin, P. et al., 2023. Associations between elemental metabolic dynamics and default mode network functional connectivity are altered in autism. *Clinical Medicine*, 12, pp. 1022-1035.

Ellamil, M. et al., 2016. Dynamics of neural recruitment surrounding the spontaneous arising of thoughts in experienced mindfulness practitioners. *NeuroImage*, 136, pp. 186-196.

Engels, G. et al., 2018. Dynamic functional connectivity and symptoms of Parkinson's disease: a resting-state fMRI study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10: 388.

Fair, D. A. et al., 2008. The maturing architecture of the brain's default network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(10), pp. 4028-4032.

Fathy, Y. Y. et al., 2020. Anterior insular network disconnection and cognitive impairment in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 28: 102364.

Fox, M. D. et al., 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), pp. 9673-9678.

Franciotti, R. et al., 2019. Somatic symptoms disorders in Parkinson's disease are related to default mode and salience network dysfunction. *NeuroImage*, 23: 101932.

Fransson, P. et al., 2007. Resting-state networks in the infant brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(39), pp. 15531-15536.

Gao, Y. J. et al., 2021. Abnormalities of the default-mode network homogeneity and executive dysfunction in people with first-episode, treatment-naive left temporal lobe epilepsy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(4), pp. 2039–2049.

Garrity, A. G. et al., 2007. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3), pp. 450-457.

Greicius, M. D. et al., 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological Psychiatry*, 62(5), pp. 429-437.

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*, 100(1), pp. 253-258.

Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L. & Menon, V., 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(13), pp. 4637–4642.

Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L. & Raichle, M. E., 2001. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), pp. 4259–4264.

Hafkemeijer, A., van der Grond, J. & Rombouts, S. A. R. B., 2012. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(3), pp. 431-441.

Harikumar, A. et al., 2021. A review of the default mode network in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Connectivity*, 11(4), pp. 253-263.

Harrison, B. J., Yücel, M., Pujol, J. & Pantelis, C., 2007. Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophrenia Research*, 91(1-3), pp. 82-86.

Horowitz, S. G. et al., 2008. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study. *Human Brain Mapping*, 29(6), pp. 671-682.

Horowitz, J. L. et al., 2007. Prevention of depressive symptoms in adolescents: a randomized trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(5), pp. 693-706.

Huijbers, W., Pennartz, C. M. A., Cabeza, R. & Daselaar, S. M., 2011. The hippocampus is coupled with the default network during memory retrieval but not during memory encoding. *PLoS ONE*, 6(4): e17463.

Hu, M.-L. et al., 2017. A review of the functional and anatomical default mode network in schizophrenia. *Neuroscience Bulletin*, 33(1), pp. 73-84.

Ingvar, D. H., 1979. "Hyperfrontal" distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurologica Scandinavica*, 60(1), pp. 12-25.

Jiang, S. et al., 2022. Voxel-wise functional connectivity of the default mode network in epilepsies: a systematic review and meta-analysis. *Current Neuropharmacology*, 20(1), pp. 254–266.

Jones, D. T. et al., 2012. Non-stationarity in the "resting brain's" modular architecture. *PLoS One*, 7(6): e39731.

Karapanagiotidis, T., Bernhardt, B. C., Jefferies, E. & Smallwood, J., 2017. Tracking thoughts: exploring the neural architecture of mental time travel. *NeuroImage*, 147, pp. 272-281.

Kennedy, D. P., Redcay, E. & Courchesne, E., 2006. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(21), pp. 8275-8280.

Kucyi, A., 2018. Just a thought: how mind-wandering is represented in dynamic. *NeuroImage*, 180, pp. 505-514.

Li, Y., Qin, B., Chen, Q. & Chen, J., 2022. Impaired functional homotopy and topological properties within the default mode network of children with generalized tonic-clonic seizures: a resting-state fMRI study. *Frontiers in Neuroscience*, 16: 833837.

Lustig, C. et al., 2003. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), pp. 14504–14509.

Maguire, E. A., 2001. Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1413), pp. 1441-1451.

Martin-Subero, M. et al., 2021. Autobiographical memory and default mode network function in schizophrenia: an fMRI study. *Psychological Medicine*, 51, pp. 121-128.

Mason, M. F. et al., 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810), pp. 393-395.

Mittner, M., Hawkins, G. E., Boekel, W. & Forstmann, B. U., 2016. A neural model of mind. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(8), pp. 570-578.

Mohan, A. et al., 2016. The significance of the default mode network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(1), pp. 49-57.

Moll, J. et al., 2005. Opinion: the neural basis of human moral cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(10), pp. 799-809.

Monticelli, M. et al., 2021. Where we mentalize: main cortical areas involved in mentalization. *A Review for Neurosurgical Applications*, 12: 712532.

Morin, A. & Racy, F., 2021. Dynamic self-processes. In: *Handbook of Personality Dynamics and Processes*. s.l.:Academic Press, pp. 365–386.

Nour, M. M. et al., 2023. Reduced coupling between offline neural replay events and default mode network activation in schizophrenia. *Brain Communications*, 5(2): fcad056.

Oliveira-Silva, P. et al., 2023. Nodes of the default mode network implicated in the quality of empathic responses: a clinical perspective of the empathic response. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 23(1): 100319.

Ooi, L. Q. R. et al., 2019. Increased activation of default mode network in early Parkinson's with excessive daytime sleepiness. *Frontiers in Neuroscience*, 13: 1334.

Padmanabhan, A., Lynch, C. J., Schaer, M. & Menon, V., 2017. The default mode network in autism. *Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(6), pp. 476-486.

Palaniyappan, L. & Liddle, P. F., 2012. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 37(1), pp. 17-27.

Persson, J. et al., 2008. Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(6), pp. 1679–1687.

Raichle, M. E., 2010. The brain's dark energy. *Scientific American*, 302(3), pp. 44-49.

Raichle, M. E., 2015. The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38, pp. 433-447.

Raichle, M. E. et al., 2001. A default mode of the brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), pp. 676-682.

Raichle, M. E. & Zhang, D., 2010. Disease and the brain's dark energy. *Nature Reviews Neurology*, 6(1), pp. 15-28.

Rebello, K. et al., 2018. Default mode network maturation and environmental adversities during childhood. *Chronic stress*, 2, pp. 1-10.

Rzepa, E. & McCabe, C., 2018. Anhedonia and depression severity dissociated by dmPFC resting-state functional connectivity in adolescents. *Journal of Psychopharmacology*, 32(10), pp. 1067-1074.

Schacter, D. L., Addis, D. R. & Buckner, R. L., 2007. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), pp. 657-661.

Simic, G., Babic, M., Borovecki, F. & Hof, P. R., 2014. Early failure of the default-mode network and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 20(7), pp. 692-698.

Singer, J. L., 1974. Daydreaming and the stream of thought. *American Scientist*, 62(4), pp. 417-425.

- Smallwood, J. et al., 2021. The neural correlates of ongoing conscious thought. *iScience*, 24(3): 102132.
- Son, J. J. et al., 2023. Altered longitudinal trajectory of default mode network connectivity in healthy youth with subclinical depressive and posttraumatic stress symptoms. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 60: 101216.
- Vergara, F. & Behrens, M. I., 2013. Red neural por defecto y enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica de Chile*, 141(3), pp. 375-380.
- Vilgis, V. et al., 2018. Dorsomedial prefrontal activity to sadness predicts later emotion suppression and depression severity in adolescent girls. *Child Development*, 89(3), pp. 758-772.
- Vincent, J. L. et al., 2007. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 447, pp. 83-86.
- Vincent, J. L. et al., 2006. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *Journal of Neurophysiology*, 96(6), pp. 3517-3531.
- Wang, Q. et al., 2021. Functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *International Journal of General Medicine*, 14, pp. 2623–2630.
- Wang, Y. et al., 2023. Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study. *Frontiers of Neuroscience*, 17, p. 1133064.
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M. & Woldorff, M. G., 2006. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, 9(7), pp. 971-978.
- Whithfield-Gabrieli, S. & Ford, J. M., 2012. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, pp. 49-76.
- Yeshurun, Y., Nguyen, M. & Hasson, U., 2021. The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Nature Reviews Neuroscience*, 22, pp. 181-192.
- Zhou, H.-X. et al., 2020. Rumination and the default mode network: meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage*, 206: 116287.
- Zhou, Y. et al., 2007. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophrenia Research*, 97(1-3), pp. 194-205.
- Zovetti, N. et al., 2020. Default mode network activity in bipolar disorder. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29, pp. 1-6.