



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Psicología

Conectividad Funcional Cerebral y su Relación con Funciones de
Lenguaje en Niños de 6 a 9 Años de Edad

T E S I S

Que para obtener el grado de:
Licenciada en Psicología

Presenta:

Liliana Ivonne García Mondragón

Director de tesis:

Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez

Revisora de tesis:

Mtra. Azalea Reyes Aguilar

Sinodales:

Dra. Irma Yolanda del Río Portilla

Dra. Alicia Elvira Vélez García

Dra. Itzel Graciela Galán López



México, Distrito Federal

Ciudad Universitaria, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Agradezco a la UNAM y a la Facultad de Psicología, porque ha sido un orgullo y un privilegio pertenecer a estas instituciones; aprecio mucho las oportunidades que me han dado, las puertas que me han abierto, y la formación como persona y como futura profesionista que me han brindado.

A mi mamá, porque las palabras son pocas para expresar mi gratitud por todo lo que ha hecho por mí; por el amor, comprensión y apoyo incondicional que me ha dado todos estos años y que han ayudado a forjar quién soy. Por haber estado siempre a mi lado, por la fortaleza y sabiduría que ha compartido conmigo y porque el llegar hasta aquí se lo debo en gran parte a ella.

A mi papá, porque con él y a través de él he aprendido mucho; porque siempre ha fomentado mi curiosidad, y se ha interesado en indicarme los posibles caminos a seguir. Porque ha sido un ejemplo de dedicación y tenacidad, por transmitirme la confianza de que puedo alcanzar lo que me proponga, por sus consejos y ayuda.

Al Dr. Fernando Barrios Álvarez, por haberme dado la oportunidad de pertenecer a su laboratorio y de desarrollar aquí mi trabajo de tesis; por su seguimiento en la elaboración de este trabajo y por haberse mostrado siempre dispuesto a apoyarme en lo posible. A la Mtra. Beatriz Moreno García, el M. en C. Juan José Ortiz Retana y el Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz, porque sin ellos este trabajo no habría sido posible.

Agradezco en especial al Dr. Sarael Alcauter Solórzano, por haberme guiado durante este proceso, por todo lo que me ha enseñado, por su generosidad y por el interés que ha mostrado en mi desarrollo académico. Porque su constante apoyo a lo largo de este tiempo me ha motivado a hacer el mejor trabajo posible.

A la Mtra. Azalea Reyes Aguilar, por su apoyo y atención a lo largo de este proceso, y tanto a ella como a mis sinodales, las Dras. Irma Yolanda del Río Portilla, Alicia Vélez García e Itzel Galán López les agradezco su tiempo, aunado a sus valiosas observaciones y comentarios, que contribuyeron a mejorar la estructura y contenido de este trabajo.

A mis amigos del Laboratorio de Imagen Cerebral Funcional, por haberme acompañado en esta experiencia, por la ayuda y el apoyo moral que me dieron durante la realización de la tesis.

A mi hermano Oscar, a mi amiga Luz, a mi familia, amigos, maestros y a todos los que han contribuido a mi crecimiento y aprendizaje.

Resumen

En el contexto de la Resonancia Magnética funcional, la conectividad funcional implica patrones de co-activación en regiones cerebrales anatómicamente distantes, que reflejan el nivel de comunicación entre ellas (Verly et al., 2014). Este fenómeno tiene un papel importante en la integración de información y por lo tanto, en el procesamiento de funciones cognitivas complejas como el lenguaje. El propósito de la presente investigación consistió en explorar la relación que existe entre los patrones de conectividad funcional cerebral y las funciones de lenguaje observadas en una muestra de niños sanos en edad escolar.

Las habilidades lingüísticas de comprensión, expresión y repetición fueron evaluadas en 70 niños con edades de entre 6 y 9 años mediante la batería neuropsicológica ENI (Evaluación Neuropsicológica Infantil), y se adquirieron imágenes por resonancia magnética funcional de los mismos participantes en estado de reposo. Mediante un análisis de componentes independientes se obtuvieron mapas de conectividad funcional, a partir de los cuales se seleccionó una red de lenguaje. La conectividad funcional de dicha red mostró una relación lineal significativa con el desempeño en expresión verbal, y las áreas cerebrales involucradas en esta relación, que resultó positiva, consistieron en el área de Broca a nivel bilateral, el área de Wernicke, la ínsula y la cabeza del núcleo caudado en el hemisferio izquierdo, así como en regiones bilaterales de la corteza premotora y motora suplementaria, la corteza prefrontal, el cerebelo y el cíngulo.

Estos resultados demuestran la relevancia de una red neuronal cortical y subcortical ampliamente distribuida en el cerebro para el manejo de la expresión del lenguaje en los niños en edad escolar, y concuerdan con hallazgos de estudios previos.

Adicionalmente, se encontró que una mayor conectividad en regiones localizadas fuera de la red de lenguaje observada, consistentes en la corteza prefrontal dorsolateral y somatosensorial primaria izquierda del hemisferio izquierdo, así como en el núcleo caudado en el hemisferio derecho, está asociada a un rendimiento disminuido en la comprensión verbal. Se considera que en los niños con un menor desempeño puede existir un patrón más difuso de interacción entre áreas cerebrales que disminuya la precisión y la eficacia del procesamiento relacionado con la comprensión del lenguaje, en comparación con los niños con un alto desempeño.

Por último, no se encontraron diferencias de sexo significativas en los datos de conectividad funcional ni en los puntajes de lenguaje.

Palabras clave: lenguaje, conectividad funcional, infancia, resonancia magnética funcional.

Índice

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	
2.1 Lenguaje	3
2.1.1 Los centros del lenguaje en el cerebro	4
2.1.2 El procesamiento distribuido del lenguaje en el cerebro	8
2.2 Desarrollo del lenguaje	11
2.2.1 Diferencias de sexo en el desarrollo del lenguaje	16
2.3 Resonancia magnética funcional	19
2.3.1 Conectividad funcional cerebral	23
2.3.2 Métodos de análisis en conectividad funcional	26
2.3.3 Estudios sobre lenguaje y conectividad funcional cerebral en la infancia	28
III. JUSTIFICACIÓN.....	31
3.1 Preguntas de investigación	32
IV. OBJETIVOS	32
V. HIPÓTESIS	33
VI. MÉTODO	
6.1 Tipo y diseño de investigación	34
6.2 Participantes	34
6.3 Instrumentos	36
6.4 Aparatos.....	37
6.5 Procedimiento	38
6.6 Análisis de datos	39
VII. RESULTADOS.....	43
7.1 Relación entre conectividad funcional cerebral y desempeño lingüístico.....	44
7.2 Diferencias en conectividad funcional cerebral en función del nivel de desempeño lingüístico	49

7.3 Diferencias de sexo en conectividad funcional cerebral y en funciones de lenguaje52

VIII. DISCUSIÓN 54

IX. CONCLUSIONES..... 64

X. REFERENCIAS..... 65

I. Introducción

Las neuronas que conforman al cerebro humano tienen un rango relativamente limitado de acciones; o disparan, o no lo hacen (Mesulam, 1990). Sin embargo, el comportamiento producto de la actividad neuronal manifiesta un alto grado de complejidad y flexibilidad. Esto es debido a que la conducta no está contenida únicamente en la naturaleza de las neuronas, sino más bien en el conjunto de redes conformadas por éstas, distribuidas a lo largo del cerebro y con características anatómicas y funcionales particulares.

La adecuada comunicación entre estas redes neuronales permite la integración de información necesaria para sustentar actividades mentales, motoras y sociales de la vida cotidiana. Se puede considerar entonces al cerebro como una red compleja, en la cual la información se procesa de forma continua y se transporta entre regiones cerebrales relacionadas tanto de forma funcional como estructural (Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Para la Neurociencia Cognitiva, el estudio de la organización neuronal y de la interacción entre áreas cerebrales ha sido uno de los principales intereses de investigación, con el objetivo de comprender la forma en que opera el cerebro y que permite la emergencia de funciones cognitivas superiores, como lo son la memoria, el razonamiento y el lenguaje. Particularmente para el apropiado manejo de este tipo de procesos, la integración de información a través de distintas áreas cerebrales es un elemento de crucial importancia.

La Resonancia Magnética funcional (RMf) ha resultado una técnica de estudio particularmente útil para investigar el funcionamiento cerebral y su relación con funciones cognitivas; el hecho de que sea una técnica no invasiva que permita adquirir datos del cerebro con una alta resolución espacial le confiere ventajas significativas en comparación con otras técnicas. Entre los avances más recientes relacionados con la RMf, se encuentran las herramientas que han surgido para medir y examinar interacciones funcionales entre regiones cerebrales, lo cual ha catalizado la exploración de la conectividad funcional en el cerebro humano (Van den Heuvel & Hulshoff Pol., 2010).

La conectividad funcional puede definirse como la coherencia temporal entre patrones de activación neuronal originados en regiones cerebrales anatómicamente distantes (Li, Guo, Nie, Li, & Liu, 2009). El análisis de este fenómeno busca encontrar correlaciones temporales entre eventos neuronales que se originan en distintas áreas del cerebro, lo cual permite conocer el nivel de co-activación de estas áreas y da un indicador sobre la coordinación requerida entre ellas para efectuar una tarea cognitiva en particular (Li et al., 2009).

En los últimos años se han realizado numerosas exploraciones sobre la conectividad funcional en relación con funciones cognitivas y estados patológicos. A pesar de que el lenguaje ha sido uno de los dominios más estudiados en la investigación con imagenología cerebral, los estudios de RMf que han examinado redes neuronales involucradas en lenguaje se han llevado a cabo principalmente en adultos (Wilke, Lidzba & Krägeloh-Mann, 2009) o en condiciones patológicas, por lo que hay una carencia de estudios con respecto a este tema en la población infantil sana.

La comunicación humana, al constituir una función neurocognitiva de alto nivel, refleja el estado de numerosos procesos cognitivos y de interacción neuronal (Garrard & Elvevåg, 2014). Se considera que en términos cerebrales, el lenguaje tiene una organización compleja y distribuida, por lo cual la evaluación de esta función en relación con la conectividad funcional cerebral constituye una propuesta de investigación relevante. La presente investigación proporcionó la posibilidad de adquirir conocimientos sobre las redes neuronales involucradas en el lenguaje, específicamente en la infancia, que es una etapa clave del desarrollo humano.

II. Antecedentes

2.1 Lenguaje

Una gran variedad de animales posee sistemas de comunicación elaborados, que les permiten transmitir mensajes a otros miembros de su especie y modelar su comportamiento, lo cual tiene una considerable utilidad para la sobrevivencia (Harley, 2001). Sin embargo, en la comunicación observada en el reino animal no se ha encontrado una riqueza ni una complejidad comparable a la del lenguaje humano. Esto se ve reflejado en la capacidad que las personas tienen para expresar pensamientos con facilidad y construir oraciones nuevas para comunicar cualquier evento, sin importar lo remoto que se encuentre en espacio o tiempo. Las personas pueden utilizar el lenguaje para hacer planes y distribuir información, así como para expresar sentimientos, registrar hechos y datos, pensar y reflexionar sobre su propia identidad (Harley, 2001).

El lenguaje se puede definir como un sistema que permite a las personas comunicar una combinación de ideas ilimitada (Kandel, Schwartz & Jessell, 2000), mediante el uso altamente estructurado de sonidos, símbolos y gestos (Bear, Connors & Paradiso, 2007). Como el biólogo evolutivo Nowak menciona, el lenguaje constituye una herramienta fundamental para la interacción humana (2006), que domina las actividades sociales y cognitivas de las personas de una forma tal que sería difícil imaginar la vida sin éste (Harley, 2001).

Algunas de las principales características del lenguaje humano establecidas por Hockett (1960, citado en Harley, 2001) son:

- Intercambiabilidad: las personas pueden ser tanto receptores como transmisores de un mensaje.
- Semántica: las señales utilizadas en el lenguaje tienen un significado; hacen referencia a características del mundo físico.
- Arbitrariedad: los símbolos utilizados en el lenguaje son abstractos; salvo en algunas excepciones (ej. las onomatopeyas), no se parecen a lo que representan.

- Gramática: sólo ciertas combinaciones de palabras tienen un significado; existen reglas que especifican la manera en que los sonidos y las palabras deben de ordenarse para formar elementos con sentido.
- Reflexividad: es posible elaborar mensajes acerca del sistema de comunicación mismo.

Aunque la principal función del lenguaje es la comunicación, se considera que funge un papel relevante en otros procesos cognitivos, como la capacidad de razonamiento, e incluso algunos autores suponen que moldea la percepción y la cognición (Gilbert, Regier, Kay & Ivry, 2008). Este dominio cognitivo, al tener una influencia fundamental en el comportamiento humano, constituye un componente importante para la comprensión de este último (Harley, 2001). Por ello se han llevado a cabo investigaciones sobre el lenguaje y sus bases biológicas desde hace siglos, con el consecuente hallazgo de que el procesamiento del lenguaje requiere de la comunicación entre una gran variedad de áreas cerebrales.

2.1.1 Los centros del lenguaje en el cerebro

Las investigaciones del funcionamiento cerebral más emblemáticas para el estudio del lenguaje fueron llevadas a cabo en la segunda mitad del siglo XIX, principalmente por Paul Broca y Carl Wernicke. Los descubrimientos de esta época resultaron sumamente importantes para el estudio del comportamiento humano debido a que ofrecieron las primeras evidencias de las bases biológicas de una función mental compleja como el lenguaje (Kandel et al., 2000), y hasta la fecha, la relevancia de las áreas cerebrales descubiertas por Broca y Wernicke sigue manteniéndose en el estudio del lenguaje.

Estos neurólogos evaluaron a pacientes que sufrían de afasias, es decir, de una pérdida de habilidades de lenguaje como consecuencia de un daño cerebral (Bear et al., 2007). A partir de la examinación de varios pacientes y de sus cerebros post mórtem, Broca encontró lesiones en el giro frontal inferior del hemisferio izquierdo (Brauer, Anwender, Perani & Friederici, 2013). En concordancia con los déficits de expresión manifestados por los pacientes, esta área parecía tener

una vital importancia en la articulación del lenguaje. Dicha región sería nombrada más tarde como el área de Broca.

Broca observó además que las lesiones de todos los pacientes que había evaluado se encontraban en el hemisferio cerebral izquierdo (Kandel et al., 2000). Así llegó a la conclusión de que las funciones de lenguaje se encontraban lateralizadas, y propuso una dominancia del hemisferio izquierdo para el lenguaje. Su propuesta tuvo un impacto considerable en las investigaciones sobre lenguaje llevadas a cabo posteriormente, y en la actualidad la lateralización funcional se ha corroborado en aproximadamente el 95 por ciento de la población estudiada (Stemmer & Whitaker, 2008), con el hemisferio izquierdo dominando las funciones de lenguaje. Además de esta especialización funcional, se han encontrado especializaciones anatómicas acordes, como un mayor tamaño de áreas lingüísticas en los lóbulos frontal y temporal en el hemisferio dominante para el lenguaje, así como diferencias en el tamaño de ciertas poblaciones de neuronas en esas regiones (Carlson, 2006).

Tan solo unos años después del trabajo revolucionario de Broca, el neurólogo Carl Wernicke describió el papel que las lesiones del giro temporal superior tenían en otro tipo de afasia, a partir de los síntomas que observó en sus propios pacientes (Brauer et al., 2013). Éstos eran capaces de producir un habla fluida, pero habían perdido la capacidad de comprender el lenguaje (Zhu et al., 2014); su discurso tenía una marcada carencia de significado y contenido.

A partir de sus propios hallazgos y de los de Broca, Wernicke elaboró uno de los primeros modelos del procesamiento del lenguaje por el cerebro, cuyos postulados centrales han sido corroborados por una gran variedad de estudios posteriores (Zhu et al., 2014). Este científico hipotetizó que una región frontal en el hemisferio izquierdo (el área de Broca), convenientemente situada en la proximidad de la corteza motora encargada del control de músculos de la cara, la boca y las cuerdas vocales, estaba involucrada de forma crítica en la producción del lenguaje (Fedorenko & Kanwisher, 2009). Por otra parte, una región temporal en el hemisferio adyacente a la corteza auditiva (que posteriormente sería conocida como el área de Wernicke) tendría una particular importancia en la percepción y reconocimiento del habla. Wernicke argumentó que las secuencias de los sonidos que constituyen las palabras serían almacenadas en esta área,

rindiéndola entonces responsable de reconocer los sonidos de las palabras (Wernicke, 1874, citado en Catani & Mesulam, 2008; Carlson, 2006). A su vez, las secuencias de movimientos musculares necesarios para articular las palabras serían almacenadas en el área de Broca (Wernicke, 1874, citado en Catani & Mesulam, 2008).

Wernicke supuso que estas dos áreas constituirían centros de lenguaje en el cerebro. Basándose en la hipótesis de que la corteza anterior a la cisura central implementaba funciones motoras, el área de Broca fungiría como el centro motor del sistema del lenguaje. El área de Wernicke conformaría el centro perceptivo de este sistema, tomando en cuenta que la corteza posterior a la cisura central se encargaba de funciones sensoriales (Poehpel & Hickok, 2004).

Este neurólogo sugirió además la existencia de una conexión entre el área de Broca y el área de Wernicke, que permitiría la traducción de los recuerdos de los sonidos a los movimientos necesarios para producir un discurso. A pesar de que en la época no había información certera sobre esta posible conexión, en la actualidad se conoce al fascículo de Arcuato como el principal haz de axones que conecta estos centros de lenguaje. Wernicke y sus contemporáneos hipotizaron también la presencia de conexiones entre la corteza auditiva y la de Wernicke, así como entre la corteza motora y el área de Broca (Bear et al., 2007).

De acuerdo al modelo de Wernicke, se podría formular lo siguiente: cuando una persona escucha una palabra, la información de este estímulo es transmitida desde la corteza auditiva primaria hacia el área de Wernicke. Si a continuación se pronuncia esa palabra, la información fluye al área de Broca donde la información articulatoria es activada, y se transfiere a la corteza motora responsable del habla (Harley, 2001). De esta forma, la generación del lenguaje fluye esencialmente desde áreas corticales posteriores hacia áreas frontales en el hemisferio izquierdo (Harley, 2001), con las áreas de Broca y de Wernicke localizándose en diferentes extremos de un circuito del procesamiento neural del lenguaje, (Zhu et al., 2014). Se puede observar una representación de este modelo en la Figura 1.

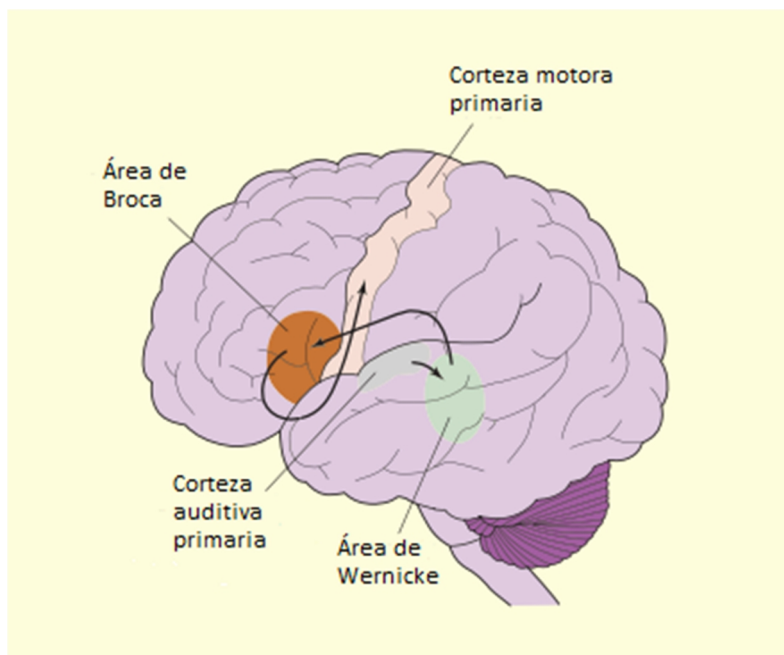


Figura 1. Modelo de procesamiento del lenguaje propuesto por Wernicke. Las flechas indican la secuencia de eventos desde la escucha de una palabra hasta la repetición oral de la misma. Adaptado de Harley, 2014.

Wernicke consideraba que tanto las secuencias de sonidos como de articulaciones relacionadas con las palabras eran distintas de los conceptos con los que estaban asociadas, y que por lo tanto el significado de las palabras debía de estar almacenado en áreas fuera de las de Broca y de Wernicke. Este significado se conformaría por los recuerdos asociados a las palabras; para poder interpretar una palabra, debía de existir una asociación entre las secuencias de sonidos que la conforman y las memorias sensoriales que la representan (Poeppl & Hickok, 2004). Wernicke y otros científicos como Gesswind y Lichtheim consideraban que tanto el área de Wernicke como la de Broca debían de estar conectados a este centro conceptual general (Gernsbacher, 1994).

Dichas ideas estaban en lo correcto: ahora se sabe que los recuerdos relacionados con el significado de las palabras se almacenan principalmente en regiones de la corteza sensorial asociativa (Carlson, 2006), y que una región cercana a la confluencia de los lóbulos temporal, occipital y parietal tiene un papel crucial en el proceso que vincula las palabras con su significado (Mesulam, 1990). Autores como Carlson (2006) han utilizado el concepto de área posterior del lenguaje para denominar esta región, que funciona como una interface o un lugar de intercambio de información entre la representación auditiva de las palabras y los significados de éstas.

Para la emisión de un mensaje espontáneo, los pensamientos sobre el tema en cuestión se originan en la corteza asociativa y esta información activa circuitos neuronales en el área posterior del lenguaje, para después reclutar al área de Broca, la cual contribuye a que las palabras se coloquen en serie formando una frase gramatical, y se pronuncien (Carlson, 2006).

El trabajo de Wernicke fue especialmente relevante porque demostró que el procesamiento del lenguaje recluta a redes neuronales distribuidas en el cerebro, y que diferentes comportamientos son producidos por diferentes regiones cerebrales interconectadas mediante vías neurales específicas (Kandel et al., 2000). Esta conceptualización clásica de las bases neuronales del lenguaje ha informado las investigaciones llevadas a cabo durante casi 150 años y ha sido enormemente útil para las investigaciones del procesamiento lingüístico tanto típico como atípico (Brauer et al., 2013).

Por otro lado, las técnicas y los avances teóricos que se han desarrollado posteriormente para estudiar el funcionamiento cerebral han permitido afinar los conocimientos de las bases biológicas del lenguaje y hacer modificaciones necesarias a las propuestas de Wernicke. En general, se ha encontrado que el procesamiento del lenguaje implica una complejidad mucho mayor que la presentada por su modelo (Price, 2012).

2.1.2 El procesamiento distribuido del lenguaje en el cerebro

A pesar de que clásicamente se ha considerado al área de Wernicke como una región únicamente receptiva (o sensorial) y a la de Broca como una expresiva (o motora), desde hace varias décadas se ha demostrado que estas dos áreas participan, en proporciones diferentes, tanto en procesos receptivos como expresivos (Mesulam, 1990). Por ejemplo, mediante estudios de imagenología cerebral se ha encontrado que la estimulación auditiva induce una activación en el área de Broca, y que la escucha de palabras que requieren de una actividad articuladora considerable (como palabras que incluyen el sonido “rr”) activa el sistema motor (Watkins, Strafella & Paus, 2003). A su vez, se han observado activaciones del área de Wernicke en tareas de expresión del lenguaje (Van Schie, Toni & Bekkering, 2006) y se ha encontrado que la estimulación eléctrica en esta

región puede causar interferencias en la coordinación de los movimientos necesarios para articular un discurso (Mesulam, 1990).

Adicionalmente, registros electrofisiológicos han demostrado que el área de Broca y de Wernicke muestran activaciones simultáneas, y no consecutivas, durante la realización de tareas de lenguaje (Fried, Ojemann & Fetz, 1981, citado en Bressler, 1995). A nivel neuronal, la selección de palabras ocurre probablemente de forma simultánea con la programación de la articulación y de la estructura gramatical del mensaje que se desea transmitir, y parece que un proceso similar a este se encuentra involucrado en la comprensión del habla (Mesulam, 1990).

Lo anterior ilustra la necesidad de una integración de aspectos perceptivos y motores para el uso adecuado del lenguaje. Por otra parte, el funcionamiento lingüístico requiere de la interacción entre estas áreas centrales y una cantidad de regiones cerebrales más amplia que la imaginada en los primeros estudios de lenguaje (Zhu et al., 2014).

Por ejemplo, tanto la corteza motora suplementaria, como la prefrontal, la premotora y las conexiones entre estas regiones y el área de Broca están implicadas en la expresión del lenguaje. Por un lado, se considera que la corteza motora suplementaria juega un papel importante en la iniciación y la planeación del habla, mientras que la corteza prefrontal parece relacionarse con la recuperación y generación de palabras a partir de categorías generales (Mesulam, 1990). Además, se ha encontrado que tareas de asociación semántica activan esta área cerebral en el hemisferio izquierdo, así como al cíngulo anterior (Vendrell, Junqué & Pujol, 1995), que también se ha visto involucrado en aspectos motores del lenguaje.

En relación con la corteza premotora, ésta se ha visto involucrada también en la planeación del discurso (Stemmer & Whitaker, 2008), y se ha encontrado que las tareas que implican una salida motora del lenguaje activan esta región en el hemisferio izquierdo, junto con la corteza prefrontal (Vendrell et al., 1995). Asimismo, estudios metabólicos ha confirmado que la corteza premotora inferior y que la corteza prefrontal se activan durante la identificación y discriminación de sonidos del habla, así como en la percepción pasiva del habla (Pulvermüller & Fadiga, 2010). Con referencia al control motor del lenguaje, diversas investigaciones han demostrado también la

participación de la ínsula en la producción y planeación motora del discurso (Oh, Duerden & Pang, 2014).

Además de las conexiones del área de Broca con regiones anteriores del cerebro, se han hallado conexiones entre esta región y el lóbulo temporal anterior, el parietal inferior y la corteza somatosensorial secundaria (Van Schie et al., 2006; Conner et al., 2011). A partir de estudios de neuroimagen se ha sugerido que el área de Broca está involucrada en el procesamiento semántico de las palabras, ya que tiene una posición anatómica ideal para la traducción entre información conceptual e intencional en la corteza prefrontal, y representaciones semánticas almacenadas en partes posteriores del cerebro (Van Schie et al., 2006).

En cuanto a estas representaciones semánticas, se han encontrado que aunado a la unión temporo-parieto-occipital, otras regiones como el surco superior temporal, porciones del giro temporal medio y el giro temporal inferior (Hickok & Poeppel, 2004) sirven como interface entre las representaciones sonoras de las palabras y las representaciones conceptuales de la corteza asociativa.

Un aspecto más a considerar sobre el procesamiento neuronal del lenguaje es que las estructuras corticales no son las únicas encargadas de éste; se ha encontrado que núcleos subcorticales, como los ganglios basales (estructuras implicadas de forma tradicional en el control voluntario del movimiento) y el tálamo, participan igualmente en el procesamiento del lenguaje (Friederici, 2006; Fedorenko & Kanwisher, 2009). Se ha observado participación de estos dos núcleos en procesos semánticos, y en el caso de los ganglios basales, también en aspectos gramaticales del lenguaje.

Por último, se puede mencionar que la coordinación neuromuscular de la lengua, los labios, las cuerdas vocales e incluso la laringe y la faringe, junto con los músculos necesarios para la respiración, está implicada en el control del habla, y dicho manejo muscular está dirigido no sólo por áreas corticales y somatosensoriales, sino también por el cerebelo, junto con algunos de los nervios craneales (Stemmer & Whitaker, 2008). Estos hallazgos demuestran una vez más la coordinación requerida entre diversas áreas con niveles relativos de especialización para la emergencia del lenguaje; el procesamiento paralelo y distribuido observado entre las regiones

cerebrales mencionadas en esta sección permite una gran rapidez en la integración y procesamiento continuo de información vinculada con el lenguaje.

Aunque la investigación de las áreas cerebrales relacionadas con este dominio cognitivo se ha centrado principalmente en el hemisferio izquierdo, trabajos de investigación recientes han hallado áreas homólogas del hemisferio derecho que tienen una contribución en el procesamiento del lenguaje (Poeppel & Hickok, 2004). El consenso actual es que, aunque efectivamente las funciones de lenguaje suelen localizarse predominantemente en el hemisferio izquierdo, el hemisferio derecho también tiene un papel relevante en ciertos aspectos del lenguaje, como la expresión y el reconocimiento del tono de voz, así como el control de la prosodia (es decir, el ritmo y el énfasis normales que se dan en el habla) (Carlson, 2009). El hemisferio derecho está implicado también en otros procesos extralingüísticos necesarios para el uso normal del lenguaje; por ejemplo, en la organización de oraciones para formar una historia coherente, en la identificación de las ideas principales en un discurso y en la integración de información tanto verbal como no verbal en los procesos de comunicación (LaPointe, 2011).

2.2 Desarrollo del lenguaje

A pesar de la complejidad del lenguaje y de la interacción requerida entre áreas corticales y subcorticales para su adecuado procesamiento, los humanos son capaces de adquirir el lenguaje en edades tempranas con una facilidad impresionante. En un inicio, tanto el desempeño conductual como cerebral relacionados con este dominio cognitivo muestran un funcionamiento irregular y difuso, pero a partir de la interacción con el ambiente y de una continua maduración, el uso del lenguaje y las representaciones neuronales que le dan soporte se vuelven progresivamente más refinadas, permitiendo un procesamiento más preciso y eficaz (White, Hutka, Williams & Moreno, 2013).

El desarrollo del cerebro humano, así como el de los procesos cognitivos sustentados por este órgano, constituye un proceso no lineal, caracterizado por considerables cambios cuantitativos y cualitativos. La maduración del cerebro en desarrollo muestra un curso acelerado en edades

tempranas, e involucra una gran variedad de modificaciones, relacionadas con procesos de mielinización, sinaptogénesis, poda dendrítica y cambios en el funcionamiento vascular y de la glía.

En referencia a las conexiones neuronales que se forman durante el proceso de maduración cerebral, la continua modulación y moldeamiento de dichas conexiones produce redes neuronales con asociaciones funcionales que median los procesos conductuales y cognitivos. Es sabido que las regiones cerebrales asociadas a funciones más básicas muestran una maduración más temprana en el desarrollo; las áreas relacionadas con funciones sensoriales y motoras son las primeras en madurar, seguidas de regiones involucradas en la orientación espacial, la atención y el lenguaje (Gogtay et al., 2004).

En relación con este último, se ha visto que dentro de un mismo lenguaje el aprendizaje procede de una forma muy similar en los niños (Gazzaniga, 2000). Los gorjeos de los infantes recién nacidos se transforman en balbuceos alrededor de los seis meses de edad, y para los 18 meses de edad, los infantes son capaces de entender alrededor de 150 palabras y de pronunciar unas 50 (Bear et al., 2007). Una vez que han alcanzado el manejo de este aproximado número de palabras, la adquisición del vocabulario suele mostrar un incremento más pronunciado, y a la edad de dos años los niños son capaces de combinar dos o más palabras para formar frases cortas con significado (Gazzaniga, 2000). A partir de los tres años cuentan con la capacidad de emitir oraciones completas (Bear et al., 2007).

La habilidad para aprender un lenguaje parece ser innata, ya que la adquisición de esta función tiende a ser uniforme y automática; se puede observar que los individuos normales pasan por una serie de etapas equivalentes a edades similares, sin la necesidad de instrucciones explícitas (Gazzaniga, 2000). Sin embargo, la exposición temprana al lenguaje es necesaria para el desarrollo natural de éste, de la misma forma en que la habilidad para ver es innata pero requiere de la estimulación visual para un adecuado desarrollo (Gazzaniga, 2000). El periodo sensitivo para la exposición al lenguaje y la consecuente adquisición normal de éste parece coincidir con un periodo de gran plasticidad neuronal (Mayberry & Lock, 2003), y se considera que termina alrededor de los inicios de la pubertad; a partir de esta etapa se vuelve progresivamente más

difícil adquirir un segundo lenguaje, por ejemplo. Además, el desarrollo típico del lenguaje correlaciona significativamente con el incremento en el volumen cerebral durante los primeros años de edad (Sakai, 2005), como se puede observar en la Figura 2.

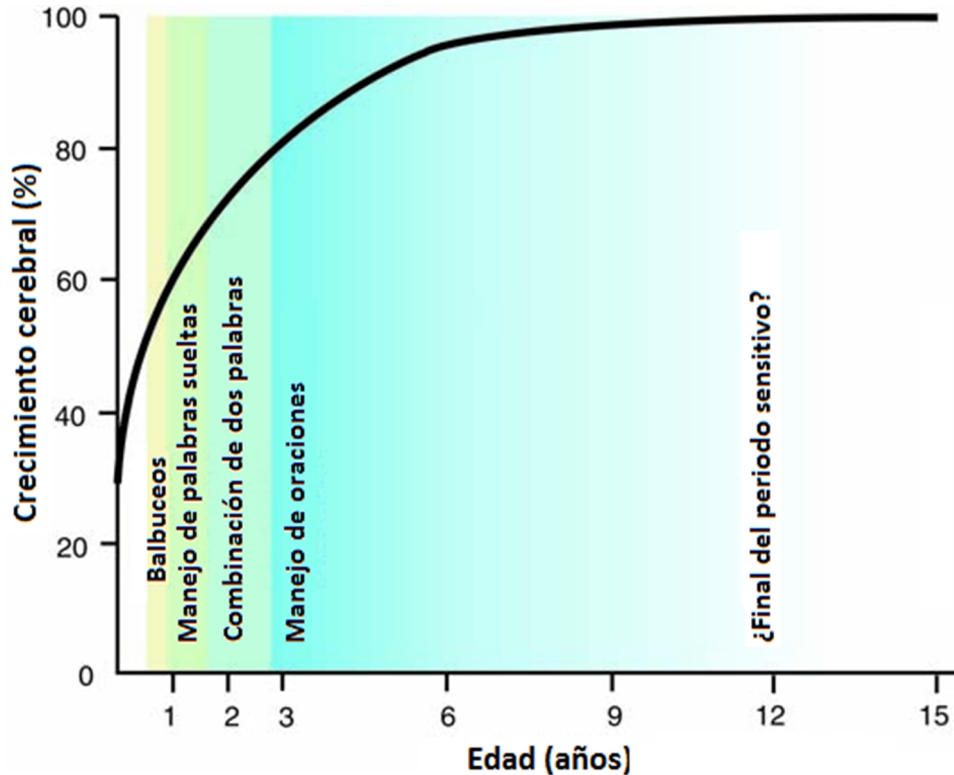


Figura 2. Crecimiento cerebral y adquisición del lenguaje. El peso del cerebro humano se presenta como una función de la edad, donde 100 en el eje de las ordenadas corresponde al valor promedio adulto. Se presentan duraciones aproximadas de las etapas del desarrollo normal del lenguaje. Adaptado de Sakai, 2005.

En concordancia con la dominancia del hemisferio izquierdo para el manejo del lenguaje y para el procesamiento analítico y secuencial de información, se ha encontrado que la corteza prefrontal y la corteza inferior parietal en este hemisferio maduran con mayor rapidez en comparación con áreas homólogas en el hemisferio derecho (Gogtay et al., 2004). Se han observado asimetrías funcionales y anatómicas en regiones cerebrales relacionadas con el lenguaje incluso durante el desarrollo perinatal. Por ejemplo, análisis de cerebros en fetos han revelado que el plano temporal tiene un mayor tamaño en el hemisferio izquierdo que en el derecho (Gazzaniga, 2000).

Sin embargo, las personas no nacen con una lateralización del lenguaje completamente establecida; ésta continúa desarrollándose de forma gradual a lo largo de la infancia, conforme

ocurren la adquisición del lenguaje y la maduración cerebral. Lo anterior se ha visto reflejado en la capacidad que los niños tienen para desarrollar funciones de lenguaje relativamente intactas después de sufrir lesiones en el hemisferio izquierdo; en edades tempranas, se ha encontrado que las funciones cerebrales pueden desarrollarse en zonas alternativas, por ejemplo en áreas homólogas del hemisferio derecho (Harley, 2001). Este proceso de lateralización del lenguaje se desarrolla con rapidez aproximadamente entre los 2 y los 5 años, y después presenta una evolución más lenta, adquiriendo características similares a las encontradas en los adultos a partir de la pubertad (Harley, 2001). Relacionado a esto, se han encontrado influencias del grado de lateralización en el nivel de habilidades lingüísticas durante el desarrollo (Nuñez et al., 2011).

En relación con los subdominios del lenguaje, la comprensión del habla se desarrolla antes de la expresión del habla; la comprensión e incluso el conocimiento gramatical comienzan a desarrollarse desde los primeros meses posteriores al nacimiento (Sakai, 2005). Estudios como el de Dehaene-Lambertz, Dehaene y Hertz-Pannier (2002) han demostrado que la respuesta cerebral ante palabras habladas se distribuye de una manera similar a los adultos desde la edad de tres meses. Mediante resonancia magnética funcional, se ha observado que en los infantes que escuchan un discurso se activan áreas del lóbulo temporal, incluyendo al giro temporal superior, y que la activación de estas áreas tiene un fuerte sesgo hacia el hemisferio izquierdo (Dehaene-Lambertz, Dehaene & Hertz-Pannier, 2002).

Adicionalmente, varios estudios de imagenología cerebral han reportado incrementos en la activación de áreas del lóbulo temporal en función de la edad, lo cual se ha relacionado con procesos de mielinización y sinaptogénesis, así como con un mayor manejo de habilidades del lenguaje oral (Monzalvo & Dehaene-Lambertz, 2013)

A pesar del desarrollo más temprano de habilidades de comprensión, se ha encontrado que en el hemisferio izquierdo las regiones frontales y temporales muestran un curso de mielinización muy similar. En un estudio realizado por Pujol et al. (2006) no se pudo demostrar una maduración adelantada en el área de Wernicke en relación con el área de Broca, por lo que estos investigadores sugirieron que el progreso en la adquisición de lenguaje correlaciona con más precisión con la maduración de la red de lenguaje frontotemporal en su totalidad.

Durante la realización de diversas tareas de lenguaje, estudios de imagenología cerebral han observado que dicha red de lenguaje caracterizada extensamente en los adultos parece estar presente desde la niñez (Berl et al., 2010). Dicha red incluye a las áreas de Broca y de Wernicke en el hemisferio izquierdo, así como sus conexiones y sus regiones homólogas en el hemisferio derecho.

En referencia a la interacción entre los centros de lenguaje en el cerebro durante el desarrollo, se puede mencionar una idea más formulada por el neurólogo Wernicke. Él hipotetizó que la conexión entre las áreas de Broca y de Wernicke se originaría durante el proceso de adquisición y desarrollo del lenguaje, y que tendría un papel importante en el surgimiento de habilidades lingüísticas maduras (Brauer et al., 2013). Al escuchar una palabra, el niño en proceso de aprendizaje podría imitarla mediante el habla, lo cual causaría una activación simultánea de información sensorial y motora en el cerebro. A su vez, esta activación contribuiría a que se generara una asociación entre la representación sensorial y motora de dicha palabra (Poeppel & Hickok, 2004). Los infantes deben de moldear sus articulaciones de una forma que coincida con la estructura acústica del lenguaje al que son expuestos, lo cual implica la necesidad de una interface entre inputs auditivos y outputs motores (Poeppel & Hickok, 2004). Dicho mecanismo parece ser funcional no sólo en los niños en proceso de adquisición del lenguaje, sino también en los adultos.

A pesar de que las principales reglas involucradas en la comunicación verbal humana se adquieren dentro de los primeros tres años de vida, los niños continúan mejorando en sus habilidades del lenguaje hasta la adultez, incrementando su maestría del vocabulario y la gramática (Monzalvo & Dehaene-Lambertz, 2013). A la edad en la que los niños empiezan a asistir a la escuela, alrededor de los seis años, son capaces de producir oraciones complejas y gramaticalmente correctas sobre numerosos temas. Conforme pasan los años, los niños se vuelven más rápidos y precisos en la interpretación y producción de mensajes, y adquieren destreza en el uso de estructuras lingüísticas menos frecuentes y más complicadas (Nuñez et al., 2011).

Sin embargo, las investigaciones sobre el desarrollo del lenguaje llevadas a cabo suelen concentrarse en la edad preescolar o en la evaluación de niños con trastornos de lenguaje o de

otro tipo, por lo que la información sobre el desarrollo normal del lenguaje en edades escolares no es muy extensa.

2.2.1 Diferencias de sexo en el desarrollo del lenguaje

Un tema que se ha explorado en una considerable cantidad de estudios y que hasta la fecha no ha alcanzado un consenso definitivo es el de las posibles diferencias de sexo en relación con el manejo del lenguaje, junto con el desarrollo de estas diferencias. La extensión de las potenciales discrepancias entre sexos en la organización cerebral del lenguaje tampoco se ha examinado aún en su totalidad.

En general, se suele considerar que las niñas tienen habilidades verbales superiores en comparación los niños, mientras que éstos tienden a mostrar un mejor desempeño en tareas matemáticas y espaciales (Harley, 2014). Se ha encontrado que las niñas empiezan a hablar antes que los niños, en promedio con un mes de ventaja, además de que en edades tempranas adquieren el vocabulario con mayor rapidez y que muestran un mayor lenguaje espontáneo (Burman, Bitan & Booth, 2008). Adicionalmente, los problemas de lenguaje como el tartamudeo y la dislexia ocurren en mayor proporción en los varones (Rubenstein & Rakic, 2013).

En apoyo a estos hallazgos, se pueden mencionar las investigaciones que se han llevado a cabo con los Inventarios MacArthur-Bates de Desarrollo Comunicativo (*MacArthur-Bates Communicative Developmental Inventories*), los cuales son evaluaciones para el desarrollo temprano del lenguaje utilizadas ampliamente en la población anglosajona. En estudios que han incluido a más de 1000 niños estadounidenses de diversos estratos socioeconómicos, de uno y dos años de edad (Fenson et al., 1994; Feldman et al., 2000), se han encontrado efectos significativos del sexo tanto en la comprensión del vocabulario como en la producción de éste. En estos estudios las niñas han demostrado un mayor desempeño.

Autores como Parsons, Rizzo, van der Zaag, McGee y Buckwalter (2005) han observado que la ventaja en el dominio verbal de las niñas persiste a lo largo de los años escolares y que se mantiene tanto en la adolescencia como en la adultez, aunque se ha encontrado que el tamaño

de estas diferencias se ve influenciado por varios factores como la edad y el tipo de tarea de lenguaje evaluada. Por otro lado, Ardila, Rosselli, Matute e Inozemtseva (2011) señalan que la posibilidad de observar estas diferencias en la infancia continúa siendo un área de controversia; algunos estudios han encontrado diferencias de sexo significativas en habilidades cognitivas, incluyendo al lenguaje, mientras que otros no han podido localizarlas.

En dos estudios donde sí se hallaron diferencias de sexo se utilizó una batería neuropsicológica, la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI), para explorar el desarrollo cognitivo en niños hispanoparlantes (Matute, Rosselli, Ardila & Ostrosky-Solís, 2007). En el estudio de Rosselli-Cock et al. (2004) se evaluó a una muestra de 252 niños de entre 5 y 16 años y se encontró que, en función del sexo, existen diferencias significativas en varias funciones cognitivas, incluyendo al lenguaje. En otra muestra de 788 niños de entre 5 y 16 años, Ardila et al. (2011) encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en el dominio de lenguaje (específicamente en la expresión y la comprensión oral), así como en habilidades espaciales y de senso-percepción. Sin embargo, en ambos estudios fueron los niños quienes demostraron un mejor rendimiento en las tareas de lenguaje, en comparación con las niñas.

En cuanto a las habilidades verbales observadas en la población adulta, la literatura en neuropsicología ha reportado un mayor dominio por parte de las mujeres en la producción del lenguaje, la fluidez verbal, la memoria verbal, el procesamiento de materiales verbales, el aprendizaje de un nuevo lenguaje y el uso de la gramática (Kaiser, Haller, Schmitz & Nitsch, 2009; Rubenstein et al., 2013; Harley, 2014). Los hombres, por su parte, han demostrado ser superiores en algunos aspectos de comprensión de lenguaje (Kaiser et al., 2009).

En ambos sexos, y en concordancia con lo que se ha mencionado anteriormente, se ha encontrado que la actividad cerebral relacionada con el desempeño en tareas de lenguaje se localiza principalmente en regiones del hemisferio izquierdo, incluyendo al lóbulo temporal, la corteza prefrontal, el giro prefrontal inferior, el cíngulo y ciertas regiones del lóbulo parietal (Rubenstein & Rakic, 2013). En relación con las diferencias de sexo a nivel cerebral, estudios de resonancia magnética funcional han reportado actividad diferencial entre hombres y mujeres tanto en áreas clásicas de lenguaje (el área de Broca y el área de Wernicke) como en otras

regiones cerebrales, entre las que se encuentran el giro angular y el precúneo, así como regiones prefrontales, talámicas, cerebelares, y del cíngulo (Kaiser et al., 2009). Estas diferencias en funcionamiento cerebral se han observado tanto en la producción como en la expresión de lenguaje.

Las discrepancias en el procesamiento y maestría del lenguaje señaladas pueden tener origen en la trayectoria de neurodesarrollo que ocurre de forma diferencial en varones y mujeres, particularmente en relación con las conexiones entre ciertas regiones cerebrales (Allendorfer et al., 2012). Por ejemplo, el lenguaje parece mostrar una mayor lateralidad en personas del sexo masculino que en personas del sexo femenino desde la infancia. Diversos estudios de imagenología cerebral han demostrado que para tareas de lenguaje los niños muestran activaciones más lateralizadas hacia el hemisferio izquierdo, mientras que las niñas presentan activaciones más bilaterales, lo cual implica una mayor actividad interhemisférica (Chen et al., 2007). Dichos patrones de activación se han encontrado durante la realización de tareas de comprensión y de expresión verbal.

En una investigación realizada por Burman et al. con niños de 9 a 15 años de edad (2008), se encontraron activaciones bilaterales de mayor magnitud en el giro frontal inferior y en el giro superior temporal en las niñas, en comparación con los niños, durante la realización de dos tareas de lenguaje. Además, la activación en la región frontal inferior mostró una correlación con la habilidad lingüística en las niñas.

Estos mismos patrones de lateralidad en función del sexo se han observado en otros estudios con población infantil, y en mujeres adultas se ha observado también una activación más bilateral en el giro frontal inferior, así como en regiones del giro temporal superior y medio relacionadas con el lenguaje (Burman et al., 2008). Adicionalmente, se ha visto que las personas del sexo femenino sufren una menor cantidad de deficiencias en el lenguaje después de lesiones al hemisferio izquierdo, y que se recuperan con mayor rapidez en comparación con los varones (Harley, 2014).

A partir de estos hallazgos se ha propuesto que una mayor bilateralidad en la actividad cerebral está involucrada en un mejor rendimiento en tareas de lenguaje, al menos en el caso de las personas de sexo femenino (Eichstaedt et al., 2015).

Por otro lado, se ha visto que los efectos del sexo en el funcionamiento cerebral relacionado con las habilidades de lenguaje muestran interacciones con la edad. Es decir, las diferencias de sexo a nivel cerebral se modifican durante el desarrollo. Estas interacciones entre funcionamiento cerebral y edad se ha observado en regiones frontales y temporales, y también se ha encontrado que las diferencias relacionadas con el sexo en el volumen del giro inferior frontal se modifican con la edad (Burman et al., 2008).

Hasta el momento no hay una certeza sobre la dirección de la relación entre las características comportamentales y cerebrales observadas en función del sexo; es posible que las diferencias anatómicas y funcionales a nivel cerebral entre sexos determinen las diferencias en la habilidad lingüística, o que alternativamente, las discrepancias en habilidades de lenguaje originen esta variabilidad cerebral entre sexos (Kaiser et al., 2009).

Adicionalmente, se han hallado diferencias de sexo en la trayectoria de crecimiento de la sustancia blanca y de la mielinización durante la infancia y la adolescencia; estos factores podrían formar parte de la base cerebral para las diferencias entre hombres y mujeres en habilidades de lenguaje (Allendorfer et al., 2012). Por último, algunos estudios han encontrado una mayor activación de áreas relacionadas con el lenguaje en hombres en comparación con mujeres (Rubenstein & Rakic, 2013). Las discrepancias encontradas en las investigaciones de lenguaje y sexo ilustran la necesidad de llevar a cabo análisis adicionales para desentrañar las interacciones entre el sexo y las funciones de lenguaje, tanto a nivel comportamental como cerebral.

2.3 Resonancia magnética funcional

Como se puede observar a partir de la información presentada anteriormente, los estudios de imagenología cerebral han sido particularmente útiles para elucidar las áreas cerebrales involucradas en diferentes aspectos del procesamiento lingüístico. Dentro de las técnicas de imagenología cerebral, la que ha demostrado más ventajas y por tanto se ha utilizado en mayor extensión tanto para investigaciones de lenguaje como de otros dominios cognitivos es la Resonancia Magnética funcional (RMf).

Gracias a esta técnica se puede examinar la actividad cerebral en personas sanas en tiempo muy cercano al real y con una buena resolución espacial, ya que produce imágenes dinámicas del cerebro con una precisión temporal de dos a tres segundos y con una resolución espacial de entre tres y cinco milímetros (Smith et al., 2013). Debido a que no requiere del uso de sustancias radioactivas y a su inocuidad general, es posible utilizar la RMf para estudiar no sólo el cerebro de adultos, sino también el de niños e infantes.

La base de esta técnica descansa en la Resonancia Magnética (RM), la cual permite obtener imágenes detalladas del cerebro en cualquier ángulo. La RM utiliza información sobre la forma en la que los átomos de hidrógeno presentes en el cerebro responden a un campo magnético de gran magnitud (Bear et al., 2007). Como resultado a la aplicación de un pulso de radiofrecuencia, las señales electromagnéticas emitidas por estos átomos son detectadas por un arreglo de sensores posicionado alrededor de la cabeza, y la transmisión de estas señales a una computadora permite la construcción de un mapa del cerebro (Bear et al., 2007). La RM puede utilizar secuencias de adquisición sensibles a cambios en la oxigenación de la sangre, los cuales resultan de variaciones en la actividad neuronal local. La obtención de datos de RMf está diseñada de forma que la intensidad de la imagen obtenida refleja los cambios en la cantidad de oxígeno en una región determinada del cerebro (Smith et al., 2013).

A la medida que detecta estos cambios en el nivel de oxigenación de la sangre asociados a la activación neuronal se le llama señal BOLD (*blood oxygenation-level-dependent*), y su obtención se basa específicamente en las propiedades magnéticas de la hemoglobina, una proteína de la sangre que se encarga de transportar oxígeno. Esta proteína puede hallarse en un estado oxigenado, en cuyo caso es llamada oxihemoglobina, o en uno ausente de oxígeno, llamado desoxihemoglobina; la señal BOLD registra la proporción entre oxihemoglobina y desoxihemoglobina.

El principio básico es el siguiente: las regiones del cerebro que se encuentran más activas en un momento dado presentan una mayor demanda metabólica, por lo cual la vasculatura cerebral dirige una mayor cantidad de oxihemoglobina hacia estas áreas. El aumento en la hemoglobina

oxigenada provoca un cambio rápido en la razón entre oxihemoglobina y desoxihemoglobina, es decir, en la señal BOLD. Un ejemplo hipotético de este fenómeno se muestra en la Figura 3.

Como se puede observar, el sistema vascular muestra una sobrecompensación en la cantidad de flujo sanguíneo y oxihemoglobina que dirige hacia las áreas cerebrales activas, por lo que la señal BOLD aumenta considerablemente y llega a un pico unos segundos después del término de la respuesta neuronal que provocó este evento (Forstmann & Wagenmakers, 2015). Seguido a este pico, la señal BOLD decae gradualmente hasta regresar a su línea base, unos 20 a 25 segundos después (Forstmann & Wagenmakers, 2015).

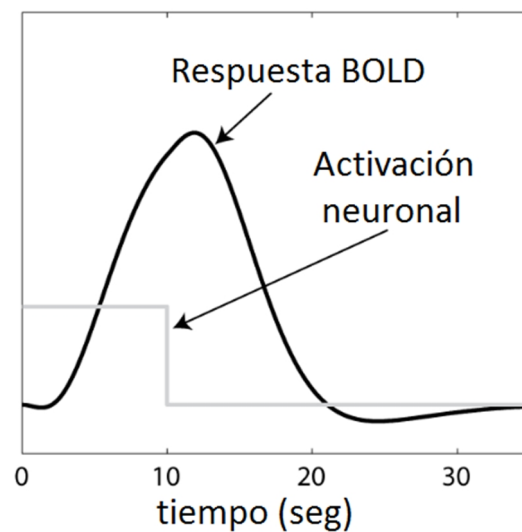


Figura 3. Una respuesta BOLD hipotética (curva negra) en respuesta a una activación neuronal constante de 10 segundos (línea gris). Adaptado de Forstmann & Wagenmakers (2015).

De esta forma, la evaluación de la señal BOLD permite de forma indirecta la detección y localización de regiones del cerebro que cambian su nivel de activación en respuesta a determinadas condiciones (Rogers, Morgan, Newton & Gore, 2007). En la Figura 4 se muestra un ejemplo de este proceso, inducido por la presentación de un estímulo visual.

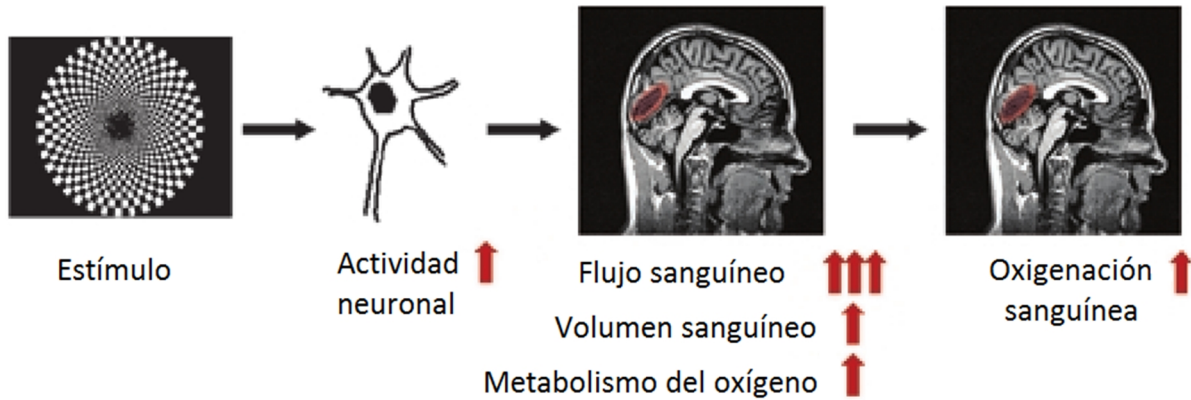


Figura 4. Trayectoria de cambios relacionada con la presentación de un estímulo hasta la modificación en la señal local BOLD durante un experimento de RMf. En este caso, un estímulo visual provoca un aumento en la actividad neuronal de la corteza visual. Esto se acompaña por un incremento en el flujo sanguíneo, el volumen sanguíneo y el metabolismo del oxígeno. La combinación de dichos cambios fisiológicos origina alteraciones en los niveles locales de desoxihemoglobina, lo cual a su vez altera la señal local de RM. Adaptado de Edelman, Hesselink, Zlatkin & Cruess, 2006.

Las imágenes funcionales se adquieren a través del tiempo como una serie de cortes o rebanadas que usualmente cubren todo el cerebro. Cada una de estas imágenes tiene un determinado grosor y está formada por una matriz de píxeles tridimensionales, llamados voxeles (Vendrell et al., 1995). El principal método utilizado en RMf es el de sustracción, que usualmente implica la realización por parte de un participante de cierta tarea (por ejemplo, una lectura en voz alta), así como una variante de esa tarea (por ejemplo, una lectura silenciosa). Posteriormente, las imágenes de activación de una condición son sustraídas de las imágenes de la otra (Harley, 2001), y se identifican las zonas cerebrales en donde se presenta una diferencia significativa entre las condiciones; en este caso, se encontrarían las áreas relacionadas con la vocalización de la lectura en voz alta. La mayoría de los estudios de RMf se concentran en este contraste entre tareas o variantes de estimulación.

2.3.1 Conectividad funcional cerebral

A pesar de la utilidad de la metodología recién mencionada para localizar áreas cerebrales relacionadas con ciertos procesos cognitivos o conductuales, mediante estos paradigmas no es posible determinar con certeza la forma en que las regiones cerebrales interaccionan entre sí para originar el comportamiento. Desde unas décadas atrás, la utilización de procedimientos diferentes en la adquisición y el análisis de imágenes en RMf ha brindado la posibilidad de examinar patrones de conectividad funcional distribuidos a lo largo del cerebro, abriendo oportunidades de estudiar a mayor profundidad funciones intrincadas como el lenguaje, que requieren de la interacción entre una gran variedad de estructuras cerebrales.

Entendiendo a la conectividad funcional como la co-activación de regiones cerebrales anatómicamente distantes, que refleja el nivel de comunicación entre éstas (Verly et al., 2014), los estudios relacionados con conectividad funcional han explorado un fenómeno que había sido ignorado en la mayor parte de los estudios de RMf: el estado de reposo, en ausencia de tareas explícitas o estímulos externos. La importancia funcional de dicho estado radica en varios puntos. Para empezar, la energía consumida por el cerebro constituye una quinta parte del gasto total de energía en el cuerpo humano (Raichle, 2009), y la actividad basal de este órgano representa la mayor parte de su consumo de energía. La actividad neuronal inducida por estímulos externos implica tan sólo un aumento del 5% en la energía que ya está siendo consumida en este estado de “reposo” sumamente activo (Raichle & Mintun, 2006).

Por otro lado, se ha encontrado que es posible detectar cambios coherentes en la señal BOLD no sólo cuando se somete a una persona a estímulos externos o a la realización de una tarea, sino también cuando ésta se encuentra despierta en estado de reposo. La propiedad más sorprendente de esta actividad cerebral intrínseca es que muestra fluctuaciones espontáneas y altamente estructuradas tanto a nivel temporal como espacial (Sadaghiani & Kleinschmidt, 2013), que parecen organizarse en redes neuronales funcionales.

Varios estudios han demostrado que la señal BOLD en el estado de reposo refleja efectivamente la actividad neuronal espontánea (Song et al., 2011), y se ha corroborado que las redes obtenidas mediante análisis de conectividad funcional representan redes neurofisiológicas funcionales

(Smith et al., 2009). Por ejemplo, mediante la adquisición de datos simultáneos de electroencefalografía y de RMf en estado de reposo, se ha encontrado que la actividad electrofisiológica del cerebro muestra correlaciones con estas fluctuaciones de baja frecuencia (alrededor de 0.01 a 0.1 Hz) que se observan en la señal BOLD en el estado de reposo (Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005).

Los primeros estudios de conectividad funcional se llevaron a cabo en 1995, cuando los investigadores Biswal, Yetkin, Haughton y Hyde empezaron a realizar registros de RMf en condiciones de reposo con el fin de medir el nivel de co-activación espontáneo de diferentes áreas cerebrales. Durante este tipo de experimentos, a los participantes se les daba instrucciones de relajarse y evitar pensar en algo en particular, permitiendo que sus pensamientos fluyeran de forma natural. Mientras tanto, el nivel de actividad cerebral de los sujetos era registrado.

Con base en esta metodología se empezaron a observar patrones de actividad cortical sincronizados, que parecían reflejar la arquitectura funcional intrínseca del cerebro humano (Proal, Álvarez-Segura, de la Iglesia-Vayá, Martí-Bonmatí & Castellanos, 2011). En específico, Biswal y sus colaboradores observaron que en estado de reposo, la señal BOLD registrada en regiones de la corteza motora primaria del hemisferio izquierdo mostraba una alta correlación con regiones motoras del hemisferio derecho (Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

En investigaciones posteriores se empezaron a hallar correlaciones significativas en la actividad neuronal intrínseca de otras regiones que se encuentran anatómicamente distantes, y a partir de estos estudios se empezaron a delinear redes en estado de reposo (*resting state networks*), también llamadas redes intrínsecas de conectividad (*intrinsic connectivity networks*) (Hacker et al., 2013). La mayor parte de estas redes funcionales corresponde a conjuntos de áreas relacionadas con funciones cognitivas específicas o con la ejecución de ciertas tareas; algunas de las redes que se han identificado hasta la fecha implican redes motoras, visuales, auditivas, fronto-parietales y a la red neuronal de estado basal (*default mode network*), que incluye regiones mediales frontales, inferiores parietales, temporales y al precúneo.

En el caso de las redes fronto-parietales, se ha encontrado que éstas tienen un papel en procesos de atención, y a la red de estado basal se le ha relacionado con procesos de cognición relevantes,

como el monitoreo del ambiente externo y la integración de procesos emocionales y cognitivos (Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). De esta forma, las investigaciones de conectividad funcional han demostrado que las regiones cerebrales que tienen funciones en común suelen formar redes funcionales en el estado de reposo.

Estos patrones organizados de actividad cerebral han resultado ser reproducibles tanto en diferentes muestras de sujetos como mediante diferentes métodos de análisis (Deco & Kringelbach, 2014), y las redes de conectividad se han podido identificar incluso en diferentes estados de conciencia, por ejemplo en participantes que están bajo anestesia o durmiendo.

A partir de una adquisición de datos que dura unos cuantos minutos, se ha podido obtener información robusta sobre las propiedades globales de las conexiones en el cerebro humano (Smyser, Snyder & Neil, 2011) y se ha evidenciado al cerebro como un sistema altamente interconectado y dinámico tanto a nivel espacial como temporal. Parece que estas fluctuaciones espontáneas y correlacionadas en la señal BOLD reflejan una larga historia de coactivación (Fair et al., 2007); en este sentido, la activación simultánea de regiones cerebrales bajo diversas tareas y circunstancias puede llevar a un fortalecimiento de las conexiones funcionales entre éstas (Fair et al., 2007). Es posible que la conectividad funcional permita a las áreas cerebrales permanecer en un estado activo, promoviendo el rendimiento cognitivo y preparándolas para reaccionar a futuros eventos.

Relacionado a esto, diversos estudios han encontrado que el entrenamiento en tareas motoras y sensoriomotoras puede incrementar de forma significativa la conectividad funcional intrínseca de redes relacionadas con los dominios cognitivos entrenados, además de que estos cambios han demostrado una relación lineal con el desempeño y con la mejora de éste (Sadaghiani & Kleinschmidt, 2013). En el caso del lenguaje, se han reportado modificaciones en la conectividad funcional de áreas relacionadas con la producción lingüística después de tan sólo unos minutos de producción silenciosa de lenguaje, e incluso la escucha pasiva ha demostrado afectar la subsecuente conectividad funcional (Sadaghiani & Kleinschmidt, 2013).

En general, el estudio de la conectividad funcional ha permitido observar que en condiciones de reposo el cerebro no se encuentra inactivo, sino que presenta una cantidad considerable de

actividad espontánea en regiones que mantienen una comunicación constante (Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). La emergencia de estos conjuntos neuronales funcionales se considera esencial para la representación de estados cognitivos y mentales (Bullmore et al., 2009) y por tanto, el estudio de la conectividad funcional brinda una oportunidad única para la comprensión del procesamiento de la información en el cerebro, que puede ser particularmente útil para el estudio del desarrollo normal durante la infancia (Alcauter, Lin, Keith Smith, Gilmore & Gao, 2013; Alcauter et al., 2014; Alcauter et al., 2015).

2.3.2 Métodos de análisis en conectividad funcional

Para detectar patrones de conectividad funcional a partir de datos de RMf se han diseñado diversos métodos, que pueden clasificarse principalmente en dos categorías. Por un lado, los métodos dependientes de un modelo (*model-based methods*) se sustentan en conocimientos a priori sobre el funcionamiento cerebral. Estos análisis son relativamente sencillos de implementar e interpretar, razón por la cual son frecuentemente utilizados en estudios de conectividad funcional (Buckner & Vincent, 2007).

En investigaciones que involucran análisis de este tipo, se selecciona una región cerebral de interés (llamada “*semilla*”) con base en información anatómica o funcional, y mediante la definición de ciertos parámetros, se determina si otras regiones se conectan con esta semilla (Langeslag et al., 2013). En términos más específicos, se calculan correlaciones entre las series temporales obtenidas para la región semilla y las series temporales obtenidas para las regiones cerebrales restantes (Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Una de las desventajas de este tipo de métodos es que la información de conectividad funcional que brindan está limitada a la región semilla seleccionada, lo cual dificulta la evaluación de patrones de conectividad funcional a mayor escala (Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Por otro lado, los métodos dirigidos por datos (*data-driven methods*) tienen una naturaleza exploratoria y no utilizan información pre-establecida sobre los patrones espaciales o temporales subyacentes a la señal BOLD para examinar la conectividad funcional (Langeslag et al., 2013).

Estos modelos están diseñados para buscar patrones generales de conectividad a través de distintas regiones cerebrales (Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010), y son capaces de examinar la conectividad funcional presente a lo largo de todo el cerebro.

Una aproximación de este tipo incluye al análisis de componentes independientes (*independent component analysis, ICA*), el cual se encarga de encontrar fuentes subyacentes que pueden explicar los patrones de activación temporal observados en el estado de reposo. La técnica de ICA permite identificar las zonas cerebrales en las que múltiples voxeles presentan el mismo curso temporal, y con base en esta información separa las series temporales de la señal BOLD en componentes espaciales independientes entre sí, es decir, cada uno con un curso temporal único, que constituye un mapa de conectividad funcional en estado de reposo (Nair, 2005). Dicho de otra forma, con el ICA se pueden separar las señales mixtas provenientes de la señal BOLD en mapas espaciales, cada uno representando una red neuronal que sigue un patrón temporal independiente de las demás (Rummel et al., 2013).

Además, mediante este tipo de análisis se puede discriminar la actividad espontánea cerebral de componentes provenientes de artefactos (Smyser et al., 2011), ya que de los mapas espaciales resultantes del ICA, unos representan redes fisiológicas en estado de reposo mientras que otros provienen de artefactos fisiológicos u ocasionados por el movimiento durante la adquisición de imágenes funcionales (Rummel et al., 2013). Mediante la inspección visual del perfil espacial de cada componente obtenido, se puede descartar el ruido proveniente de estos artefactos (ej. líquido cefalorraquídeo, sustancia blanca, movimientos de la cabeza) de las señales funcionalmente relevantes, constituidas por la actividad cerebral espontánea.

El ICA es una de las aproximaciones estadísticas más robustas para la detección de redes en estado de reposo (Li & Tian, 2014). Una de las ventajas adicionales del uso de este análisis es que se evita cualquier sesgo causado por la selección de una región semilla, como puede ocurrir al utilizar métodos dependientes de un modelo (Li et al., 2014).

2.3.3 Estudios sobre lenguaje y conectividad funcional cerebral en la infancia

Como se había señalado con anterioridad, la actividad cerebral relacionada con el desempeño cognitivo se vuelve más precisa con la edad, y esto probablemente involucra un incremento en la conectividad tanto funcional como anatómica entre regiones cerebrales (Rubenstein & Rakic, 2013). Mediante estudios de conectividad funcional se ha encontrado que la actividad cerebral temprana se caracteriza por conexiones funcionales de corto alcance entre regiones anatómicamente cercanas, que con la edad se van reemplazando por conexiones de largo alcance.

Lo anterior refleja un incremento en la integración neuronal y permite una transferencia más eficiente de información entre regiones cerebrales distantes (Honey, Thivierge & Sporns, 2010). Se considera que la conectividad funcional se modifica sustancialmente y de forma paralela a otros cambios biológicos (principalmente de mielinización y poda sináptica), así como a cambios comportamentales que caracterizan al desarrollo humano (Honey, Thivierge & Sporns, 2010).

En cuanto a la conectividad funcional relacionada con el lenguaje, uno de los estudios que se ha llevado a cabo con niños sanos es el de Wilke et al. (2009), en el cual se obtuvieron imágenes de RMf de una muestra de niños con edad media de 10 años y se identificaron áreas cerebrales activadas en respuesta a una tarea de lenguaje receptivo. Las regiones identificadas, consistentes en áreas posteriores y anteriores tanto del hemisferio izquierdo como del derecho, se utilizaron como semillas para un análisis de conectividad funcional subsecuente. Se encontró una fuerte conectividad cerebral entre todas las regiones de lenguaje, reflejando una extensa conectividad dentro de este sistema de lenguaje (Wilke et al., 2009).

Hasta la fecha las investigaciones que han planteado una relación entre patrones de conectividad funcional en estado de reposo y habilidades de lenguaje en la población infantil se han efectuado principalmente en muestras con patologías que se sabe afectan las habilidades lingüísticas, por ejemplo afasias, dislexias y diferentes tipos de epilepsia. La razón para este tipo de evaluaciones radica en el hecho de que una gran variedad de trastornos neurológicos y psicológicos se relacionan no sólo con la disfunción de ciertas áreas cerebrales, sino también con la forma en la que estas regiones se conectan tanto a nivel anatómico como funcional (Fair et al., 2007).

En apoyo al presente trabajo de investigación, se pueden mencionar tres estudios relevantes:

1. Estudio llevado a cabo por Besseling et al. en el 2013. Se utilizó una muestra de 23 niños (de 8 a 14 años) con epilepsia rolándica y 21 participantes control pareados por edad. A todos los participantes se les evaluó con una batería de lenguaje y se obtuvo un puntaje general de sus habilidades lingüísticas. Además, se obtuvieron imágenes funcionales de los participantes en estado de reposo.

En los niños con epilepsia rolándica, se observó un rendimiento disminuido en las pruebas de lenguaje en comparación con los sujetos control. Se encontró que en los pacientes había una menor conectividad entre regiones motoras y de lenguaje (en específico, entre el área sensoriomotora del hemisferio izquierdo y el giro frontal inferior derecho), y que en dicho grupo una menor conectividad funcional estaba asociada a menores puntajes de lenguaje. Este estudio mostró la posibilidad de hallar un correlato neuronal de deficiencias de lenguaje, en términos de patrones de conectividad funcional alterados (Besseling, 2013).

2. Investigación realizada por Wilke, Hauser, Krägeloh-Mann y Lidzba en el 2013. Se efectuaron análisis de conectividad funcional en estado de reposo en una muestra de niños y adolescentes que tuvieron un nacimiento prematuro, y se compararon con los datos de sujetos con un desarrollo normal. Las habilidades receptivas de lenguaje fueron evaluadas mediante la sub-escala de comprensión verbal de la batería WISC (*Weschler Intelligence Scale for Children*).

En los participantes de nacimiento prematuro, se encontró una conectividad funcional de mayor magnitud en zonas del lóbulo temporal superior implicadas en lenguaje. Además, en dichos participantes se encontró un mayor grado de conectividad entre estas zonas cerebrales y otras regiones tanto intrahemisféricas como interhemisféricas; es posible que estas características reflejen un mecanismo compensatorio. Por otro lado, el grado de lateralización en la conectividad funcional presentó una relación significativa con habilidades de comprensión verbal, sugiriendo que una representación cerebral más

bilateral de la comprensión de lenguaje se asocia a un mejor rendimiento (Wilke et al., 2013).

3. Estudio realizado por Verly et al. en el 2014. Se investigaron las propiedades de conectividad funcional relacionadas con redes de lenguaje en un grupo de pacientes con trastorno del espectro autista y con un déficit de lenguaje co-mórbido. Los resultados obtenidos a partir de estos pacientes se contrastaron con los de un grupo de niños igualado en condiciones de edad, con una historia de desarrollo normal.

A pesar de que se encontró una conectividad funcional preservada entre centros clásicos de lenguaje (área de Wernicke y Broca) en el grupo de pacientes, se observó una conectividad funcional disminuida entre regiones del cerebelo derecho y áreas relacionadas con el lenguaje (incluyendo al área de Wernicke y de Broca, áreas prefrontales dorsolaterales, premotoras y motoras suplementarias) en dicho grupo (Verly, 2014). También se encontró una conectividad deteriorada entre el área de Broca y regiones prefrontales dorsolaterales implicadas en control modulador; los autores señalan que estas disfunciones pueden dar cuenta de los déficits de lenguaje que se presentan en este tipo de pacientes.

Adicionalmente, se pueden señalar los estudios de conectividad funcional que se han realizado en relación con medidas de inteligencia. En varias de estas investigaciones, se han realizado evaluaciones en niños sanos y se han correlacionado características de conectividad funcional con puntajes de pruebas como la WISC. Se han encontrado relaciones significativas entre estas variables en investigaciones como las de van den Heuvel, Stam, Kahn & Hulshoff Pol (2009) Langeslag et al. (2013) y Li et al. (2014). Como comentario adicional, en el estudio de Li et al (2014) se utilizó un análisis ICA para evaluar la conectividad funcional.

Finalmente, se encuentra el estudio de Moreno, Concha, Ortiz y Barrios del 2014, en el que se estudió una muestra de niños sanos de entre 7 y 9 años. En esta investigación se encontró una relación significativa entre diversas habilidades cognitivas medidas por la ENI y características estructurales del cuerpo calloso obtenidas mediante imagenología cerebral.

III. Justificación

La exploración de la conectividad funcional cerebral en el ser humano representa una herramienta útil para adquirir una mejor comprensión sobre procesos cognitivos complejos como el lenguaje. En el caso de la población infantil, las exploraciones que se han realizado hasta el momento han demostrado que existe una relación relevante entre el funcionamiento cognitivo (el lenguaje incluido) y ciertas características de conectividad funcional. Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo en esta población han sido relativamente escasas, sobre todo en muestras de sujetos sin alteraciones neurológicas o psicológicas.

El estudio del funcionamiento normal del lenguaje en la infancia, tanto a nivel comportamental como cerebral, puede revelar aspectos importantes sobre los requisitos y procesos necesarios para el adecuado desarrollo de este dominio cognitivo. Mediante la evaluación de la conectividad funcional cerebral en relación con el lenguaje, se pueden adquirir conocimientos no sólo sobre las áreas cerebrales relevantes para el procesamiento lingüístico, sino sobre la interacción existente entre estas regiones y su relación con diferentes aspectos del lenguaje.

Además, y considerando la importancia que el desarrollo normal del lenguaje tiene en el desenvolvimiento adecuado de las personas en su ambiente cotidiano, el conocimiento sobre el procesamiento normal del lenguaje y su organización a nivel cerebral puede contribuir al esclarecimiento del funcionamiento patológico en este dominio cognitivo, junto con sus posibles formas de intervención.

Por otro lado, la investigación sobre la posible influencia que el sexo tiene en funciones de lenguaje durante la infancia puede ayudar a aclarar este tema, que aún no ha sido comprendido en su totalidad. Debido a que ya hay antecedentes sobre la relación entre la batería ENI y aspectos de RM, se consideró una opción viable utilizar dicha batería neuropsicológica para la evaluación del lenguaje en el presente trabajo.

3.1 Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la relación entre los patrones de conectividad funcional cerebral y las funciones de lenguaje en los niños en edad escolar?
- ¿Existen diferencias en las características de las redes de conectividad funcional cerebral en función del desempeño de los niños en edad escolar en tareas de lenguaje?
- ¿Existen diferencias de sexo en las funciones de lenguaje de los niños en edad escolar?
- ¿Existen diferencias en las características de las redes de conectividad funcional cerebral relacionadas con el lenguaje en función del sexo en los niños en edad escolar?

IV. Objetivos

El objetivo general del presente trabajo fue caracterizar la relación que existe entre los patrones de conectividad funcional cerebral y las funciones de lenguaje observadas en una muestra de niños en edad escolar, con una historia de desarrollo normal.

Los objetivos específicos fueron:

1. Obtener patrones de conectividad funcional de la muestra de estudio mediante RMf en estado de reposo.
2. Obtener datos del desempeño lingüístico de los participantes mediante la administración de la batería ENI.
3. Determinar si existe una relación entre los patrones de conectividad funcional cerebral y las funciones de lenguaje examinadas.
4. Evaluar si existen diferencias en las características de conectividad funcional cerebral en función del nivel de desempeño lingüístico (por arriba o por debajo del promedio de la población hispanoparlante) en la muestra de estudio.
5. Establecer si existen diferencias de sexo en las funciones de lenguaje evaluadas.

6. Establecer si existen diferencias en las características de conectividad funcional cerebral en relación con el sexo.

V. Hipótesis

Las hipótesis planteadas para esta investigación fueron las siguientes:

1. Existe una relación significativa entre los patrones de conectividad funcional obtenidos a partir de la RMf en estado de reposo y el desempeño de la muestra de estudio en tareas de lenguaje.
2. Existen diferencias significativas en las características de los patrones de conectividad funcional obtenidos en relación con el nivel de desempeño (por arriba o por debajo del promedio) de los niños en las tareas de lenguaje.
3. Existen diferencias de sexo significativas en el desempeño de la muestra de estudio en las tareas de lenguaje.
4. Existen diferencias significativas en las características de los patrones de conectividad funcional en relación con el sexo de los niños evaluados.

VI. Método

6.1 Tipo y diseño de investigación

Se trató de un estudio descriptivo y correlacional con diseño transversal, que fue llevado a cabo en una muestra no probabilística e intencional de participantes sanos con el propósito de describir las posibles relaciones entre las variables evaluadas.

6.2 Participantes

La presente investigación contó con 70 participantes (30 niños y 40 niñas), con edades de entre 6 y 9 años y con nivel de escolaridad correspondiente al nivel básico (primaria). Se les reclutó a partir de invitaciones en escuelas primarias locales, en las cuales se explicó las características generales del estudio a padres y niños. Para los casos en los que tanto los padres como el niño estuvieron de acuerdo en participar, se les brindó información más detallada sobre los criterios de selección así como la metodología del proyecto, y se les invitó a hacer preguntas y disipar sus dudas. Con el fin de evitar la mayor deserción posible, se le explicaron al niño los detalles de participar en un estudio de RM. Además se le ofreció un premio por concluir el estudio siguiendo las instrucciones. En los casos en que el niño y sus padres dieron su aprobación, se procedió con la firma de una carta de consentimiento por parte de los padres.

A continuación se llevó a cabo una entrevista estructurada, junto con una exploración médica general, con el fin de descartar a los individuos que no cumplieran con los criterios de selección para la muestra de estudio. Con este mismo fin, a los posibles participantes se les aplicó el test Gestáltico Visomotor Bender, que evalúa el desarrollo visomotor reflejo del desarrollo mental del niño (Bender, 2003). Los criterios de selección para el presente estudio fueron:

Criterios de inclusión

- Rango de edad de entre 6 y 9 años al momento de las evaluaciones.
- Encontrarse realizando estudios de nivel básico correspondiente a primaria.
- Encontrarse en estado físico saludable.
- Gestación a término.
- Consentimiento informado por escrito con firma de los padres.

Criterios de exclusión

- Presencia de déficits neurológicos.
- Antecedentes de problemas de neurodesarrollo.
- Problemas de aprendizaje o de lenguaje.
- Desempeño en test Gestáltico Visomotor Bender por debajo del nivel esperado de acuerdo a la edad, según la escala de maduración infantil.
- Haber repetido uno o varios años escolares.
- Contraindicaciones para el estudio de RM (presencia de prótesis o implantes metálicos, claustrofobia, etc.).

Criterio de eliminación

- Presencia de artefactos en las imágenes de RM obtenidas.

Fue necesario descartar los datos de RM de 4 participantes, debido al hallazgo de artefactos en las imágenes registradas que fueron ocasionados por el movimiento de los niños dentro del resonador. De esta forma, la muestra final del estudio estuvo conformada por 66 participantes.

En relación con la evaluación neuropsicológica que se llevó a cabo como parte del protocolo, hubo 18 participantes que por diversas circunstancias no terminaron la aplicación de la ENI. En

consecuencia a esto y para contar con un mayor poder estadístico, se utilizaron los datos de RM de la muestra final de estudio (n= 66) para obtener mapas de conectividad funcional, pero para llevar a cabo los análisis entre conectividad funcional y el desempeño en la ENI se usaron únicamente los datos de los participantes que terminaron la batería. La muestra de los participantes que terminaron la aplicación de la batería ENI así como la sesión de RM estuvo conformada entonces por 48 niños.

6.3 Instrumentos

Como se mencionó anteriormente, se utilizó el test Gestáltico Visomotor Bender con fines de selección. Este test evalúa la integridad de la función visomotora, que se asocia principalmente a la percepción visual, la habilidad motora manual y la capacidad de organización o representación (Bender, 2003), y que sirve como indicador del desarrollo de la inteligencia infantil y para la detección de deficiencia mental. El test Gestáltico Visomotor consiste en la copia de 9 figuras, a partir de muestras proporcionadas al participante. La calificación de dicho test mediante la escala de maduración Koppitz permite establecer un nivel de maduración infantil expresado en años, basado en el número de errores en la reproducción de los diseños.

Para llevar a cabo la evaluación de lenguaje, y como parte de un estudio más amplio que se llevó a cabo en el presente laboratorio, se aplicó la batería ENI (Evaluación Neuropsicológica Infantil). Esta batería neuropsicológica se puede administrar a niños en edad escolar, desde los 5 hasta los 16 años. Como ya se había señalado, el propósito de la ENI es examinar el desarrollo cognitivo en niños de población hispanoparlante, lo cual involucra la valoración de las habilidades cognitivas y conductuales que se consideran un reflejo de la integridad del sistema nervioso central (Matute et al., 2007). Las diversas habilidades cognitivas evaluadas por la ENI están agrupadas en tres dominios: funciones cognitivas, habilidades de rendimiento académico y funciones ejecutivas.

Las funciones de lenguaje evaluadas por la ENI están incluidas dentro del dominio de funciones cognitivas, y los subdominios de lenguaje que se examinan consisten en las capacidades de repetición, expresión y comprensión. Cada uno de los subdominios que conforman la ENI se compone a su vez de diferentes tareas, por lo que esta batería constituye un instrumento muy

completo para la exploración neuropsicológica del niño. Las tareas de lenguaje que se administran para la evaluación de cada subdominio del lenguaje se describen en la Tabla 1. Para la presente investigación se examinaron y analizaron únicamente los puntajes obtenidos en las tareas de lenguaje.

Tabla 1. Tareas que conforman la evaluación de lenguaje por la batería ENI.

Subdominio	Tarea	Descripción
Repetición	Sílabas	Repetición oral de sílabas
	Palabras	Repetición oral de palabras
	No palabras	Repetición oral de no palabras
	Oraciones	Repetición oral de oraciones
Expresión	Denominación de imágenes	Expresión de la palabra correspondiente a la imagen indicada
	Coherencia narrativa	Narración de un cuento previamente escuchado
	Longitud de la expresión	Longitud de la narración del cuento
Comprensión	Designación de imágenes	Señalar la imagen correspondiente a la palabra indicada
	Seguimiento de instrucciones	Señalar imágenes correspondientes a la instrucción dada
	Comprensión del discurso	Responder a preguntas sobre una narración anteriormente escuchada

La ejecución del niño evaluado por la ENI se clasifica, de acuerdo a datos normativos, en los siguientes rangos: promedio, por arriba del promedio, inferior o muy inferior al promedio; un desempeño por arriba del promedio corresponde a un percentil superior a 75, y un desempeño por debajo del promedio corresponde a un percentil inferior a 26.

6.4 Aparatos

Las imágenes por resonancia magnética se adquirieron en la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM, Campus Juriquilla, mediante un equipo de resonancia magnética de 3.0 Teslas G.E. Discovery MR750 (General Electric, Waukesha, WI) con una bobina de cabeza de 16 canales.

6.5 Procedimiento

Se llevó a cabo una sesión inicial con los padres y su hijo para corroborar que el posible participante cumpliera con los criterios de selección. En esta primera sesión se realizó una entrevista estructurada, en la que se indagó sobre los antecedentes prenatales, perinatales y postnatales del niño, su historia de desarrollo, antecedentes de problemas neurológicos, psicológicos y de salud física, así como sobre su rendimiento académico. Durante esta sesión se efectuó también una exploración médica general y al niño se le aplicó el test Gestáltico Visomotor Bender. De forma posterior a la evaluación de esta información y a la confirmación de que el participante era apto para participar en el estudio, se les citó a los padres y al niño para dos sesiones subsecuentes, en las que se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

a) Evaluación mediante la batería ENI

La aplicación de la batería ENI se dividió en dos sesiones de dos horas aproximadamente, en función de la disposición y la posible presencia de fatiga en cada participante. Las evaluaciones se llevaron a cabo en días consecutivos, en un aula con condiciones adecuadas de iluminación y sonido, libre de distracciones.

b) Obtención de imágenes de resonancia magnética en estado de reposo.

La adquisición de las imágenes de resonancia magnética se realizó al final de una de las sesiones de evaluación neuropsicológica, y para fomentar una mayor tranquilidad en los niños durante la obtención de las imágenes de RM, se permitió que uno de los padres del niño lo acompañara en la sesión. Esta adquisición de imágenes incluyó:

- Una secuencia de imagen estructural, de tipo estructural 3D de alta resolución con contraste tipo T1 y con una secuencia de pulso SPGR (*Spoiled Gradient Recalled Echo*). Esta secuencia tuvo una duración de 5 minutos, con un tiempo de repetición (TR) de 8.1 ms y un tiempo de eco (TE) de 3.2 ms. Se utilizó un ángulo de inclinación de 12.0° para el pulso

de radiofrecuencia y una ventana de 256 mm en una matriz de 256x256, dando una resolución espacial de 1x1x1 mm³ para las imágenes.

- Una secuencia de imagen funcional, es decir, con contraste tipo T2* sensible al efecto BOLD, mientras los participantes estaban en reposo con los ojos cerrados. Esta secuencia tuvo una duración de 5 minutos, con un tiempo de repetición (TR) de 2000 ms y un tiempo de eco (TE) de 40 ms. Se obtuvieron 150 volúmenes, y la resolución espacial de las imágenes fue de 4x4x4 mm³.

Para las dos secuencias, se les dio a los participantes la instrucción de intentar mantenerse lo más quietos posible, evitando realizar movimientos. Para la secuencia de imagen funcional, se les solicitó que se mantuvieran relajados y sin pensar en nada en particular, dejando que sus pensamientos fluyeran de forma normal.

6.6 Análisis de datos

Los puntajes obtenidos en cada tarea de lenguaje fueron convertidos a puntajes escalares, de acuerdo a los puntajes normativos por edad indicados en Matute et al. (2007). Para obtener un solo valor por cada subdominio del lenguaje (repetición, expresión o comprensión), se sumaron los puntajes escalares dentro de cada subdominio, y los valores resultantes fueron transformados a puntajes estándar (percentiles) por medio de los parámetros señalados por Matute et al. (2007). Estos puntajes estándar fueron los que se introdujeron para efectuar los análisis de la relación entre conectividad funcional y habilidades de lenguaje.

Los datos de las imágenes de RM obtenidas se analizaron mediante el software FSL V5.1 (*FMRIB Software Library, Oxford, UK*), el cual es un programa desarrollado para llevar a cabo análisis de datos de resonancia magnética.

Como parte del preprocesamiento de las imágenes de resonancia magnética obtenidas, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- Se realizó una corrección de variaciones en la intensidad espacial (inhomogeneidades) mediante la herramienta FAST (*FMRIB's Automated Segmentation Tool*).

- Se realizó una corrección de movimiento por medio de la herramienta MCFLIRT (*Motion Correction FMRIB's Linear Image Registration Tool*).
- Se removieron los tejidos que no formaban parte del cerebro con la herramienta BET (*Brain Extraction Tool*), como se muestra en la Figura 5.

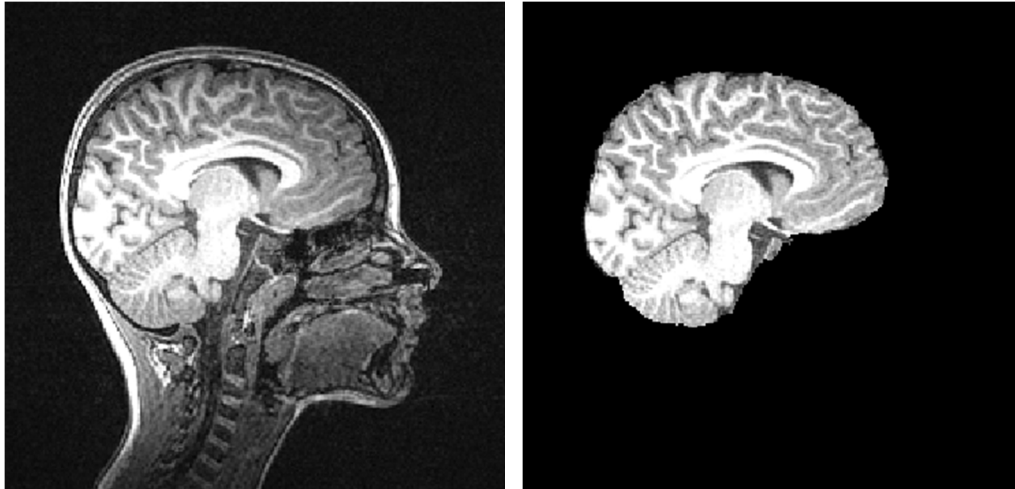


Figura 5. Proceso de extracción de tejido cerebral mediante herramienta BET.

- Se llevó a cabo un suavizado espacial mediante el uso de un kernel Gaussiano, con la finalidad de reducir el ruido en la señal obtenida y mejorar la razón señal/ruido.
- Se efectuó un filtrado temporal de paso alto para remover fluctuaciones de frecuencias menores a .01 Hz en la señal.
- Se registraron los datos de RMf de cada sujeto con sus imágenes estructurales y posteriormente con una imagen estructural estándar del Instituto Neurológico de Montreal 152 (*Montreal Neurological Institute, MNI*). Esto se realizó mediante las herramientas FLIRT (*FMRIB's Linear Image Registration Tool*) y FNIRT (*FMRIB's Nonlinear Image Registration Tool*), respectivamente.

A continuación se llevó a cabo un análisis de componentes independientes, en particular, un análisis grupal con concatenación temporal de componentes independientes (*temporal-concatenation group independent component analysis, TC-GICA*) (Beckmann et al., 2005). Ya se mencionaron con anterioridad las ventajas de los análisis ICA. El TC-GICA se basa en una concatenación temporal de todos los datos individuales de RMf (es decir, los obtenidos por cada

participante), para realizar un análisis ICA a partir de este set de datos y así obtener componentes de conectividad funcional a nivel grupal.

Dicho análisis se llevó a cabo mediante la herramienta de MELODIC (*Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components*) de FSL, de forma que los datos de RMf fueron segregados en patrones de actividad de reposo representados por componentes independientes de conectividad funcional. Cada componente consistió en un mapa espacial representando redes neuronales en estado de reposo o artefactos fisiológicos.

El siguiente paso consistió en examinar visualmente los mapas adquiridos, para seleccionar una red que tuviera una organización espacial correspondiente a áreas relacionadas con lenguaje. La red que se encontró incluía a los giros inferior frontal y superior temporal en el hemisferio izquierdo. Una vez que se identificó esta red de lenguaje, se utilizaron los resultados del análisis TC-GICA para realizar un análisis de regresión doble, con el fin de obtener versiones individuales de dicho mapa espacial por cada participante (Filippini et al., 2009).

Posteriormente, se llevaron a cabo análisis de regresión lineal para cada voxel que representa al cerebro, con el fin de identificar relaciones significativas entre la conectividad funcional del mapa espacial seleccionado y los puntajes de los participantes en los subdominios de lenguaje de la ENI (repetición, comprensión y expresión). La edad y el sexo de los participantes se introdujeron como variables de confusión.

En los casos en que la conectividad funcional de la red de lenguaje mostró una relación lineal significativa con los puntajes de lenguaje, se obtuvieron las coordenadas de los valores máximos (es decir, de las regiones cerebrales aisladas que mostraron los valores más altos de significancia) mediante el comando *Cluster*. Las coordenadas obtenidas se convirtieron del sistema MNI al sistema Talairach con la transformada *icbm2tal* (Lancaster et al., 2007) y se usó la aplicación *Talairach Client* para identificar las áreas anatómicas correspondientes a estas coordenadas; se seleccionó la opción de sustancia gris más cercana (*nearest gray matter*).

Por otro lado, a partir de los datos de cada subdominio de lenguaje se definieron dos grupos; uno de ellos consistió en los puntajes por arriba del promedio de la población hispanoparlante y el otro, en los puntajes por debajo del promedio. Se llevaron a cabo pruebas t de Student para

identificar diferencias significativas en los patrones de conectividad funcional de la red de lenguaje en función del nivel de desempeño en cada subdominio de lenguaje.

Asimismo, se realizó una prueba t de Student para identificar diferencias significativas en los patrones de conectividad funcional de la red de lenguaje en función del sexo. Todos los análisis estadísticos que involucraron a los datos de RMf se llevaron a cabo para cada voxel que representa al cerebro, mediante el comando *Randomise* de FSL y tomando como nivel de significancia $p < 0.05$ corregida para múltiples comparaciones (método de *threshold free cluster enhancement*, desarrollado por Smith & Nichols, 2009). Por último, se llevaron a cabo tres pruebas t de Student para evaluar la existencia de diferencias de sexo significativas en los puntajes obtenidos en cada subdominio de lenguaje.

VII. Resultados

El promedio de edad de la muestra final del estudio (n= 66) fue de 8.40 ± 0.78 años. A su vez, el promedio de edad de la muestra de participantes que terminaron la aplicación de la batería ENI junto con la sesión de RM (n= 48) fue de 8.43 ± 0.78 años. En la Tabla 2 se muestran las características demográficas de ambas muestras.

Tabla 2. Frecuencia y porcentajes de distribución de las características demográficas de los participantes que conformaron las muestras del presente estudio.

Características demográficas		RM (n= 66)		RM y ENI (n= 48)	
		Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Edad	6	2	3%	2	4%
	7	17	26%	11	23%
	8	30	45%	22	46%
	9	17	26%	13	27%
Sexo	Femenino	36	55%	28	58%
	Masculino	30	45%	20	42%

Notas. RM= muestra de participantes que se utilizó para la obtención de mapas de conectividad funcional. RM y ENI= muestra de participantes que se usó para los análisis entre conectividad funcional y funciones de lenguaje.

En cuanto a los mapas de conectividad funcional, se identificaron 47 componentes. Mediante una inspección visual se identificó a 12 de ellos como artefactos, ya que tenían una distribución espacial que correspondía principalmente al líquido cefalorraquídeo o a la sustancia blanca.

A partir de los componentes restantes, se identificaron redes fronto-parietales (que se han relacionado con procesos atencionales y medidas de inteligencia), prefrontales (que se han visto involucradas en funciones ejecutivas y de regulación emocional), sensoriomotoras (que incluyen a la corteza sensorial primaria y a la corteza motora primaria) y de estado basal (que involucran a zonas mediales frontales, inferiores parietales, temporales y al cíngulo posterior), segregadas en varios componentes. El componente que se identificó como la red de lenguaje se muestra en la Figura 6. Como puede observarse, el mayor peso del componente se encuentra en una localización análoga al área de Broca.

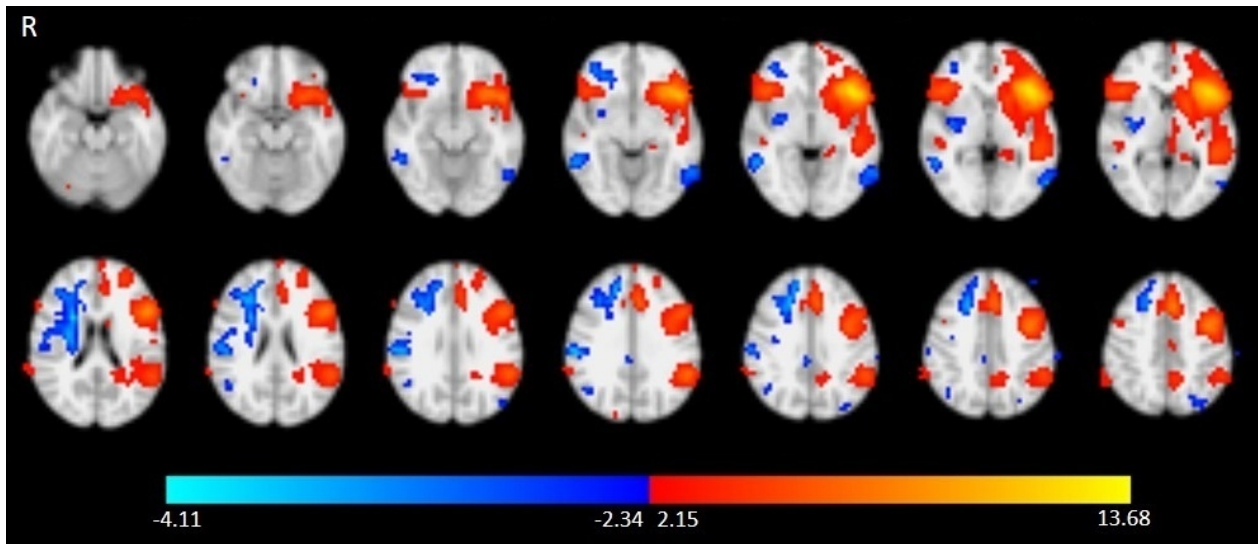


Figura 6. Mapa espacial que representa la red de lenguaje hallada mediante el análisis grupal con concatenación temporal de componentes independientes. Las barras de color indican puntajes Z de los pesos del componente por voxel.

7.1 Relación entre conectividad funcional cerebral y desempeño lingüístico

La conectividad funcional de la red de lenguaje mostró una relación lineal significativa positiva con los puntajes de expresión de lenguaje. No se encontró una relación lineal significativa entre la conectividad de dicho componente y los puntajes de repetición ni en los de comprensión de lenguaje. En el caso del subdominio de expresión, las áreas cerebrales involucradas en esta relación significativa consistieron en el giro frontal inferior izquierdo y el giro temporal superior izquierdo, correspondientes al área de Broca y al área de Wernicke respectivamente, así como en el putamen, la cabeza del núcleo caudado, la ínsula anterior, la corteza motora suplementaria y el precúneo, igualmente en el hemisferio izquierdo (Figura 7).

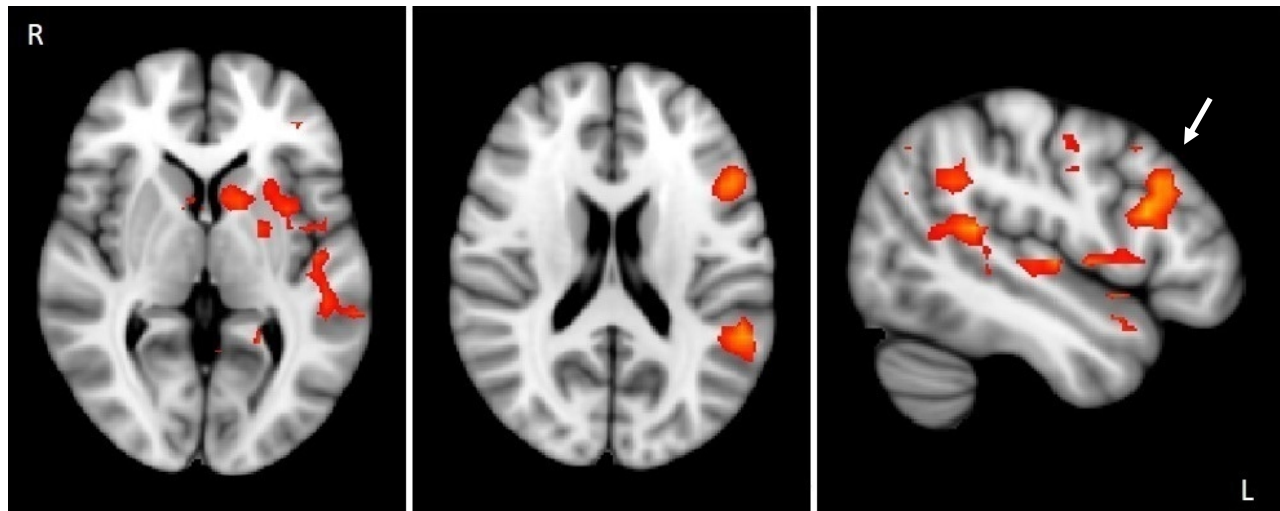


Figura 7. Regiones cerebrales con un ajuste lineal positivo entre el nivel de conectividad funcional y los puntajes de expresión de lenguaje. La flecha señala el cluster que se utilizó para obtener la correlación entre los puntajes de expresión y el nivel de coactivación del área de Broca dentro de la red de lenguaje (ver Figura 9).

Con el fin de obtener las localizaciones más representativas de los valores máximos para esta relación significativa, dichos valores se adquirieron por hemisferio y por lóbulo. Para el reporte de éstos se incluyó sólo a los clusters (conjunto de voxeles contiguos) significativos que tuvieran un tamaño mínimo de 30 voxeles.

En las Tablas 3, 4 y 5 se muestran las áreas del hemisferio izquierdo, del hemisferio derecho y del cerebelo correspondientes a los valores máximos para esta relación significativa. Como muestra la Tabla 3, las principales regiones del hemisferio izquierdo involucradas en el ajuste lineal positivo entre la conectividad de la red de lenguaje y los puntajes de expresión corresponden al área de Broca (área 44 de Brodmann), al área de Wernicke (áreas 22, 39 y 40 de Brodmann), a la corteza premotora y suplementaria (área 6 de Brodmann), a regiones de la corteza prefrontal (áreas 9 y 47 de Brodmann), a regiones del cíngulo, a la ínsula y el núcleo caudado.

Tabla 3. Coordenadas de valores máximos de las regiones del hemisferio izquierdo dentro de la red de lenguaje que mostraron una relación lineal con los puntajes de expresión.

Lóbulo	Región/giro	Área de Brodmann	x	y	z	1-p	
Frontal	G. Frontal Superior	8	-6	26	52	0.998	
		6	-22	18	52	0.998	
		9	-18	50	32	0.994	
	G. Frontal Medial	6	-10	2	56	0.998	
		9	-2	46	28	0.978	
	G. Frontal Medio	8	-30	26	44	0.998	
		9	-30	34	32	0.998	
		6	-18	2	64	0.997	
		10	-34	42	20	0.977	
	G. Frontal Inferior	9	-46	18	20	0.998	
		44	-50	10	16	0.998	
		46	-38	38	4	0.998	
		47	-38	18	-20	0.997	
	G. Precentral	6	-38	-10	44	0.998	
		9	-34	26	36	0.998	
		6	-46	-10	36	0.998	
		4	-38	-14	44	0.997	
	G. Subcalloso	34	-14	6	-20	0.966	
	Temporal	G. Temporal Superior	22	-50	-10	0	0.998
			39	-54	-54	28	0.998
13			-42	-46	16	0.998	
22			-62	-58	12	0.998	
13			-42	-46	16	0.998	
22			-62	-58	12	0.998	
G. Temporal Medio		21	-54	-46	12	0.998	
		39	-42	-54	12	0.998	
		21	-54	-46	12	0.998	
		39	-42	-54	8	0.998	
		22	-50	-42	0	0.998	
		39	-42	-54	8	0.998	
G. Temporal Transversal		41	-34	-38	16	0.998	
		41	-34	-38	16	0.998	
Parietal		G. Poscentral	2	-50	-18	48	0.998
	40		-38	-26	48	0.998	
	2		-50	-18	48	0.998	
	40		-38	-26	48	0.998	
	Lóbulo Parietal Inferior	40	-34	-34	48	0.997	

		40	-34	-38	48	0.997
Límbico	G. Cingulado	31	-10	-6	48	0.998
		24	-6	10	44	0.998
		32	-6	26	36	0.997
		31	-6	-26	40	0.99
		24	-6	-18	36	0.99
	G. parahipocampal	19	-22	-50	0	0.996
Sub-lobar	Ínsula	13	-38	14	20	0.998
		*	-34	22	-4	0.998
		13	-38	-26	4	0.998
	Núcleo caudado	Cabeza	-14	18	-12	0.981
	Claustro	*	-26	22	-8	0.997

Notas. G= giro. Las coordenadas se muestran en milímetros, en el sistema de coordenadas MNI. Los asteriscos denotan regiones que no fueron identificadas en el sistema.

Por otro lado, a partir de la Tabla 4 se puede observar que las regiones del hemisferio derecho relacionadas con este ajuste lineal consisten principalmente en el área homóloga al área de Broca (área 44 y 45 de Brodmann), la corteza premotora y suplementaria, regiones de la corteza prefrontal y regiones del cíngulo.

Tabla 4. Coordenadas de valores máximos de las regiones del hemisferio derecho dentro de la red de lenguaje que mostraron una relación lineal con los puntajes de expresión.

Lóbulo	Región/giro	Área de Brodmann	x	y	z	1-p
Frontal	G. Frontal Superior	6	26	26	60	0.998
		9	2	58	24	0.99
	G. Frontal Medial	32	10	14	48	0.998
	G. Frontal Inferior	45	38	30	0	0.982
		44	58	14	8	0.977
		47	26	10	-20	0.971
		47	50	22	-8	0.981
	G. Precentral	44	58	14	0	0.981
6		62	2	12	0.979	
Occipital	Cuneus	30	6	-66	8	0.981
		18	14	-70	20	0.97
Límbico	G. Cingulado	32	6	34	24	0.981
		32	6	34	24	0.981
	G. Parahipocampal	37	38	-38	-12	0.988
		37	38	-38	-12	0.988
	Cingulado Posterior	31	6	-66	20	0.97
		31	6	-66	20	0.97

Notas. G= giro. Las coordenadas se muestran en milímetros, en el sistema de coordenadas MNI.

Finalmente, la Tabla 5 indica que el hemisferio derecho del cerebelo mostró un papel predominante en el ajuste lineal encontrado, en comparación con el hemisferio izquierdo del cerebelo.

Tabla 5. Coordenadas de valores máximos de las regiones del cerebelo dentro de la red de lenguaje que mostraron una relación lineal con los puntajes de expresión.

Hemisferio	Lóbulo	Región/giro	Área de Brodmann	x	y	z	1-p
Izquierdo	Anterior	Culmen	*	-10	-50	-4	0.997
Derecho			*	2	-50	0	0.997
			*	6	-42	0	0.994
			*	26	-54	-16	0.987
			*	10	-50	0	0.993
			*	26	-54	-16	0.987
	Posterior	Declive	*	18	-62	-12	0.988
	*	*	*	2	-74	-8	0.986

Notas. Las coordenadas se muestran en milímetros, en el sistema de coordenadas MNI. Los asteriscos denotan regiones que no fueron identificadas en el sistema.

Adicionalmente, se hizo una selección de voxeles correspondientes al área de Broca, para correlacionar los puntajes de expresión con el nivel de coactivación de esta área dentro de la red de lenguaje. En la Figura 9 se muestran los resultados de este análisis.

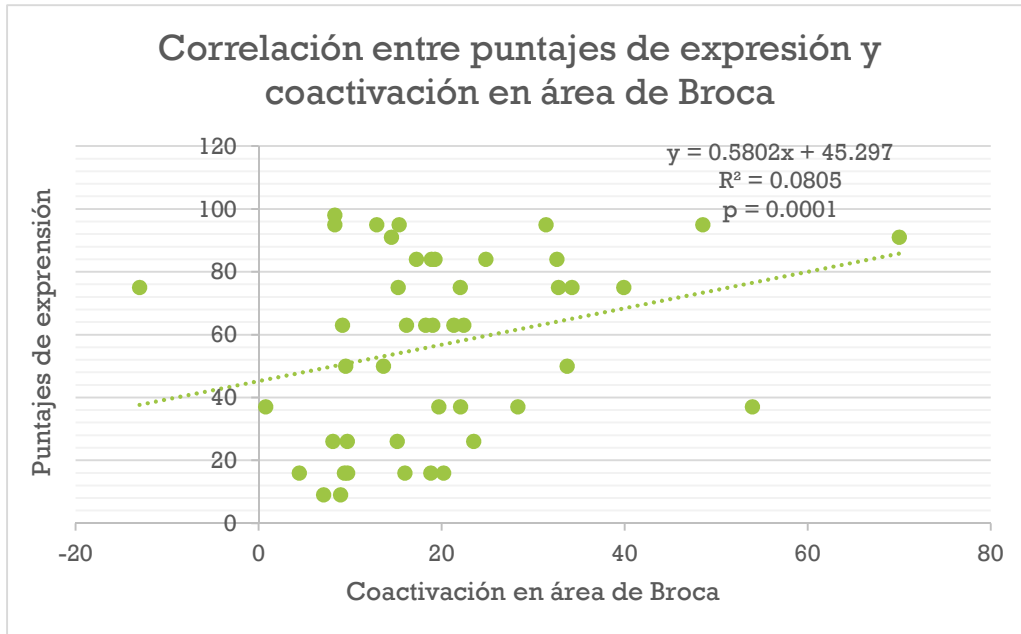


Figura 9. Correlación entre los puntajes de expresión y el nivel de coactivación del área de Broca dentro de la red de lenguaje (n= 45, se removieron tres datos que tenían valores mayores a 3 desviaciones estándar de la media de la distribución de observaciones, considerados como outliers).

7.2 Diferencias en conectividad funcional cerebral en función del nivel de desempeño lingüístico

En la Tabla 6 se puede observar el número de participantes que conformó el grupo de puntajes por arriba del promedio de la población hispanoparlante y el grupo de puntajes por debajo del promedio en cada subdominio de lenguaje.

Tabla 6. Número de participantes (n) que conformó los grupos de puntajes por arriba y por debajo del promedio de la población hispanoparlante en cada subdominio de lenguaje.

Subdominio	Puntajes por arriba del promedio (n)	Puntajes por debajo del promedio (n)
Expresión	14	8
Comprensión	14	8
Repetición	9	5

Se encontró una diferencia significativa en los patrones de conectividad funcional del componente de lenguaje en función del nivel de desempeño en la comprensión de lenguaje. El grupo conformado por los participantes con puntajes por debajo del promedio de la población hispanoparlante en comprensión demostró una mayor conectividad en las regiones que resultaron significativas, en comparación con el grupo de los participantes con puntajes por encima del promedio. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en los patrones de conectividad funcional entre los grupos de desempeño por encima y por debajo del promedio para las habilidades de expresión y repetición de lenguaje.

Como se puede observar en la Figura 10, las áreas cerebrales relacionadas con la diferencia significativa que se encontró consistieron en la corteza somatosensorial primaria y la corteza prefrontal del hemisferio izquierdo, así como en el núcleo caudado del hemisferio derecho.

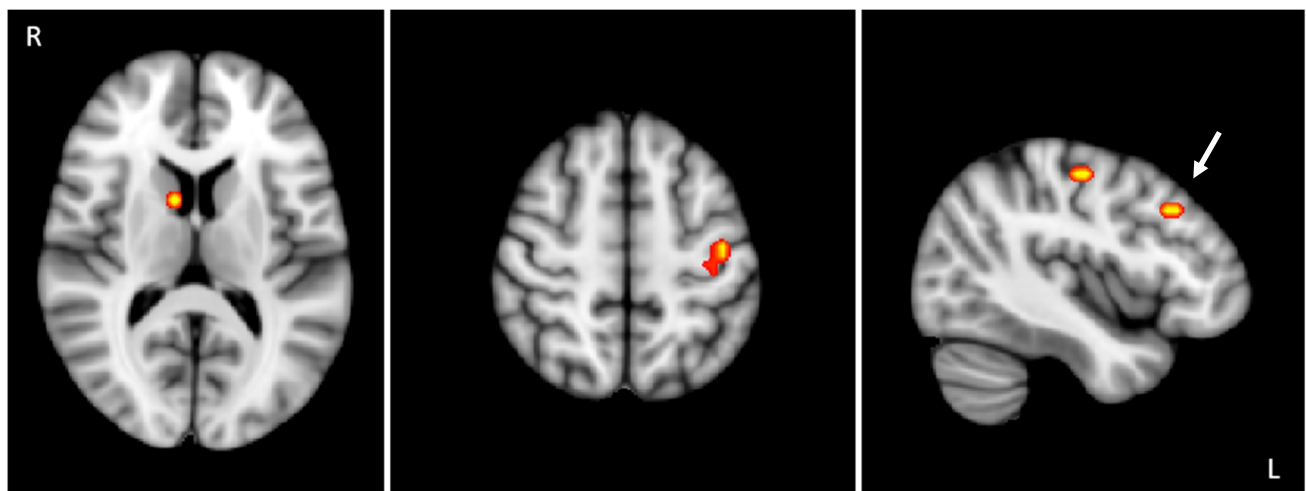


Figura 10. Regiones cerebrales involucradas en la diferencia significativa en conectividad funcional en función del nivel de desempeño en comprensión de lenguaje. La flecha señala el cluster que se utilizó para evaluar la coactivación promedio de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda con la red de lenguaje para los participantes con puntajes por encima y por debajo del promedio de la población hispanoparlante en la habilidad de comprensión (ver Figura 12).

En la Tabla 7 se muestran las áreas correspondientes a los valores máximos para la diferencia significativa que se halló entre los grupos de desempeño por encima y por debajo del promedio en cuanto a los patrones de conectividad funcional. Por medio de dicha tabla se puede corroborar que las principales regiones involucradas en esta diferencia significativa consisten en la corteza somatosensorial primaria (área 3 de Brodmann) y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda

(área 9 de Brodmann), ambas del hemisferio izquierdo, junto con el núcleo caudado del hemisferio derecho.

Tabla 7. Coordenadas de valores máximos de las regiones cerebrales de la red de lenguaje que mostraron diferencias significativas en los patrones de coactivación del componente de lenguaje en función del nivel de desempeño en la habilidad de comprensión.

Hemisferio	Lóbulo	Región/giro	Área de Brodmann	x	y	z	1-p	Valor t
Izquierdo	Parietal	G. Precentral	3	-38	-22	56	0.956	3.429
		G. Poscentral	3	-42	-14	52	0.955	3.486
	Frontal	G. Precentral	9	-42	22	36	0.951	3.045
Derecho	Sub-lobar	Núcleo Caudado	Cuerpo	10	6	12	0.954	4.538

Notas. G= giro. Las coordenadas se muestran en milímetros, en el sistema de coordenadas MNI.

En la Figura 11 se contrasta la ubicación de las regiones cerebrales involucradas en esta diferencia significativa con la distribución espacial de la red de lenguaje. Como puede observarse, estas áreas parecen encontrarse fuera de la red de lenguaje.

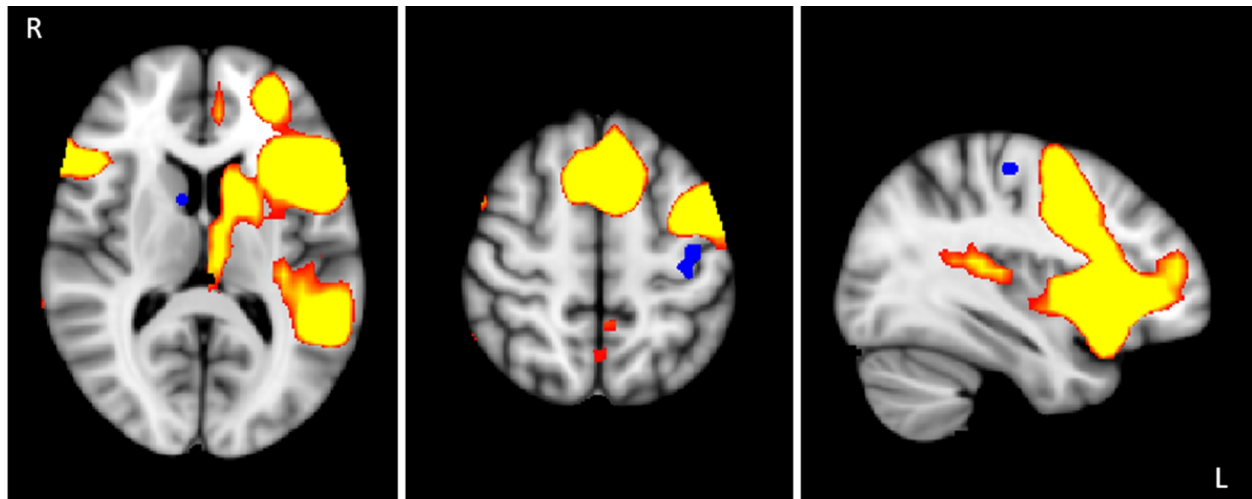


Figura 11. Regiones cerebrales involucradas en la diferencia significativa en conectividad funcional cerebral en función del nivel de desempeño en la comprensión de lenguaje (azul), junto con la red de lenguaje (amarillo).

Por último, se hizo una selección de voxeles correspondientes a la corteza prefrontal dorsolateral en el hemisferio izquierdo, para obtener la coactivación promedio de esta área con las regiones de la red de lenguaje para los grupos conformados por los participantes con puntajes por encima y por debajo del promedio de la población hispanoparlante en la habilidad de comprensión. En la

Figura 12 se muestran los resultados de este análisis. Como medida de comparación, en esta figura se incluyeron también los valores de coactivación promedio de la corteza prefrontal dorsolateral para el grupo de participantes que obtuvo puntajes correspondientes al promedio de la población hispanoparlante.

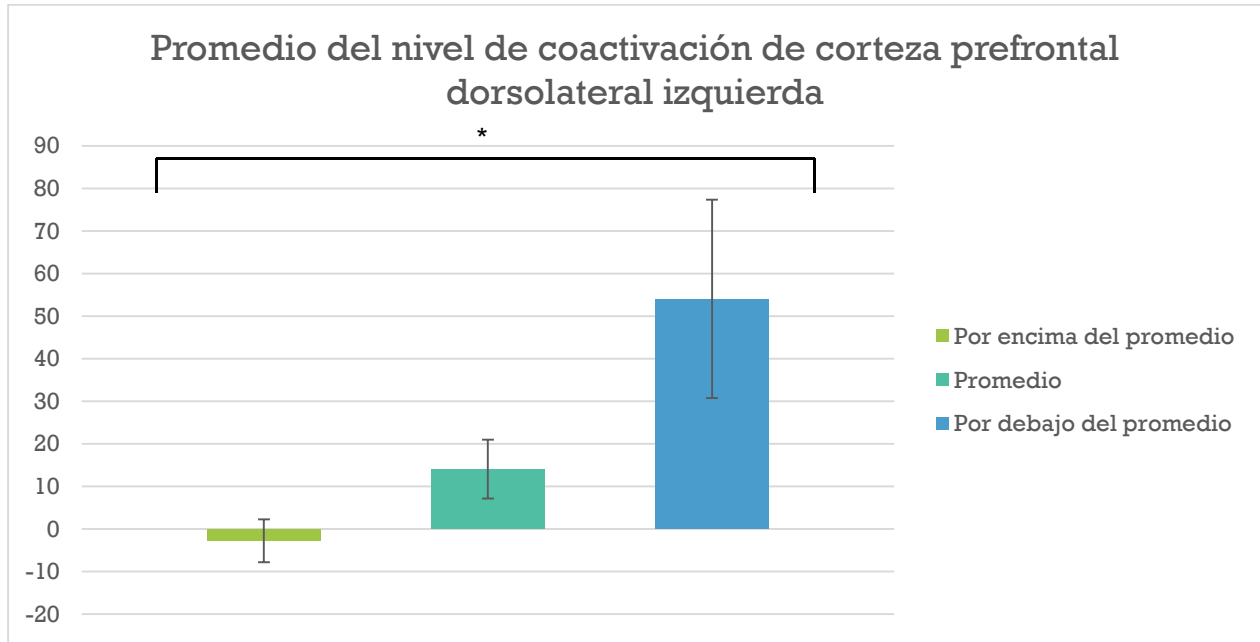


Figura 12. Promedio del nivel de coactivación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda con la red de lenguaje para los participantes con puntajes promedio, por encima y por debajo del promedio de la población hispanoparlante en la habilidad de comprensión (ver Figura 10).

7.3 Diferencias de sexo en conectividad funcional cerebral y en funciones de lenguaje

En primer lugar, no se encontró una diferencia significativa en los patrones de conectividad funcional del componente de lenguaje en función del sexo.

En cuanto a las medidas conductuales, y como puede observarse a partir de la Tabla 8, en los tres subdominios de lenguaje hubo una mayor proporción de niños con un rendimiento por encima del promedio en comparación con las niñas, y en general hubo también una mayor proporción de niños con un rendimiento por debajo del promedio en habilidades lingüísticas, en contraste con las niñas.

Tabla 8. Porcentaje de niñas y de niños que obtuvieron puntajes por encima y por debajo del promedio de la población hispanoparlante en cada subdominio de lenguaje.

Subdominio	Por encima del promedio		Por debajo del promedio	
	Niñas (%)	Niños (%)	Niñas (%)	Niños (%)
Expresión	28.6	30	14.3	20
Comprensión	25	35	17.9	15
Repetición	17.9	20	7.1	15

Nota. Los porcentajes de niñas con puntajes por encima y por debajo del promedio fueron obtenidos a partir del total de niñas (n=28), y los porcentajes de niños con puntajes por encima y por debajo del promedio fueron obtenidos a partir del total de niños (n=20).

Sin embargo, a partir de las pruebas t de Student que se llevaron a cabo no se observaron diferencias significativas en el desempeño entre niños y niñas en ninguno de los subdominios de lenguaje:

- No se encontró una diferencia significativa en los puntajes obtenidos por los niños (M= 60.95, D.E.= 24.8) y los obtenidos por las niñas (M= 57.5, D.E.=24.26) en el subdominio de repetición; $t(46) = 0.48$, $p=0.63$. (M= media, D.E.= desviación estándar).
- Tampoco se encontró una diferencia significativa en los puntajes obtenidos por los niños (M= 59.45, D.E.= 29.16) y los obtenidos por las niñas (M= 57.18, D.E.=29.06) en el subdominio de expresión; $t(46) = 0.27$, $p=0.79$.
- Igualmente, no se encontró una diferencia significativa en los puntajes obtenidos por los niños (M= 60.4, D.E.= 28.97) y los obtenidos por las niñas (M= 55.25, D.E.=26.77) en el subdominio de comprensión; $t(46) = 0.64$, $p=0.53$.

VIII. Discusión

Los resultados obtenidos en el presente trabajo apoyan la noción de que el procesamiento del lenguaje requiere de una interacción amplia y distribuida de regiones en el cerebro, y que tanto regiones corticales como subcorticales, de ambos hemisferios, son relevantes para el manejo del lenguaje desde la infancia. A partir de datos de RMf obtenidos en estado de reposo de una muestra de niños en edad escolar, y mediante un método dirigido por datos que consistió en un análisis de componentes independientes (ICA), se pudo obtener una red neuronal conformada por áreas asociadas a funciones de lenguaje. Este mapa de conectividad funcional incluyó al giro frontal inferior y al giro temporal superior, ambos en el hemisferio izquierdo y designados usualmente como las áreas clásicas de lenguaje, Broca y Wernicke.

En otros estudios de conectividad funcional se han obtenido redes de lenguaje con una distribución similar a la encontrada en este trabajo, aunque la mayor parte de ellos ha utilizado metodologías diferentes y ha empleado adultos como muestra de estudio. Un ejemplo de esto es el estudio de Tomasi & Volkow (2012), en el que se utilizó una base de datos de RMf en estado de reposo de adultos sanos y se designaron semillas de áreas relacionadas con el lenguaje (en este caso, el área de Broca y de Wernicke) para obtener mapas de conectividad funcional. En esta investigación se observó una red de lenguaje parecida a la hallada en el presente estudio.

También se encuentra el trabajo de Smith et al. del 2009, en el que se obtuvieron mapas de lenguaje análogos. En este caso se llevaron a cabo análisis mediante ICA para dos bases de datos; la primera consistió en una base de datos de activación de RMf de 29,671 sujetos y la segunda, en datos de RMf en estado de reposo de 36 sujetos. A pesar de las diferentes características de estas bases de datos, se obtuvo un par de mapas similar al de la presente investigación, que incluye a las áreas de Broca y de Wernicke en el hemisferio izquierdo. El mapa obtenido a partir de los datos de activación estaba asociado principalmente a tareas relacionadas con cognición y lenguaje.

Mediante el presente estudio se pudo corroborar que la red de lenguaje descrita en investigaciones con adultos se encuentra presente también en la infancia; es posible que en condiciones normales dicha red muestre una organización espacial similar a lo largo de la vida. El

hecho de que la red de lenguaje se haya observado sin la necesidad de plantear una hipótesis a priori y en ausencia de una tarea relacionada con este dominio cognitivo, indica que en la muestra de niños evaluada las zonas clásicas relacionadas con el lenguaje se mantienen en constante comunicación, incluso en el estado de reposo. Esta interacción continua es posiblemente el producto de una historia de activación simultánea del área de Broca y de Wernicke bajo diferentes contextos, que lleva a un fortalecimiento de sus conexiones funcionales, como señalan Fair et al. (2007) en relación a las áreas cerebrales que muestran patrones de co-activación en el estado de reposo.

El hecho de que se haya encontrado una relación lineal significativa entre la red de lenguaje identificada y la habilidad de expresión verbal permitió verificar que la red encontrada tiene un papel relevante en el desempeño lingüístico. Es importante señalar que aunque los participantes no estaban sometidos a una tarea específica al momento en que se realizó la adquisición de imágenes de RMf, las propiedades cerebrales de interacción e integración de información relacionadas con la conectividad funcional durante esta condición de reposo permiten predecir el desempeño de los participantes durante condiciones de demanda cognitiva, específicamente en cuanto al desempeño en tareas de lenguaje. En otros estudios se han observado también relaciones significativas entre la conectividad funcional durante el estado de reposo y el rendimiento cognitivo (van den Heuvel, Stam, Kahn & Hulshoff Pol, 2009; Langeslag et al., 2013; Alcauter et al., 2014; Li et al., 2014). Estos resultados en su conjunto demuestran la utilidad de la neuroimagen en reposo para explorar las capacidades funcionales del cerebro sin limitarse a la ejecución de una tarea en particular.

En apoyo a este hallazgo se puede aludir a los resultados del estudio realizado por Geranmayeh, Wise, Mehta & Leech (2014), en el que se encontró que una red de lenguaje que incluía a zonas frontales, temporales y parietales lateralizadas hacia el hemisferio izquierdo estaba relacionada específicamente con la activación cerebral durante una tarea de expresión de lenguaje. Dicha red parecía estar involucrada en procesos cognitivos de control relacionados con el habla proposicional, y dado la naturaleza de las tareas que conforman la evaluación de expresión verbal en el presente trabajo, esto podría ser posible también en el presente caso.

En el mapa de lenguaje que se encontró en la presente investigación se observó que una región correspondiente al área de Broca muestra un mayor peso en comparación con las regiones restantes que conforman a la red; esto puede considerarse como una mayor pertenencia o contribución de esta área a la red de lenguaje. Lo anterior puede explicar en parte por qué se observó una relación lineal significativa entre esta red y los puntajes en expresión de lenguaje. Esta relación significativa, al ser positiva, indica que una mayor conectividad entre las áreas involucradas en dicha relación se asocia a un mejor desempeño en cuanto a la expresión del lenguaje.

Es notable que las áreas cerebrales involucradas en esta relación significativa se hayan considerado por diversos estudios como regiones vinculadas a procesos de planeación, iniciación y producción del discurso. En primer lugar, se encuentra el área de Broca, que clásicamente ha sido considerada como el centro cerebral de expresión de lenguaje (Bishop, 2006; Catani & Mesulam, 2008), y que se sabe tiene extensas conexiones anatómicas y funcionales con otras de las regiones involucradas en la relación significativa encontrada, como la corteza premotora, la corteza motora suplementaria, la corteza prefrontal, la ínsula, el cíngulo y el área de Wernicke (Joseph, 2000; Van Schie, Toni & Bekkering, 2006; Oh et al., 2014). Al área de Broca se le ha asociado con aspectos semánticos, fonológicos y sintácticos del lenguaje (Oh et al., 2014), junto con la manipulación de información verbal vinculada a la memoria de trabajo (Bohsali et al., 2015). En la presente investigación se observó un papel bilateral de esta área en la relación lineal encontrada, lo cual remarca su importancia para favorecer el desempeño en aspectos expresivos del lenguaje (Mitchel & Crow, 2005; Hartwigsen, 2010), en este caso a nivel de conectividad funcional.

En relación con la corteza premotora y la corteza motora suplementaria, se ha encontrado activación de estas áreas en tareas relacionadas con la producción y la programación motora del discurso, mientras que a la corteza prefrontal se le ha involucrado en la selección de palabras, la generación de narraciones y la memoria de trabajo verbal (Price, 2009; 2012). Esta información es congruente con el papel bilateral que se encontró por parte de dichas estructuras cerebrales en la relación lineal hallada, así como con las demandas de las tareas que evaluaron la expresión verbal en la presente investigación.

A su vez, a la ínsula (principalmente en el hemisferio izquierdo) y al cíngulo se les ha relacionado con aspectos motores de la producción del habla; a la primera sobre todo con el control articulatorio y al segundo, con la iniciación verbal y la facilitación de la ejecución de respuestas verbales apropiadas, junto con la supresión de respuestas inadecuadas (Price, 2012; Oh et al., 2014). Se ha encontrado que estas regiones tienen conexiones recíprocas, y que también se conectan con otras áreas relacionadas con el lenguaje, como la corteza prefrontal y en el caso de la ínsula, el área de Wernicke (Cohen, Heller & Ranganath, 2005; Beckmann, Johansen-Berg & Rushworth, 2009; Ardila, Bernal & Rosselli, 2014). De forma congruente, en la relación lineal significativa entre conectividad funcional y expresión de lenguaje se observó un papel de la ínsula izquierda y del cíngulo a nivel bilateral.

En cuanto a la participación del área de Wernicke en esta relación significativa, se ha descrito que dicha región está vinculada no sólo a la comprensión del lenguaje, sino también a aspectos de expresión lingüística (Van Schie, Toni & Bekkering, 2006).

Por último, se observó que el putamen y el núcleo caudado, ambos en el hemisferio izquierdo, formaron parte también de este resultado significativo en expresión verbal, junto con el cerebelo predominantemente derecho. Estas estructuras subcorticales se han visto involucradas en procesos de monitoreo y control de la producción lingüística, y estudios de conectividad han demostrado su asociación con estructuras y procesos de lenguaje. Por ejemplo, en la investigación llevada a cabo por Tomasi & Volkow (2012) se encontró que el putamen, el núcleo caudado y el cerebelo muestran patrones de conectividad funcional con áreas de lenguaje, como el área de Broca y de Wernicke.

Asimismo, y como ya se había mencionado en un apartado anterior, en el estudio realizado por Verly et al. (2014) se observó una conectividad disminuida entre el cerebelo derecho y regiones vinculadas con el lenguaje en niños con trastorno del espectro autista, lo cual está posiblemente asociado a habilidades deficientes de lenguaje. Adicionalmente, en varios estudios se han reportado afasias y dificultades de lenguaje vinculadas a disfunciones en los ganglios basales; esto resalta la importancia de dichas estructuras en el manejo del lenguaje (Longworth, Keenan, Barker, Marslen-Wilson & Tyler, 2005; Ketteler, Kastrau, Vohn & Huber, 2008).

Los resultados anteriores parecen consistentes también con el meta-análisis de RMf y de tomografía por emisión de positrones llevado a cabo por Eickhoff, Heim, Zilles & Amunts (2009), en el que a partir de bases de datos relacionadas con tareas expresivas de lenguaje, se encontró una red conformada por el área de Broca, la ínsula anterior, el núcleo caudado, el cerebelo, la corteza motora primaria y premotora.

De todas las regiones relacionadas con el resultado significativo en la expresión de lenguaje, se puede considerar que más que la participación individual de cada área en el proceso que da como resultado la expresión verbal, es la interacción y comunicación entre estas diversas regiones cerebrales lo que favorece el manejo de información necesario para la producción del lenguaje.

Los resultados obtenidos en la presente investigación muestran la importancia de una red neuronal que incluye a estructuras corticales y subcorticales para el manejo de la expresión verbal en los niños hispanoparlantes en edad escolar. Asimismo, estos resultados concuerdan con estudios previos en los que se halló una asociación entre la conectividad funcional y el desempeño lingüístico en niños de habla anglosajona y con trastornos neurológicos o de lenguaje (Wilke et al., 2009; Besseling et al., 2013; Wilke et al., 2013; Verly et al., 2014).

Es posible que la ausencia de una relación lineal significativa entre los patrones de conectividad funcional y las habilidades de comprensión y repetición se haya relacionado con la distribución de los datos de la muestra de estudio, y con la sensibilidad del análisis llevado a cabo para localizar la posible relación entre conectividad funcional y funciones de lenguaje.

Por otro lado, en esta investigación se encontró que una mayor conectividad entre regiones de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la corteza somatosensorial primaria izquierda y el núcleo caudado derecho, está asociada a un rendimiento disminuido en la comprensión del lenguaje, específicamente a un puntaje por debajo del promedio de la población hispanoparlante en la habilidad de comprensión verbal. En contraste, una menor conectividad entre dichas regiones se asocia a un mayor rendimiento en comprensión oral, observado como un puntaje por encima del promedio de la población hispanoparlante. Para comprender este resultado, se debe tomar en cuenta la función de las regiones cerebrales implicadas en la diferencia hallada en la

conectividad funcional, así como recordar que dichas regiones parecen no formar parte de la red de lenguaje que se encontró en un inicio.

En el caso de la corteza prefrontal dorsolateral, investigaciones en neuroimagen han demostrado que dicha región está involucrada en tareas de comprensión verbal (Ferstl, Neumann, Bogler & von Cramon, 2008); las funciones de memoria de trabajo verbal y de procesamiento sintáctico que se le han atribuido a esta área (Hashimoto & Sakai, 2002) resultan necesarias para la comprensión de palabras y sobre todo de oraciones. Algunos autores consideran que en general la corteza prefrontal forma parte de un circuito que permite el procesamiento de sonidos junto con la recuperación de su significado asociado (Smirnov et al., 2014). Al núcleo caudado se le ha relacionado también con la memoria de trabajo y el procesamiento sintáctico, así como con la integración de información necesaria para la comprensión de oraciones (Monetta, Grindrod & Pell, 2008; Dominey & Inui, 2009; Dominey, Inui & Hoen, 2009).

A pesar de que a la corteza prefrontal y al núcleo caudado se les ha vinculado con aspectos relevantes para la ejecución de las tareas de comprensión evaluadas en la presente investigación, no se ha observado un papel de la corteza somatosensorial primaria en aspectos lingüísticos; como su nombre lo indica, a esta área se le ha relacionado clásicamente con funciones somatosensoriales relacionadas a la localización del tacto, la temperatura, el dolor y con la propiocepción (Clark, Boutros & Mendez, 2010), las cuales no tienen alguna relación cercana con la comprensión del lenguaje.

Esta información parece indicar que una mayor conectividad entre la corteza somatosensorial y otras regiones que se han visto involucradas en funciones de lenguaje puede interferir con el proceso de comprensión verbal. En apoyo a esta idea se puede mencionar otro de los hallazgos del estudio de conectividad funcional y lenguaje llevado a cabo por Tomasi & Volkow (2012), donde se encontró que la corteza somatosensorial primaria presenta una actividad anticorrelacionada en relación a las áreas de Broca y Wernicke.

Tomando en cuenta las trayectorias de desarrollo en conectividad funcional que se han sugerido por autores como Rubenstein & Rakic (2013), se puede interpretar este hallazgo de la siguiente forma: es posible que las redes neuronales que dan soporte a la comprensión verbal muestren

una mayor especificidad en los niños con un mayor desempeño, y que en los niños con un rendimiento disminuido exista un patrón más difuso de interacción entre áreas cerebrales que disminuya la precisión y la eficacia del procesamiento relacionado con la comprensión del lenguaje. Este razonamiento también parece congruente con la hipótesis de eficiencia neuronal, la cual propone que un nivel de desempeño cognitivo superior se asocia a una menor activación cortical y/o a una activación cortical más localizada (Haier et al., 1988, citados en Micheloyannis et al., 2006).

Debido a que los datos de RMf en los que se basó este resultado se tomaron durante el estado de reposo, la interpretación de las diferencias en funcionamiento cerebral y desempeño lingüístico resulta compleja, por lo que la adquisición de imágenes de RMf durante la realización de una tarea de comprensión verbal podría ser de utilidad para observar con más claridad el funcionamiento cerebral diferencial en los niños con un desempeño por encima y por debajo del promedio en la comprensión verbal.

Una vez más, la distribución de los datos de la muestra de estudio y la sensibilidad del análisis empleado pueden ser algunos de los factores relacionados con la falta de resultados significativos en cuanto a las diferencias en conectividad funcional en función del nivel de desempeño en las habilidades de expresión y repetición verbal.

De cualquier forma, el resultado significativo encontrado demostró la posibilidad de discriminar entre un grado alto y bajo en la comprensión de lenguaje a partir de las características de conectividad funcional cerebral, y resultados de este tipo podrían ser potencialmente útiles para diferenciar el funcionamiento lingüístico normal del anormal durante la infancia. Adicionalmente, ya se han encontrado características de conectividad funcional relacionadas con el nivel de desempeño lingüístico en estudios con adultos (Marsolais, Perlberg, Benali & Joannette, 2014).

En referencia al efecto esperado del sexo en las habilidades de lenguaje de la muestra evaluada, no se encontraron diferencias significativas entre sexos en las funciones lingüísticas, y tampoco se encontraron diferencias de sexo significativas en los datos de conectividad funcional de la red de lenguaje identificada. Como se había mencionado anteriormente, ha habido resultados inconsistentes en cuanto a las posibles diferencias de sexo en el lenguaje; en diversos estudios se

ha encontrado evidencia a favor y en contra de la influencia del sexo en el funcionamiento cerebral y cognitivo (Allendorfer et al., 2012).

La ausencia de diferencias entre sexos en el desempeño lingüístico contrasta con los estudios de Rosselli-Cock et al. (2004) y de Ardila et al. (2011), en los que se empleó la misma batería neuropsicológica a la utilizada en la presente investigación, con el hallazgo de diferencias significativas en lenguaje en función del sexo. Algunas de las posibles razones de esta discrepancia se relacionan con el rango de edad de los participantes evaluados y con el tamaño de la muestra en las investigaciones mencionadas. En el presente estudio se evaluó a niños de entre 6 y 9 años de edad, mientras que los estudios de Rosselli-Cock et al., y Ardila et al. evaluaron a niños con un rango de edad mucho más amplio, de 5 a 16 años. Es posible que, en caso de que efectivamente existan diferencias de lenguaje evaluadas mediante la batería ENI en función del sexo, éstas no se presenten con claridad en el rango de edad examinado en la presente investigación, y que en una edad más avanzada o en un rango más amplio de edad sean más evidentes.

En apoyo a la posibilidad de hallar diferencias de sexo en una etapa subsecuente del desarrollo, un meta análisis efectuado por Maccoby & Jacklin (1978) concluyó que entre los 10 y 11 años se observa con mayor consistencia una ventaja a favor de las niñas en habilidades lingüísticas, la cual parece persistir durante la adolescencia. Se ha observado que cambios hormonales relacionados con la pubertad pueden influir en las diferencias entre sexos en habilidades cognitivas (Ceci & Williams, 2007), lo cual podría dar una explicación a este fenómeno.

Por otro lado, tanto en el estudio de Rosselli-Cock et al., como en el de Ardila et al. se evaluaron muestras considerablemente mayores a la del presente estudio; el primero contó con 252 niños y el segundo, con 788. La muestra final para la examinación de las funciones de lenguaje en este estudio fue de 48 niños, por lo que existe la posibilidad de que, en caso de que efectivamente existan diferencias de lenguaje en función del sexo en el rango de edad evaluado en la presente investigación, se requiera de una muestra más grande para poder detectarlas. Por ejemplo, en un estudio realizado por Brimer (1969, citado en Maccoby & Jacklin, 1978) se evaluaron habilidades de lenguaje en una muestra grande de niños con edades de 6 a 11 años, y en este caso sí se

podieron observar diferencias entre sexos; los niños demostraron un mejor desempeño, en comparación con las niñas.

En cuanto a los estudios de conectividad funcional que han evaluado diferencias entre sexos relacionadas con el lenguaje, estos son escasos, pero se puede mencionar una vez más al estudio de Tomasi & Volkow (2012), en el que se encontraron diferencias de sexo en la conectividad entre el área de Broca y la corteza prefrontal izquierda, el cíngulo y la corteza temporal superior izquierda; se observó una mayor conectividad entre el área de Broca y estas regiones en las mujeres, en comparación con los hombres. Aunque en esta investigación sí fue posible encontrar diferencias de sexo en conectividad funcional obtenida a partir de datos en estado de reposo, en dicho estudio el tamaño de la muestra y la edad de los participantes fue nuevamente muy diferente a los observados en el presente estudio, ya que se utilizaron datos de 970 sujetos, de los cuales la mayor parte eran adultos.

En general, las investigaciones de RMf que han evaluado el efecto del sexo en el lenguaje han obtenido resultados variables, en función de diferencias en el tamaño de la muestra, la tarea de lenguaje evaluada y en los métodos de análisis de datos (Allendorfer et al., 2012). Parece que la influencia que el sexo tiene en las funciones lingüísticas tanto a nivel conductual como cerebral no tiene un efecto claro y directo, y que variables como la edad pueden interactuar en esta relación. Autores como Brickman et al., (2005) y Clements et al. (2006) consideran que las diferencias de sexo encontradas en algunos reportes de RMf pueden surgir de diferencias de edad entre grupos, y en estudios como el de Plante, Schmithorst, Holland, & Byars (2006) se han encontrado interacciones entre el sexo y la edad en la activación diferencial observada en regiones frontales y temporales en respuesta a tareas de lenguaje.

Es posible que, en caso de existir diferencias entre sexos relacionadas con el lenguaje en la conectividad funcional, dicho fenómeno muestre también una interacción con la edad, por lo que se requiera evaluar a muestras con un rango de edad más amplio para desentrañar la posible relación entre la conectividad funcional, el lenguaje y el sexo.

Los resultados de la presente investigación representan una contribución a la literatura relacionada con el funcionamiento cerebral evaluado mediante RMf, específicamente en cuanto

a la conectividad funcional cerebral en el estado de reposo, y a las funciones de lenguaje examinadas a partir de una batería neuropsicológica en la población infantil mexicana sana. Esta investigación también contribuye a la discusión sobre el posible efecto del sexo en las funciones del lenguaje y en el funcionamiento cerebral en cuanto a la conectividad funcional cerebral.

El presente estudio podría servir de guía para la examinación de funciones de lenguaje y de conectividad funcional cerebral en muestras de niños sanos de diferentes edades, por ejemplo en la infancia temprana o la adolescencia. Los datos de la presente investigación serían de utilidad en este caso para caracterizar la trayectoria del desarrollo normal del lenguaje y de los cambios que éste implica, tanto a nivel conductual como en cuanto a las redes neuronales a gran escala que le dan soporte. Dicho tipo de investigación brindaría además la posibilidad de explorar la interacción entre la edad y el sexo a lo largo del desarrollo en relación con el desempeño lingüístico y la conectividad funcional cerebral. En caso de ser posible, el seguimiento longitudinal de la presente muestra de estudio podría ser de considerable valor para esta caracterización del desarrollo.

Asimismo, la obtención de datos de niños con algún trastorno del lenguaje podría permitir la contrastación con los resultados obtenidos en este trabajo y por tanto, auxiliar en la identificación de las diferencias entre el funcionamiento lingüístico y cerebral normal y anormal durante la infancia. Este tipo de investigaciones podría tener un futuro valor clínico y contribuir a la predicción del funcionamiento lingüístico y cerebral, lo cual permitiría hacer intervenciones tempranas en personas en riesgo de desarrollar alguna patología del lenguaje.

IX. Conclusiones

En resumen, la presente investigación contribuyó a la caracterización de la relación entre la conectividad funcional cerebral y el funcionamiento lingüístico en niños sanos en edad escolar. Se encontró una relación lineal significativa entre la conectividad funcional de una red de lenguaje obtenida a partir de un análisis de componentes independientes y los puntajes en una evaluación de expresión verbal. Esta relación resultó positiva e involucró a áreas cerebrales tanto corticales como subcorticales, que en la literatura se han relacionado con aspectos de planeación y producción del habla. En contraste a este resultado, no se encontró evidencia de una relación significativa entre la red de lenguaje y las habilidades de comprensión y repetición verbal.

Por otro lado, se observó una diferencia significativa en los patrones de coactivación del componente de lenguaje en función del nivel de desempeño en comprensión verbal; las regiones cerebrales implicadas en esta diferencia incluyeron a la corteza prefrontal dorsolateral, y a la corteza somatosensorial primaria, ambas en el hemisferio izquierdo. El grupo de participantes que tuvo un desempeño por debajo del promedio de la población hispanoparlante mostró una mayor conectividad en dichas regiones, comparado con el grupo de participantes que tuvo un desempeño por encima del promedio. Es importante notar que estas áreas cerebrales se ubicaron fuera de la red de lenguaje encontrada. No se encontraron diferencias significativas en los patrones de conectividad entre los participantes con un alto desempeño y un bajo desempeño en las habilidades de expresión y repetición de lenguaje.

Finalmente, no se observaron diferencias significativas en las características de conectividad funcional en función del sexo, y tampoco se encontró un efecto del sexo en los puntajes obtenidos en las evaluaciones de lenguaje.

X. Referencias

- Alcauter, S., Lin, W., Keith Smith, J., Gilmore, J.H. & Gao, W. (2013). Consistent anterior-posterior segregation of the insula during the first 2 years of life. *Cerebral Cortex*.
- Alcauter, S., Lin, W., Smith, J.K., Goldman, B.D., Reznick, J.S., Gilmore, J.H. et al. (2015). Frequency of spontaneous BOLD signal shifts during infancy and correlates with cognitive performance. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 12:40-50.
- Alcauter, S., Lin, W., Smith, J.K., Short, S.J., Goldman, B.D., Reznick, J.S. et al. (2014). Development of thalamocortical connectivity during infancy and its cognitive correlations. *The Journal of Neuroscience*, 34(27): 9067-75.
- Allendorfer, J.B., Lindsell, C.J., Siegel, M., Banks, C.L., Vannest, J., Holland, S.K. et al. (2012). Females and males are highly similar in language performance and cortical activation patterns during verb generation. *Cortex*, 48:1218-33.
- Ardila, A., Bernal, B. & Rosselli, M. (2014). Participation of the insula in language revisited: a meta-analytic connectivity study. *Journal of Neurolinguistics*, 29:31-41.
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E. & Inozemtseva, O. (2011). Gender differences in cognitive development. *Developmental Psychology*, 47(4):984-90.
- Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2007). *Neuroscience: exploring the brain*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Beckmann, M., Johansen-Berg, H. & Rushworth, M.F.S. (2009). Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *The Journal of Neuroscience*, 29(4):1175-90.
- Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T. & Smith, S.M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360, 1001-13.
- Bender, L. (2003). *Test gestáltico visomotor. Usos y aplicaciones clínicas*. Buenos Aires: Paidós.

- Berl, M.M., Duke, E.S., Mayo, J., Rosenberger, L.R., Moore, E.N., VanMeter, J. et al. (2010). Functional anatomy of listening and reading comprehension during development. *Brain and Language*, 114(2):115-25.
- Besseling, R.M.H., Overvliet, G.M., Jansen, J.F.A., van der Kruijs, S.J.M., Vles, J.S.H., Ebus, S.C.M. et al. (2013). Aberrant functional connectivity between motor and language networks in rolandic epilepsy. *Epilepsy Research*, 107(3):253-62.
- Bishop, D.V.M. (2006). What causes specific language impairment in children? *Current Directions in Psychological Science*, 15(5):217-21.
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M. & Hyde, J.S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4): 537-41.
- Bohsali, A.A., Triplett, W., Sudhyadhom, A., Gullett, J.M., McGregor, K., FitzGerald, D.B. et al. (2015). Broca's area – thalamic connectivity. *Brain and Language*, 141:80-8.
- Brauer, J., Anwander, A., Perani, D. & Friederici, A.D. (2013). Dorsal and ventral pathways in language development. *Brain & Language*, 127, 289-95.
- Bressler, S.L. (1995). Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Research Reviews*, 20:288-304.
- Brickman, A.M., Paul, R.H., Cohen, R.A., Williams, L.M., MacGregor, K.L., Jefferson, A.L., et al. (2005). Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: Relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20:561-73.
- Buckner, R.L. & Vincent, J.L. (2007). Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage*, 37(4):1091–6.
- Bullmore, E., Barnes, A., Bassett, D., Fornito, A., Kitzbichler, M., Meunier et al. (2009). Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems. *Neuroimage*, 47:1125-34.
- Burman, D.D., Bitan, T. & Booth, J.R. (2008). Sex differences in neural processing of language among children. *Neuropsychologia*, 46:1349-62.
- Carlson, N.R. (2006). *Fisiología de la conducta*. 8ª Edición. Madrid: Pearson Educación.

- Catani, M. & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*, 44(8):953-61.
- Ceci, S.J. & Williams, W.M. (Eds). (2007). *Why aren't more women in science ? Top researchers debate the evidence*. Washington, D.C. : American Psychological Association.
- Chen, C., Xue, G., Dong, Q., Jin, Z., Li, T., Xue, F. et al. (2007). Sex determines the neurofunctional predictors of visual word learning. *Neuropsychologia*, 45(4):741-7.
- Clark, D., Boutros, N. & Mendez, M. (2010). *The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy*. New York: Cambridge University Press.
- Clements, A.M., Rimrodt, S.L., Abel, J.R., Blankner, J.G., Mostofsky, S.H., Pekar, J.J., et al. (2006). Sex differences in cerebral laterality of language and visuospatial processing. *Brain and Language*, 98:150–8.
- Cohen, M.X., Heller, A.S. & Ranganath, C. (2005). Functional connectivity with anterior cingulate and orbitofrontal cortices during decision-making. *Cognitive Brain Research*, 23:61-70.
- Conner, C.R., Ellmore, T.M., DiSano, M.A., Pieters, T.A., Potter, A.W. & Tandon, N. (2011). Anatomic and electro-physiologic connectivity of the language system: a combined DTI-CCEP study. *Computers in Biology and Medicine*, 41:1100-9.
- Deco, G. & Kringelbach, M.L. (2014). Great expectations: using whole-brain computational connectomics for understanding neuropsychiatric disorders. *Neuron*, 84:892-905.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S. & Hertz-Pannier, L. (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, 298:2013-2015.
- Dominey, P.F. & Inui, T. (2009). Cortico-striatal function in sentence comprehension: insights from neurophysiology and modeling. *Cortex*, 45(8):1012-18.
- Dominey, P.F., Inui, T. & Hoen, M. (2009). Neural network processing of natural language: II. Towards a unified model of corticostriatal function in learning sentence comprehension and non-linguistic sequencing. *Brain and Language*, 109(2-3):80-92.
- Eichstaedt, K.E., Soble, J.R., Kamper, J.E., Bozorg, A.M., Benbadis, S.R., Vale, F.L. et al. (2015). Sex differences in lateralization of semantic verbal fluency in temporal lobe epilepsy. *Brain & Language*, 141:11-15.

- Edelman, R.R., Hesselink, J.R., Zlatkin, M.B. & Crues, J.V. (Eds.). (2006). *Clinical magnetic resonance imaging*. 3rd Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Eickhoff, S.B., Heim, S., Zilles, K. & Amunts, K. (2009). A systems perspective on the effective connectivity of overt speech production. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1896):2399-421.
- Fair, D.A., Dosenbach, N.U.F., Church, J.A., Cohen, A.L., Brahmbhatt, S., Miezin, F.M. et al. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration. *PNAS*, 104(33):13507-12.
- Fedorenko, E. & Kanwisher, N. (2009). Neuroimaging of language: why hasn't a clearer picture emerged? *Language and Linguistics Compass*, 3:1-27.
- Feldman, H.M., Dollaghan, C.A., Campbell, T.F., Kurs-Lasky, M., Janosky, J.E. & Paradise, J.L. (2000). Measurement properties of the MacArthur communicative development inventories at ages one and two years. *Child Development*, 71(2):310-322.
- Fenson, L., Dale, P. S., Reznick, J. S., Bates, E., Thal, D. J., & Pethick, S. J. (1994). Variability in early communicative development. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59:1-185.
- Ferstl, E.C., Neumann, J., Bogler, C. & von Cramon, D.Y. (2008). The extended language network: a meta-analysis of neuroimaging studies on text comprehension. *Human Brain Mapping*, 29(5):581-93.
- Filippini, N., MacIntosh, B.J., Hough, M.G., Goodwin, G.M., Frisoni, G.B., Smith, S.M. et al., (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele'. *PNAS*, 106(17):7209-14.
- Forstmann, B. U., & Wagenmakers, E. (Eds.). (2015). *An introduction to model-based cognitive neuroscience*. New York: Springer.
- Friederici, A.D. (2006). What's in control of language? *Nature Neuroscience*, 9:991-2.
- Garrard, P. & Elvevåg, B. (2014). Language, computers and cognitive neuroscience. *Cortex*, 55:1-4.
- Gazzaniga, M.S. (Ed.). (2009). *The cognitive neurosciences*, 4th Edition. Cambridge: The MIT Press.

- Gazzaniga, M.S. (Ed.). (2000). *The cognitive neurosciences*, 2nd Edition. Cambridge: The MIT Press.
- Geranmayeh, F., Wise, R.J.S., Mehta, A., & Leech, R. (2014). Overlapping networks engaged during spoken language production and its cognitive control. *The Journal of Neuroscience*, 34(26):8728-40.
- Gilbert, A.L., Regier, T., Kay, P. & Ivry, R.B. (2008). Support for lateralization of the Whorf effect beyond the realm of color discrimination. *Brain and Language*, 105(2):91-8.
- Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., Hayashi, K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C. et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *PNAS*, 101(21): 8174-79.
- Hacker, C.D., Laumann, T.D., Szrama, N. P., Baldassarre, A., Snyder, A.Z., Leuthardt, E.C. et al. (2013). Resting state network estimation in individual subjects. *Neuroimage*, 82:616-33.
- Harley, Trevor. (2014). *The Psychology of language. From data to theory*. 4th Edition. New York: Psychology Press.
- Harley, Trevor. (2001). *The Psychology of language. From data to theory*. 2nd Edition. New York: Psychology Press.
- Hartwigsen, G., Price, C.J., Baumgaertner, A., Geiss, G., Koehnke, M., Ulmer, S. et al. (2010). The right posterior inferior frontal gyrus contributes to phonological word decisions in the healthy brain: evidence from dual-site TMS. *Neuropsychologia*, 48(10):3155-63.
- Hashimoto, R. & Sakai, K.L. (2002). Specialization in the left prefrontal cortex for sentence comprehension. *Neuron*, 35(1):589-97.
- Hickok, G. & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92:67-99.
- Honey, C.J., Thivierge, J., & Sporns, O. (2010). Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage*, 52:766-76.
- Joseph, R. (2000). *Neuropsychiatry, Neuropsychology, Clinical Neuroscience*. New York: Academic Press.

- Kaiser, A., Haller, S., Schmitz, S. & Nitsch, C. (2009). On sex/gender related similarities and differences in fMRI language research. *Brain Research Reviews*, 61:49-59.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (2000). *Principles of Neural Science*. 4th Edition. New York: McGraw-Hill.
- Ketteler, D., Kastrau, F., Vohn, R. & Huber, W. (2008). The subcortical role of language processing. High level linguistic features such as ambiguity-resolution and the human brain; an fMRI study. *Neuroimage*, 39(4):2002-9.
- Lancaster, J.L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K. et al. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Human Brain Mapping*, 28:1194-205.
- Langeslag, S.J.E., Schmidt, M., Ghassabian, A., Jaddoe, V.W., Hofman, A., van der Lugt, A. et al. (2013). Functional connectivity between parietal and frontal brain regions and intelligence in young children: The Generation R study. *Human Brain Mapping*, 34(12):3299-307.
- LaPointe, L.L. (Ed.). (2011). *Aphasia and related neurogenic language disorders*. 4th Edition. New York: Thieme Publishers Series.
- Li, C. & Tian, L. (2014). Association between resting-state coactivation in the parieto-frontal network and intelligence during late childhood and adolescence. *American Journal of Neuroradiology*, 35(6):1-7.
- Li, K., Guo, L., Nie, J., Li, G. & Liu, T. (2009). Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 33:131-9.
- Longworth, C.E., Keenan, S.E., Barker, R.A., Marslen-Wilson, W.D. & Tyler, L.K. (2005). The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain*, 128:584-96.
- Maccoby, E.E. & Jacklin, C.N. (1978). *The psychology of sex differences*. Stanford: Stanford University Press.
- Marsolais, Y., Perlberg, V., Benali, H. & Joannette, Y. (2014). Age-related changes in functional network connectivity associated with high levels of verbal fluency performance. *Cortex*, 58:123-38.

- Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A. & Ostrosky-Solís, F. (2007). *Evaluación neuropsicológica infantil [ENI]: manual de aplicación*. México: Editorial El Manual Moderno.
- Mayberry, R.I. & Lock, E. (2003). Age constraints on first versus second language acquisition: evidence for linguistic plasticity and epigenesis. *Brain and Language*, 87(3):369-84.
- Mesulam, M.M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Annals of Neurology*, 28(5):597-613.
- Micheloyannis, S., Pachou, E., Stam, C.J., Vourkas, M., Erimaki, S. & Tsirka, V. (2006). Using graph theoretical analysis of multi-channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis. *Neuroscience Letters*, 402(3):273-7.
- Mitchell, R.L.C. & Crow, T.J. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain*, 128:963-978.
- Monetta, L., Grindrod, C.M. & Pell, M.D. (2008). Effects of working memory capacity on inference generation during story comprehension in adults with Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 21(5):400-17.
- Monzalvo, K. & Dehaene-Lambertz, G. (2013). How reading acquisition changes children's spoken language network. *Brain and Language*, 127(3):256-65.
- Moreno, M.B., Concha, L., González-Santos, L., Ortiz, J.J. & Barrios, F.A. (2014). Correlation between corpus callosum sub-segmental area and cognitive processes in school-age children. *PLOS ONE*, 9(8):1-8.
- Morin, A. & Michaud, J. (2007). Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: inner speech use during self-related processing. *Brain Research Bulletin*, 74(6):387-96.
- Nair, D.G. (2005). About being BOLD. *Brain Research Reviews*, 50:229-43.
- Nowak, M. A. (2006). *Evolutionary dynamics: exploring the equations of life*. Cambridge: Belknap Press.
- Nuñez, S.C., Dapretto, M., Katzir, T. Starr, A., Bramen, J., Kan, E., et al. (2011). fMRI of syntactic processing in typically developing children: structural correlates in the inferior frontal gyrus. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(3):313-23.
- Oh, A., Duerden, E.G. & Pang, E.W. (2014). The role of the insula in speech and language processing. *Brain and Language*, 135:96-103.

- Parsons, T. D., Rizzo, A. R., van der Zaag, C., McGee, J. S., & Buckwalter, J. G. (2005). Gender differences and cognition among older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 12:78-88.
- Plante, E., Schmithorst, V.J., Holland, S.K. & Byars, A.W. (2006). Sex differences in the activation of language cortex during childhood. *Neuropsychologia*, 44(7):1210-21.
- Poepel, D. & Hickok, G. (2004). Towards a new functional anatomy of language. *Cognition*, 92:1-12.
- Price, C.J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage*, 62(2):816-47.
- Price, C.J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191:62-88.
- Proal, E., Álvarez-Segura, M., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L. & Castellanos, F.X. (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. *Revista de Neurología*, 52(10):S1-8.
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Ortiz, H., Sebastián-Gallés, N., Losilla, J.M. & Deus, J. (2006). Myelination of language-related areas in the developing brain. *Neurology*, 66:339-43.
- Pulvermüller, F. & Fadiga, L. (2010). Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nature Reviews Neuroscience*, 11:351-60.
- Raichle, M.E., 2009. A paradigm shift in functional brain imaging. *Journal of Neuroscience*, 29(41):12729–34.
- Raichle, M.E. & Mintun, M.A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annual Review of Neuroscience*, 29:449-76.
- Rogers, B.P., Morgan, V.L., Newton, A.T. & Gore, J.C. (2007). Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 25:1347-57.
- Rosselli-Cock, M., Matute-Villaseñor, E., Ardila-Ardila, A., Botero-Gómez, V.E., Tangarife-Salazar, G.A., Echeverría-Pulido, S.E. et al. (2004). Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad. Estudio normativo colombiano. *Revista de Neurología*, 38(8):720-31.

- Rubenstein, J. & Rakic, P. (Eds.). (2013). *Neural Circuit Development and Function in the Healthy and Diseased Brain: Comprehensive Developmental Neuroscience*. Volume 3. San Diego: Academic Press.
- Rummel, C., Verma, R.K., Schöpf, V., Abela, E., Hauf, M., Zapata Berruecos, J.F. et al. (2013). Time course based artifact identification for independent components of resting-state fMRI. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7:1-8.
- Sadaghiani, S. & Kleinschmidt, A. (2013). Functional interactions between intrinsic brain activity and behavior. *Neuroimage*, 80:379-86.
- Sakai, K.L. (2005). Language acquisition and brain development. *Science*, 310:815-19.
- Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E. et al. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *PNAS*, 106(31):13040-5.
- Smith, S.M. & Nichols, T.E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 44(1):83-98.
- Smith, S.M., Vidaurre, D., Beckmann, C.F., Glasser, M.F., Jenkinson, M., Miller, K.L. et al. (2013). Functional connectomics from resting-state fMRI. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(12):666-82.
- Smirnov, D., Glerean, E., Lahnakoski, J.M., Salmi J., Jääskeläinen, I.P., Sams, M. et al. (2014). Fronto-parietal network supports context-dependent speech comprehension. *Neuropsychologia*, 63:293-303.
- Smyser, C.D., Snyder, A.Z., & Neil, J.J. (2011). Functional connectivity MRI in infants: exploration of the functional organization of the developing brain. *Neuroimage*, 56(3):1437-52.
- Song, X., Dong, Z., Long, X., Li, S., Zuo, X., Zhu, C. et al. (2011). Rest: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLOS ONE*, 6(9):1-12.
- Stemmer, B. & Whitaker, H.A. (Eds.). (2008). *Handbook of the neuroscience of language*. London: Academic Press.

- Tomasi, D. & Volkow, N.D. (2012). Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Molecular Psychiatry*, 17(8):841-54.
- Van den Heuvel, M.P. & Hulshoff Pol, H.E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20:519-34.
- Van den Heuvel, M.P., Stam, C.J., Kahn, R.S. & Hulshoff Pol, H.E. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *The Journal of Neuroscience*, 29(23): 7619-24.
- Van Schie, H.T., Toni, I., & Bekkering, H. (2006). Comparable mechanisms for action and language: neural systems behind intentions, goals, and means. *Cortex*, 42(4): 495-8.
- Vendrell, P., Junqué, C. & Pujol, J. (1995). La resonancia magnética funcional: una nueva técnica para el estudio de las bases cerebrales de los procesos cognitivos. *Psicothema*, 7(1):51-60.
- Verly, M., Verhoeven, J., Zink, I., Mantini, D., Peeters, R., Deprez, S. et al. (2014). Altered functional connectivity of the language network in ASD: Role of classical language areas and cerebellum. *Neuroimage: Clinical*, 4:374-82.
- Watkins, K.E., Strafella, A.P. & Paus, T. (2003). Seeing and hearing speech excites the motor system involved in speech production. *Neuropsychologia*, 41:989-94.
- White, E.J., Hutka, S.A., Williams, L.J. & Moreno, S. (2013). Learning, neural plasticity and sensitive periods: implications for language acquisition, music training and transfer across the lifespan. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7(90):1-18.
- Wilke, M., Hauser, T., Krägeloh-Mann, I. & Lidzba, K. (2014). Specific impairment of functional connectivity between language regions in former early preterms. *Human Brain Mapping*, 35:3372-84.
- Wilke, M., Lidzba, K. & Krägeloh-Mann, I. (2009). Combined functional and causal connectivity analyses of language networks in children: A feasibility study. *Brain & Language*, 108:22-9.
- Zhu, L., Fan, Y., Zou, Q., Wang, J., Gao, J. & Niu, Z. (2014). Temporal reliability and lateralization of the resting-state language network. *PLOS ONE*, 9(1):1-14.