



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGIA)**  
**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA (INB)**

**ASIMETRÍA EN CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL DE NIÑOS Y  
ADOLESCENTES SANOS: INFLUENCIA DE LA EDAD, SEXO Y CORRELATOS  
COGNITIVOS**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA:  
ZEUS GRACIA TABUENCA**

**TUTORES:  
DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO  
DR. FERNANDO ALEJANDRO BARRIOS ÁLVAREZ  
DEPTO. DE NEUROBIOLOGÍA CONDUCTUAL Y COGNITIVA (INB, UNAM)**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:  
DR. VÍCTOR HUGO DE LAFUENTE FLORES  
DEPTO. DE NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO Y NEUROFISIOLOGÍA (INB, UNAM)**

**DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN NEURODESARROLLO (INB, UNAM)**

**MÉXICO, AGOSTO DE 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

*A mis yayos, mis raíces:  
Elisa, Felicia, Mariano, Miguel y Pilar*

## Resumen en Español

La lateralización cerebral es un proceso dinámico a lo largo de la vida que refleja propiedades estructurales así como funciones cognitivas, y cuyas alteraciones se relacionan con trastornos del desarrollo como dislexia o autismo. Estudios recientes de neuroimagen han mostrado que las asimetrías en conectividad funcional pueden ser inferidas a partir de la actividad espontánea cerebral. En particular, hay un gran vacío sobre el entendimiento del desarrollo de las asimetrías funcionales en la etapa adolescente y sus correlatos conductuales.

Este estudio se centra en las asimetrías en conectividad funcional cerebral en la infancia y adolescencia. La muestra del estudio consta de 79 niños y adolescentes sanos de entre 6 y 19 años (31 de ellos evaluados en dos puntos temporales). Los resultados muestran patrones de asimetría similares a lo reportado en adultos, donde destacan áreas de la "red por defecto" (DMN) con mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo. También encontramos un efecto de la edad en regiones fronto-parietales que sugieren un efecto del neurodesarrollo en áreas multimodales, así como efectos de interacción con el sexo en el polo temporal y cerebelo.

Por último, se evaluó si las variables de conectividad funcional interhemisférica son herramientas para explorar correlatos del desempeño cognitivo, donde se apreció que la tasa de segregación funcional del hemisferio izquierdo (i.e., menor conectividad funcional respecto de su opuesto) en las áreas de la DMN reflejan mayor desempeño en tareas de lenguaje, mientras que regiones de la red funcional atencional dorsal (la cual está anticorrelada a la DMN) mostraron el patrón inverso con mayor tasa de segregación funcional en el hemisferio derecho, viéndose reflejado en un mejor rendimiento en tareas de atención visual.

## Resumen en Inglés

Lateralization is a dynamic process along age that reflects structural properties and cognitive functions, unbalanced functional asymmetries are related with developmental disorders such as dyslexia and autism. Recent neuroimaging studies have shown that asymmetries in functional connectivity can be inferred from spontaneous brain activity. In particular, there is a lack of knowledge about the developmental properties of functional asymmetries and their cognitive correlates during adolescence.

This study focuses on characterizing functional asymmetries of the resting brain in healthy school-age children and adolescents. The sample consists of 79 healthy children between 6 and 19 years old (31 of them were evaluated at two different time points). Results show asymmetric patterns similar to previous studies in adults, in particular leftward asymmetries in the "Default Mode Network" (DMN). Moreover, age effects were found in fronto-parietal regions suggesting a developmental effect in multimodal areas, and interaction effects with sex in the temporal pole and cerebellum.

Finally, interhemispheric functional connectivity measures were explored as tools to infer cognitive performance correlates. Functional segregation rates in the left hemisphere (i.e., less functional connectivity than the right hemisphere) in DMN's regions reflect better performance in language tasks, whereas some areas belonging to the Dorsal Attentional Network (which is anticorrelated to DMN) reflect an inverse pattern, higher functional segregation rate in the right hemisphere, what is reflected in visual attentional tasks.

## Agradecimientos

Este trabajo es el resultado del esfuerzo de muchas personas, desde gente muy cercana hasta grupos y personas totalmente anónimas.

Personalmente no me gusta referenciar directamente por nombres y apellidos, así que citaré a través de "constructos" (tales como laboratorios ficticios, grupos de amigos, etc.).

Sin olvidarme del protocolo, quiero agradecer a la institución a la que pertenezco la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), todo el apoyo que ha proporcionado durante todo mi periodo antes y durante la maestría. Apoyo transmitido a través de sus instalaciones (Bibliotecas, Ludoteca, Centro Académico Cultural, etc.) y sus miembros, los cuales permiten la interacción de esa gran masa de pensamiento que se materializa en el nombre propio de la institución, la universalidad. Es la UNAM de la que me enamoré y la que me hizo volver a México.

Agradezco de suma manera al Instituto de Neurobiología, por su aproximación multidisciplinar y sobre todo por aquellos que se empeñan en seguir interactuando y trabajando en que sea así. Qué gran sentimiento contrariado al conocer constantemente cuanto falta por conocer.

Agradezco también el apoyo imprescindible del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (becario n° 330142) y del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Querétaro.

Agradezco en grado sumo a mis tutores, por el peso que han tenido en en este proyecto y por la influencia que han marcado sobre mí. Desde el primer al último día (hasta ahoritita mismo) no he parado de aprender gracias a ellos, y qué gran deleite es éste de aprender algo nuevo todos los días. El trato personal y al resto de los integrantes del grupo ha sido fundamental para generar una atmósfera de no sólo compañerismo, sino también amistad, y que hace mucho más fácil ir saltando los obstáculos que producen la frustración y las incoherencias que han surgido durante este camino.

Agradezco a mi comité tutor y a mi jurado (y a quienes repitieron les agradezco doblemente) el aporte que han dado a este trabajo de tesis, ellos lo han moldeado junto con mis tutores y junto conmigo, y sobre todo me han ayudado a traducir toda la amalgama de tecnicismos y pajas mentales que siempre se me escapan cuando intento explicar algo.

Agradezco (y agradecemos) incondicionalmente a nuestros participantes: papás, mamás, niños y no tan niños; por su tiempo donado de manera desinteresada y por su interés en colaborar y dejarse llevar por la misma curiosidad que nos mueve a nosotros: los interrogantes de un órgano que pesa poco más de un kilo y es capaz de imaginar toneladas y toneladas de ideas. Suyo ha sido el tiempo, y suyos son los datos reales, son ellos los que hablan y no nosotros.

Agradezco en general a la Unidad de Análisis Conductual y a la Unidad de Resonancia Magnética por el apoyo a la hora de evaluar a nuestros participantes, y en particular, a los físicos médicos por su apoyo dentro y fuera de la unidad.

Agradezco de nuevo de manera general a la Universidad Autónoma de Querétaro y en particular a la Doctora y también mamá que comenzó todo este desmadre, y del mismo modo sus alumnas, las de ahorita y las de aquella vez, porque han sido una pieza clave en la evaluación neuropsicológica de nuestros estimados participantes.

Agradezco al laboratorio ficticio, al que los formales llaman C-25 y los no tan formales "BarriConchis". Son los responsables de que el ambiente de trabajo sea un lugar de intercambio de ideas, proyectos y, cuando se necesita, también sentimientos... gracias a eso no se ve tanto como un trabajo y sí como un lugar donde ir a seguir disfrutando con el aprendizaje y los límites de nuestros conocimientos. Gracias a los médicos que no parecen médicos, a los que parecen matemáticos y lo son, a los que no son psicólogos pero lo parecen, a los que lo son pero quien sabe que serán, hasta las que parecen princesas y...

Agradezco a todos y cada uno de mis compañeros de maestría, el primer día les dije a todos en la dinámica que sólo de verlos ya parecían un buen grupo, y no me he equivocado, mantengo lo dicho. Sin ellos y su apoyo no hubiese pasado ni el primer examen de neuro (¡de a huevo!).

Agradezco a las secretarías académicas del área de posgrado del Instituto de Neurobiología, sin ellas yo no habría podido regresar a México (la neta) y su trato: ejemplar. Si todos los entes burocráticos tomaran ejemplo otro gallo cantaría.

Agradezco a todas las persona anónimas que han colaborado o han dejado de manera desinteresada y fácilmente accesible su conocimiento a expensas de quien guste usarlo. Mi más sentido respeto. No acostumbramos a mencionar eso pero cada día es más frecuente, y este intercambio de información llegará algún día a ser (para bien o para mal) tan importante como el intercambio físico o en persona. En este trabajo nos hemos apoyado en grupos que han compartido sus métodos o sus datos, en personas que han respondido mis dudas sentados en una silla desde el otro lado del planeta. Es mi propósito ser de ese tipo de personas.

Agradezco sobremanera a mi familia, cada día que paso lejos de vosotros me hace ver lo valiosos que habéis sido, seguís y seguiréis siendo. La persona que soy hoy en día no podría ser explicada sin vuestra influencia, sinceramente gracias. Me siento orgulloso de mi origen. Aprendí que los logros sin esfuerzo no son logros, que en realidad la frustración y los intentos fallidos son simplemente el camino, que el volver a intentarlo, y otra vez y de otra manera, es lo que hace en realidad el sentirse satisfecho. Me enseñasteis que nadie vale más que nadie, que estamos aquí de paso y que las cosas se pueden ver de muchas maneras. Me encanta cuando me reúno con mis primos o con mis tíos o con mis padres o mis hermanos o la yaya, y siempre se han discutido las cosas, que todas las opiniones eran igual de válidas. Habéis moldeado mi criterio y me enseñasteis a cuestionarme las cosas. Os quiero. Os quiero un chingo.

Y, por supuesto, a mi otra familia: mi familia mexicana. Mis *roomies*, amigos, amigas, mi ahijada, *roomies* incómodos y vecinas. Los que me habéis brindado vuestro apoyo, porque nunca es fácil vivir lejos de los seres queridos, de las raíces. Gracias por vuestras sonrisas, vuestros abrazos, por vuestro cariño y sobre todo por el respeto. Qué suerte la mía, el haberos conocido. También os quiero un chingo.

# Índice

<b>Resumen en Español</b>	<b>iii</b>
<b>Resumen en Inglés</b>	<b>iv</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>v</b>
<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>1</b>
<b>Justificación</b>	<b>8</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>9</b>
<b>Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>Sujetos, material y métodos</b>	<b>10</b>
<b>Resultados</b>	<b>19</b>
<b>Discusión</b>	<b>29</b>
<b>Referencias</b>	<b>41</b>
<b>Lista de figuras</b>	<b>51</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>51</b>
<b>Apéndices</b>	<b>52</b>

# Introducción

Las asimetrías cerebrales son un proceso que se desarrolla desde la gestación y conlleva una maduración desde el nacimiento hasta la adultez. Por otro lado, las asimetrías funcionales están inmersas en un proceso de lateralización mucho más dramático y que no puede ser explicado solamente por las estructuras donde están embebidas.

Durante la última década dentro del campo de la resonancia magnética funcional (fMRI), la aproximación de la conectividad funcional cerebral en el estudio de las funciones cognitivas ha supuesto un giro al enfoque tradicional de áreas de activación a un enfoque de una red compleja de áreas interconectadas funcionalmente. Esta aproximación permite no sólo apreciar las redes funcionales ante un paradigma concreto sino también evaluar tales redes en ausencia de una tarea específica o, como popularmente se denomina, "estado de reposo". Además, varios estudios sugieren que una asimetría en conectividad funcional descompensada puede ser causa de trastornos psicopatológicos como el trastorno del espectro autista (Koshino et al., 2005; Kleinhans et al., 2008), dislexia (Sun et al., 2010), trastorno específico del lenguaje (De Guibert et al., 2011), esquizofrenia (Guo et al., 2014) y otros trastornos emocionales (Guo et al., 2013; Ishikawa et al., 2014; Solomon et al., 2014), así como reflejar el desempeño cognitivo (Santarnecchi et al., 2015).

El propósito de este estudio es caracterizar las asimetrías cerebrales mediante conectividad funcional en estado de reposo en una población de niños y adolescentes de entre 6 y 19 años de edad, en una muestra parcialmente longitudinal. En primer lugar porque se trata de un periodo fundamental en la maduración del sistema nervioso y segundo, porque particularmente es un periodo relativamente poco estudiado y que todavía arroja muchos interrogantes.

## Antecedentes

### Asimetrías estructurales

Las asimetrías estructurales se hacen patentes en el cerebro humano desde el segundo trimestre de gestación, sobre todo en regiones circundantes a la fisura de Silvio, con un mayor tamaño del lóbulo temporal izquierdo y mayor profundidad del surco temporal superior derecho (Kasprian et al., 2010; Habas et al., 2012), las cuales también se han reportado en otras especies de grandes simios (Wada et al., 1975; Galaburda et al., 1978). Además, existen asimetrías cerebrales anatómicas consistentes, tales como mayor sustancia gris en el lóbulo frontal derecho y occipital izquierdo (Watkins et al., 2001; Toga y Thompson, 2003), lo que se conoce como las petalias.

En cuanto al neurodesarrollo, Sowell et al. (2002) evaluaron las asimetrías mediante resonancia magnética estructural en grupos de niños (7-11 años), adolescentes (12-16 años) y adultos jóvenes

(23-30 años), y reportaron que las asimetrías en las áreas perisilvanas se acentúan con la edad, aumentando la fisura en longitud en el hemisferio izquierdo y su profundidad en el hemisferio derecho, principalmente debido al aumento de la sustancia gris, aunque no descartan el efecto de la poda neural en el aumento de pliegues así como aumento de mielinización en tales cambios madurativos. También encontraron un descenso, menos acusado, en el giro frontal inferior cuya asimetría disminuye a mayor edad.

Sin embargo, el efecto de las asimetrías funcionales es mucho más patente y no puede ser explicado directamente por sus estructuras correspondientes. E.g., Saenger et al. (2012) reportaron que las diferencias funcionales no están determinadas por las asimetrías estructurales mediante el estudio de las propiedades funcionales a través de una aproximación de componentes independientes en conectividad funcional por medio de fMRI y de las propiedades estructurales utilizando volumetría basada en voxel (VBM) en las áreas de la "red por defecto" o *Default Mode Network* (DMN), la cual es una red funcional que presenta mayor actividad en periodos de no tarea o reposo.

## **Asimetrías funcionales**

El estudio de las asimetrías funcionales cerebrales giró hacia un enfoque más sistemático y científico a partir de la segunda mitad del siglo XIX con las evidencias de lateralización de los centros del lenguaje en el hemisferio izquierdo, donde destacan los estudios de Paul Broca (1861) y Carl Wernicke (1874), así como por los estudios de las apraxias de Hugo Liepmann (1907), que reportó que las lesiones en el hemisferio izquierdo provocaban un mayor deterioro funcional que aquellas del hemisferio derecho (Pérez, 2005).

Una de las funciones cognitivas más estudiadas a este respecto es el lenguaje, dado que la gran mayoría de la población general muestra mayor activación en las áreas del hemisferio izquierdo. Pujol et al. (1999) mostraron en un estudio de resonancia magnética funcional (fMRI) con participantes diestros y zurdos, que la mayoría tiene lateralizados los centros del lenguaje en el hemisferio izquierdo (96% y 76%, respectivamente) y, sólo una pequeña proporción de zurdos tiene lateralizado el lenguaje completamente en el hemisferio derecho (2%), el resto mostraron ciertos grados de bilateralidad. Además, existen evidencias de lateralidad de "centros comunicativos" también en otras especies, Nottebohm et al. (1976) demostraron mediante estudios de lesiones que las áreas relevantes al canto en canarios estaban lateralizadas también en el hemisferio izquierdo.

Cabe destacar también los estudios de Richard J. Davidson et al. (1990) sobre la asimetría en la actividad en los lóbulos frontales ante estímulos de afecto positivo y negativo. Mediante el estudio de la actividad electroencefelográfica (EEG) reportaron que existe una disminución de la densidad de poder ( $\mu V^2/Hz$ ) en la banda alpha (8-13 Hz) en el lóbulo temporal derecho respecto al hemisferio izquierdo ante estímulos que elicitán disgusto, mientras que ante estímulos de afecto

positivo no había diferencias de asimetría. Además, esta aproximación se utilizó ampliamente como factor de riesgo para evaluar trastornos de ansiedad y depresión (Coan y Allen, 2004).

En referencia al sexo, existen también diferencias en la asimetría cerebral en base a diversas causas neurobiológicas, como son el papel de hormonas reguladoras, y a factores ambientales como son la educación (sobre todo en el efecto de la lateralización manual por la adquisición de la escritura). Algunas de las diferencias más patentes son la mayor densidad del cuerpo calloso en mujeres que en hombres (Ardekani et al., 2012; Luders et al., 2014), y en términos generales un desempeño en aptitudes verbales mayor en niñas: en la mayoría de los países occidentalizados y en vías de desarrollo se observa este patrón (PISA, 2012).

Respecto al efecto del neurodesarrollo en las asimetrías funcionales se han reportado evidencias de lateralización de las áreas del lenguaje en el hemisferio izquierdo a partir de los primeros tres meses de vida (Dehaene-Lambertz et al., 2002), aunque continúa habiendo cambios plásticos a lo largo de la edad escolar (5-11 años) con un aumento del metabolismo en áreas frontales y descenso en las temporales (Szaflarski et al., 2006) mediante tareas de fMRI. Everts et al. (2009) evaluaron a una muestra de veinte niños y adolescentes (8.6-20.5 años) y mostraron un aumento de la asimetría en áreas frontales y parietales respecto a la edad en tareas visuales, donde a mayor edad mayor era la actividad en el hemisferio derecho respecto del izquierdo. Mientras que en las tareas verbales fonológicas (pero no en semánticas) el patrón fue inverso, con un aumento de la actividad del hemisferio izquierdo respecto del derecho en las áreas del lenguaje, de lo que se infiere es que durante la adolescencia hay una mayor especialización y segregación de estas funciones cognitivas. Otro resultado relevante de este estudio es que a mayor lateralización de la actividad en las regiones de interés correlacionó con el desempeño de las pruebas neuropsicológicas aplicadas previamente al estudio de fMRI. En concreto, hallaron correlatos del desempeño en la tarea visuoespacial (copia de la figura de Rey) con mayor activación en las áreas de interés del hemisferio derecho (áreas occipitales, temporal anterior y frontal ventral) en las tareas visuoespaciales dentro del escáner, así como mayor correlación del cociente intelectual verbal respecto a la activación lateralizada al hemisferio izquierdo (áreas de Broca y giro temporal medio) en las tareas fonológicas. Estos autores concluyen que la lateralización funcional puede predecir el desempeño tanto dentro como fuera del escáner y que las diferencias respecto de la edad pueden reflejar distintas estrategias sujetas a la maduración cerebral de las redes cognitivas.

## **La aproximación de la teoría de grafos: modelando el cerebro como una gran red compleja**

El cerebro es una gran red donde continuamente se integra información a través de la interacción de múltiples regiones interconectadas anatómica y funcionalmente (Van Den Heuvel y Pol, 2010). De tal modo es posible modelar el cerebro como una gran red compleja o grafo, donde se tienen dos componentes: nodos y conexiones. En el contexto de las redes cerebrales los nodos representan a las regiones cerebrales o *ROIs* (del inglés *regions of interest*) y las conexiones están representadas por la conectividad funcional (ver siguiente apartado), la cual expresa un nivel de interacción entre los nodos. Así pues, definida esta red podemos estudiar sus propiedades mediante el análisis de redes complejas o teoría de grafos.

La teoría de grafos permite, mediante modelos matemáticos, medir propiedades de red tales como la segregación funcional, la centralidad, la integración funcional, la resiliencia, la eficiencia, etc. (Rubinov y Sporns, 2010). Además, estas propiedades han sido y siguen siendo ampliamente estudiadas mediante señales fisiológicas de electroencefalografía (Stam y Reijneveld, 2007), resonancia magnética funcional (Achard y Bullmore, 2007; van den Heuvel et al., 2008) y magnetoencefalografía (Bassett et al., 2006), y todas ellas llegan al consenso de que el cerebro es una red que tiene un balance óptimo entre la segregación local y la integración global, lo que le permite sincronizarse rápidamente con un costo bajo en cuanto a conectividad.

## **La conectividad funcional en el contexto de la Resonancia Magnética Funcional**

La imagenología por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés de *Magnetic Resonance Imaging*) se basa en los principios físicos de la resonancia magnética nuclear, donde bajo un campo magnético potente es posible extraer la señal nuclear (por lo general de los protones de hidrógeno) de manera tomográfica a través del cuerpo humano de una manera no invasiva (Hornak, 2008). Es más, la MRI no solamente permite divisar la estructura interna del cerebro, también es capaz de medir cambios metabólicos por medio del estado magnético de la hemoglobina (Hb), mediante un estudio de MRI funcional (fMRI), i.e., un estudio temporal de MRI. Cuando la Hb pasa de un estado de oxi-hemoglobina a deoxi-hemoglobina provoca un cambio local apreciable en la señal de MRI, que se conoce como nivel dependiente de oxigenación de la sangre o efecto *BOLD* (Ogawa et al., 1990; Uludag et al., 2005). La actividad neural precisa del abastecimiento de oxígeno para oxidar metabólicamente la glucosa, la principal fuente de energía de las células del organismo, y esta actividad va seguida por un aumento del flujo sanguíneo y, por consiguiente, de sangre oxigenada. Sin embargo, la extracción de oxígeno a través de las células gliales (astrocitos), las cuales abastecen a las neuronas, es menor en proporción a la que llega a través de la sangre por

medio del aumento de flujo, este fenómeno se conoce como el desacople neurovascular y produce un efecto denominado respuesta hemodinámica, el cual es sensible a ser registrado por un estudio de fMRI. Este efecto además no sólo se aprecia en los vasos sanguíneos también afecta al tejido circundante, por ello esta es una herramienta que permite evaluar el efecto indirecto de la actividad neural de manera no invasiva. Finalmente, otro aspecto importante del efecto BOLD es que es un efecto mucho más lento que la actividad neural, la respuesta hemodinámica es un efecto posterior al periodo de actividad en el orden de los segundos en lugar de los milisegundos, pero a pesar de ello, es posible diferenciar periodos cortos y largos de actividad.

En rasgos generales, la conectividad funcional cerebral se define como "la correlación temporal de eventos neurofisiológicos espacialmente remotos" (Friston et al., 1993). En concreto, para el estudio de la fMRI, la conectividad funcional se entiende como la dependencia estadística de la señal temporal BOLD entre distintas regiones del cerebro (Van Den Heuvel y Pol, 2010).

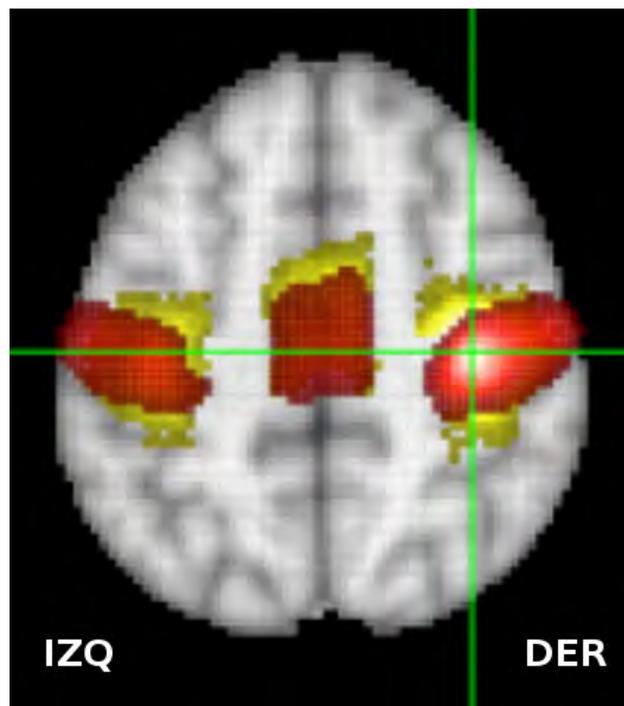


Figura 1: Vista axial del mapa de coactivación y conectividad funcional del cortex motor. La cruz verde indica la posición de la región de interés o "semilla"; En rojo se muestra el mapa de conectividad funcional y en amarillo mapa de coactivación. Generada a través de <http://neurosynth.org/location/> (coordenada X:36, Y:-20, Z:50 en cerebro estándar MNI)

La mayoría de dichas dependencias o correlaciones ocurren entre regiones cerebrales que participan en una misma red funcional, como por ejemplo, las redes atencionales, visuales, motoras, etc. (van den Heuvel et al., 2008). Además, la conectividad de las redes funcionales es consistente en periodos de tarea, como de no tarea o "estado de reposo" (Biswal et al., 1995; S. M. Smith et al.,

2009). En la figura 1 se ejemplifica el solapamiento de la conectividad de la corteza motora en tarea y no tarea, el mapa de conectividad funcional (rojo) se ha obtenido por medio de un meta-análisis de 1000 estudios de fMRI en estado de reposo y el mapa de coactivación (amarillo) proviene de un meta-análisis de 11406 estudios de fMRI en tarea de la plataforma *Neurosynth*.

Por consiguiente, la conectividad cerebral en estado de reposo es una herramienta capaz de caracterizar diferencias inherentes a la actividad cerebral sin tener que restringirse a una tarea o paradigma experimental específico. Además, estudios recientes vinculan esta fluctuación de la actividad cerebral en reposo como una herramienta capaz de describir trayectorias de neurodesarrollo cerebral (Gao et al., 2009, 2015) e incluso mostrar correlatos de desempeño cognitivo (Alcauter et al., 2014, 2015), inteligencia (van den Heuvel et al., 2009; Santarnecchi et al., 2015), rasgos de personalidad (Adelstein et al., 2011) o estatus socioeconómico (Gao et al., 2014).

Otra ventaja relevante del estudio de la conectividad funcional en fMRI en estado de reposo (rs-fMRI) es la confiabilidad intrasujeto de esta medida fisiológica. En un trabajo del grupo de Susan Whitfield-Gabrieli (2012) se evaluó la confiabilidad de la conectividad funcional en una base de datos pública (NYU CSC TestRetest dataset, [www.nitrc.org/projects/nyu\\_trt](http://www.nitrc.org/projects/nyu_trt)) la cual consta de 26 participantes con tres estudios de rs-fMRI, donde el segundo estudio se realizó en un intervalo menor a una hora respecto del primer estudio y el tercero entre 5 y 11 meses después de los dos primeros. En sus resultados obtuvieron un coeficiente de correlación intra-clase ( $\rho$ ) de 0.52 a nivel de voxel<sup>1</sup> en los datos crudos, sin embargo, con un preprocesamiento robusto sobre el movimiento de los participantes los resultados fueron más confiables ( $\rho = 0.7$ ). Mientras que, basándose en un mapa anatómico la correlación intra-clase entre regiones de interés (*ROI-to-ROI*) fue muy alta ( $\rho = 0.99$ ).

## Asimetrías en conectividad funcional

Una de las ventajas de utilizar la conectividad funcional en un estudio de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) reside en que es posible categorizar la lateralidad de todo el cerebro usando un cálculo guiado por los propios datos o *data-driven* (Nielsen et al., 2013).

Respecto al estudio de las asimetrías cerebrales mediante conectividad funcional, es en las diferencias entre sexos donde se han reportado estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) donde las mujeres muestran mayor conectividad funcional en el hemisferio izquierdo (frontal y sensoriomotor) y menor conectividad funcional en el hemisferio derecho (sensoriomotor y occipital) que el grupo de los hombres (Azari et al., 1992). En cuanto, a estudios con rs-fMRI por lo general las mujeres muestran patrones de asimetría similar al de los varones, aunque estos tienen a tener mayor conectividad en el hemisferio derecho respecto del izquierdo (Liu et al., 2009), y

---

<sup>1</sup> *Voxel*: es la unidad de información gráfica que define un punto dentro de un espacio tridimensional. En resonancia magnética corresponde al punto dentro del volumen que corresponde a la imagen.

también a nivel local donde los varones muestran mayor coeficiente de centralidad<sup>2</sup> en el hemisferio derecho, mientras que en las mujeres se observa mayor centralidad en el hemisferio izquierdo (Tian et al., 2011), estos estudios son consistentes con la tradición de que las mujeres realizan mejor tareas verbales (donde el hemisferio izquierdo es dominante) y los hombres tareas espaciales (donde el hemisferio derecho es dominante), dado que donde más marcadas son las diferencias es en el plano temporal (Tomasi y Volkow, 2012).

Respecto al neurodesarrollo, sólo el estudio de Nielsen et al. (2013) existe como precedente al evaluar la lateralidad en conectividad funcional cerebral en una amplia muestra de 1011 niños y adolescentes sanos (7-29 años) en rs-fMRI, mediante el estudio de las regiones más conectadas (llamadas *hubs*) de cada hemisferio. Estos autores reportaron una ligera tendencia de aumento de la conectividad intrahemisférica en ambos hemisferios con respecto de la edad, sin embargo, no evaluaron a qué regiones en particular se deben esos cambios. Por consiguiente, todavía quedan incógnitas a resolver en este aspecto. También reportaron que en estas regiones de interés no se encontraron efectos del género, lo que es bastante sorprendente dada la recurrencia de diferencias de género en la literatura, por tanto, todavía es necesario contrastar si estos efectos del género aumentan en el periodo adolescente o es una cuestión de la medida de conectividad local particular.

## Homotopía en conectividad funcional

Salvador et al. (2005) explorando la conectividad funcional de regiones anatómicas reportaron que, en rasgos generales, la correlación de la señal BOLD es mayor en regiones interhemisféricas, i.e. homotópicas, que regiones anatómicamente adyacentes. Posteriormente, Stark et al. (2008) exploraron únicamente la homotopía y observaron que las regiones sensoriales y primarias tienen un patrón de conectividad mayor seguido de regiones unimodales y finalmente regiones multimodales, lo cual puede deberse a la sincronía de los procesos sensoriomotores y a la lateralización y especialización de las áreas multimodales.

En 2010, otros dos trabajos partieron del mismo acercamiento pero disminuyendo la resolución espacial a nivel de *voxel* (Anderson et al., 2010; Zuo et al., 2010) mostrando no sólo patrones similares a los estudios anteriores sino que también se trata de una herramienta capaz de discriminar diferencias respecto a grupos psicopatológicos o diferentes puntos madurativos. Recientemente, mediante estudios de homotopía funcional en rs-fMRI se han reportado correlatos de desempeño cognitivo como inteligencia (Santarnecchi et al., 2015) y funciones ejecutivas (Guo et al., 2013). En concreto, Santarnecchi et al. (2015) observaron que un descenso en la homotopía en regiones sensoriomotoras se relacionaba con un mejor desempeño en las pruebas de inteligencia, debido a un aumento de la conectividad de esas áreas con otras regiones del hemisferio izquierdo.

---

<sup>2</sup>El coeficiente de centralidad mide el agrupamiento de la red mediante la proporción de triángulos de nodos conectados entre sí respecto de la suma de conectividades totales (Rubinov y Sporns, 2010).

Respecto a la maduración cerebral, Zuo et al. (2010) midieron la homotopía en rs-fMRI en un rango de 7 a 89 años de edad de manera transversal, y observaron que la conectividad homotópica general desciende con la edad, sobre todo en áreas multimodales, aunque también reportaron que dependiendo ciertas áreas el efecto de la edad no es lineal. En referencia al sexo encontraron mayor homotopía en el cortex frontal dorsolateral en varones y mayor en amígdala en mujeres, respecto al género opuesto.

Por tanto, la homotopía en conectividad funcional es una herramienta prometedora para evaluar correlatos de la actividad espontánea cerebral con maduración, desempeño cognitivo e incluso, trastornos psicopatológicos. Sin embargo, esta medida es inespecífica respecto al efecto de lateralización de un hemisferio sobre otro o si la correlación de la señal temporal BOLD refleja un proceso excitatorio o inhibitorio entre hemisferios. Por ende, este estudio propone la necesidad de añadir medidas de asimetría funcional para dilucidar algunas de estas incógnitas.

Finalmente, a pesar de que el estudio de las asimetrías funcionales cerebrales es un tema muy recurrente y con una larga trayectoria, todavía hay muchos interrogantes acerca de la explicación de por qué se forman estas asimetrías, por qué parece que en los seres humanos las asimetrías son mucho más patentes, por qué existen diferencias de género y, por último, qué tanto de las asimetrías funcionales se deben al neurodesarrollo de los individuos.

## **Justificación**

Como se ha descrito en el apartado anterior, existe una larga lista de estudios que abordan las asimetrías cerebrales en conectividad funcional, sin embargo, el consenso en los trabajos de neuroimagen no es tan amplio como en el campo de la neuropsicología o las funciones cognitivas, dado que los estudios en conectividad funcional varían en función de las técnicas de adquisición y procesamiento de los datos, y en parte porque se trata de un enfoque mucho más reciente.

El presente estudio trata de profundizar en la conectividad funcional como un predictor del neurodesarrollo y las funciones cognitivas, en base a medidas de asimetría interhemisférica.

La muestra está conformada por un grupo longitudinal de niños y adolescentes, la cual es una fracción poblacional relativamente poco estudiada. Por tanto, esperamos hallar más evidencias sobre los efectos de las asimetrías cerebrales en edad temprana y su efecto en el neurodesarrollo de los sujetos, sobre todo respecto los cambios producidos durante la adolescencia.

## Hipótesis

1. Encontraremos diferencias entre regiones interhemisféricas en conectividad funcional.
  - (a) Habrá mayor conectividad homotópica en regiones sensoriales y menor conectividad homotópica en regiones multimodales.
  - (b) Habrá diferencias de asimetría marcadas en función del género. Con mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho en varones respecto del hemisferio izquierdo que en las mujeres en el plano temporal. Y viceversa, las mujeres mostrarán mayor conectividad funcional que los hombres en el plano temporal del hemisferio izquierdo en relación al hemisferio derecho.
  - (c) Habrá diferencias de homotopía marcadas en función del género. Con mayor homotopía funcional en regiones frontales en varones que en las mujeres. Y las mujeres mostrarán mayor homotopía funcional que los hombres en regiones límbicas.
  - (d) Habrá diferencias marcadas en función de la edad. Con un descenso generalizado de la homotopía funcional y, por consiguiente, un aumento de las asimetrías en conectividad funcional a mayor edad.
2. Las medidas de homotopía y asimetría en conectividad funcional mostraran correlatos con el desempeño cognitivo.
  - (a) Habrá un mejor desempeño generalizado a menor homotopía en regiones sensoriales.
  - (b) Habrá un mejor desempeño en tareas de lenguaje a mayor conectividad del hemisferio izquierdo respecto del derecho.
  - (c) Habrá un mejor desempeño en tareas visuo-espaciales a mayor conectividad del hemisferio derecho respecto del izquierdo.

## Objetivos

### Generales

- Este estudio pretende caracterizar las propiedades de conectividad funcional en relación a ambos hemisferios cerebrales en una muestra de niños y adolescentes mexicanos sanos de ambos sexos.
- Evaluar los efectos de neurodesarrollo sobre la conectividad funcional interhemisférica desde edad escolar hasta la adolescencia (desde 6 a 19 años).

- Evaluar los efectos del sexo sobre la conectividad funcional interhemisférica desde edad escolar hasta la adolescencia (desde 6 a 19 años).

## **Específicos**

- Explorar si las medidas de conectividad funcional de la actividad espontánea cerebral entre hemisferios es un buen predictor del desempeño cognitivo.

## **Sujetos, material y métodos**

### **Sujetos**

La muestra estuvo conformada por 79 niños y adolescentes de población no clínica, con edades comprendidas entre 6 y 19 años de edad. Además, se trata de una muestra parcialmente longitudinal ya que 31 participantes fueron evaluados en dos puntos temporales. Podemos describir la muestra por sus dos periodos de adquisición (2010 y 2015):

- 66 participantes: 30 niños y 36 niñas, edad promedio=8.4, desviación estándar=0.78 años. Los cuales son una submuestra de un estudio previo (Moreno et al., 2014).
- 44 participantes: 10 niños y 34 niñas, edad promedio=13.6, desviación estándar=1.51 años. De los cuales 31 tomaron parte también en la primera adquisición.

Los criterios de exclusión fueron si el participante había repetido algún ciclo escolar, poseer algún hallazgo radiológico de origen patológico y tener algún antecedente psicopatológico o neurológico.

### **Materiales**

Para la adquisición se utilizó un escáner de GE 3.0 Tesla Discovery MR750 (General Electric, Waukesha, WI). Para cada participante se adquirió una serie de volúmenes (entre 150 y 300) de imágenes funcionales (rs-fMRI), así como un volumen estructural de alta resolución para hacer el corregistro del primero al espacio estándar:

- Los volúmenes funcionales consistieron en imágenes eco-planares (Mansfield, 1977; Cohen, 1998) con tiempo de repetición de dos segundos (TR=2000ms) mientras los sujetos permanecían despiertos con los ojos cerrados. Con una resolución espacial de  $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$  (TE = 40 ms; ángulo =  $90^\circ$ ; matriz  $64 \times 64$ ; 35 cortes con adquisición intercalada).

- El volumen estructural consistió en imágenes de alta resolución 3D pesadas a T1 con secuencia de pulsos SPGR, resolución espacial de  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  (TR/TE = 8.1/3.2 ms; ángulo =  $12.0^\circ$ ; matriz 256x256).

Todos los participantes y, en el caso de menores de edad sus padres, leyeron y firmaron una carta de información y consentimiento informado sobre el proyecto "INVESTIGACIÓN DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL EN NIÑOS EN EDAD ESCOLAR", que sigue los principios éticos sobre estudios médicos de la Declaración de Helsinki y además fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología (INB, UNAM-Juriquilla).

## Métodos

### Preprocesamiento

En 2012 tres estudios mostraron el impacto que el artefacto que produce el movimiento en la conectividad funcional en fMRI (Van Dijk et al., 2012; Power et al., 2012; Satterthwaite et al., 2012), enfatizando que el movimiento reduce la conectividad funcional de áreas distantes y aumenta la conectividad funcional de áreas anatómicamente contiguas. Además, existen poblaciones más susceptibles al movimiento que otras, en general, en estudios clínicos los pacientes de trastornos psicopatológicos tienden a moverse más que los sujetos controles. En cuanto a estudios en poblaciones pediátricas, a menor edad los participantes muestran mayor movimiento promedio dentro del escáner (Satterthwaite et al., 2013), por tanto, es fundamental limitar en lo posible el efecto del movimiento en el preprocesamiento de las imágenes de fMRI, como a la hora de realizar análisis de segundo nivel, i.e. a nivel de grupo.

Una conclusión fundamental de estos trabajos es que cabe la posibilidad de que muchos de los estudios anteriormente reportados hayan sido malinterpretados puesto que no hicieron un control exhaustivo del movimiento de los participantes.

En nuestro caso el preprocesamiento se realizó con varias herramientas de FSL (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)), y R (<https://www.r-project.org/>), así como secuencias de comandos desarrollados en el laboratorio. Se tomaron los siguientes pasos por sujeto:

- Preprocesamiento de los volúmenes funcionales:
  - Corrección de la adquisición intercalada para sincronizar el orden temporal de los cortes (*slice-timing correction*).
  - Corrección del movimiento de cuerpo rígido con la rutina MCFLIRT (*Motion Correction using the FMRIB Linear Image Registration Tool*, Bannister y Jenkinson, 2001).

- Descarte de las áreas no cerebrales con BET (*Brain Extraction Tool*, S. M. Smith, 2002).
- Preprocesamiento del volumen estructural:
  - Descarte de las áreas no cerebrales con BET.
  - Corrección de variaciones de intensidad y segmentación del parénquima cerebral en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo con FAST (*FMRIB's Automated Segmentation Tool*, Zang et al., 2001).
- Corregistro y normalización:
  - Corregistro lineal del volumen funcional al volumen estructural de mayor resolución con FLIRT (*FMRIB Linear Image Registration Tool*, Jenkinson y S. M. Smith, 2001).
  - Consiguiente corregistro lineal con FLIRT y no lineal con FNIRT (*FMRIB Non-Linear Image Registration Tool*, Andersson et al., 2008) al espacio estándar MNI152 (Mazziotta et al., 2001).
- Estimación del movimiento relativo:
  - Con la rutina MCFLIRT se genera una matriz con la estimación derivada del movimiento para cada volumen temporal. El cual consiste en seis parámetros de movimiento: tres de traslación y tres de rotación (i.e., cuerpo rígido). Los cuales fueron simplificados a un sólo vector mediante la raíz cuadrada promedio (RMS) para cada desplazamiento entre volúmenes subsiguientes para todo el cerebro (Jenkinson et al., 2002). En este estudio se obtuvo el desplazamiento relativo RMS (Satterthwaite et al., 2013), i.e., relativo al volumen previo en lugar de al volumen de referencia (o desplazamiento absoluto).
- Extracción de artefactos potenciales mediante la regresión de variables confusorias:
  - En lugar de extraer la señal global promedio se optó por la extracción de cinco componentes principales (aCompCor) en base a las regiones de sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo, dado que estas regiones son fuentes potenciales de ruido fisiológico (Behzadi et al., 2007; Chai et al., 2012).
  - Extracción de la señal promedio de sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo y seis parámetros de movimiento, además de la derivada de estas ocho variables. Así como el cuadrado de todas ellas (32 parámetros en suma).
  - Para un control mucho más robusto del efecto del movimiento, aquellos volúmenes con un desplazamiento relativo RMS mayor a 0.25 mm se incluyeron también como variables confusorias (Satterthwaite et al., 2013).

- Filtrado temporal:
  - Filtrado pasa-banda 0.01-0.08 Hz. La extracción del espectro de frecuencias altas limita el efecto del ruido fisiológico (Cordes et al., 2001): respiración (aprox. 0.1-0.5 Hz) y pulso cardiaco (aprox. 0.6-1.2 Hz). Mientras que la extracción de las frecuencias más bajas (<0.01 Hz) se debe a inestabilidades producidas por el escáner (A. M. Smith et al., 1999).

No se aplicó un suavizado espacial para evitar la influencia de un hemisferio sobre otro en la línea media (Saenger et al., 2012; Nielsen et al., 2013), así como para limitar el solapamiento de información entre regiones que a pesar de ser contiguas mantienen propiedades anatómo-funcionales distintas.

Por último, se tomó un criterio para la exclusión de sujetos con exceso de movimiento basado en los propios datos individuales de cada sujeto. Donde al menos 4 minutos de los volúmenes no deben estar afectados por movimiento excesivo, puesto que las correlaciones temporales de la conectividad funcional en fMRI tienden a estabilizarse a partir de ese intervalo (Van Dijk et al., 2010; Satterthwaite et al., 2013). Es decir, el criterio tomado para considerar un volumen afectado por movimiento es que tenga un desplazamiento relativo RMS mayor a 0.25 mm, y dado que el tiempo de repetición de la adquisición fue de 2 segundos, entonces los participantes no excluidos fueron aquellos con al menos 120 volúmenes de fMRI no afectados.

En base a este criterio se descartaron seis estudios de rs-fMRI, por lo cual dos sujetos fueron descartados para los análisis subsiguientes y en otros cuatro sujetos (longitudinales) se descartó sólo su primer estudio, quedando la muestra final conformada por 31 niños y 46 niñas (edad promedio=10.64, desviación típica=2.81 años), con 27 estudios longitudinales en total.

### **Medidas de asimetría en conectividad funcional**

El grafo se conformó de modo que los nodos corresponden a regiones anatómicas cerebrales y cerebelares, mientras que las conexiones se tomaron a partir de la correlación temporal de Pearson de la señal de fMRI entre los diferentes nodos de la red.

La red cerebral se definió mediante un atlas anatómico de 116 regiones (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Para cada sujeto se calculó la señal promedio de 108 regiones cerebrales y cerebelares, ya que se excluyeron regiones del vermis por estar muy cercanas a la línea media<sup>3</sup>. Se extrajo la correlación de Pearson ( $\rho$ ) de la señal temporal BOLD entre cada par de regiones para cada participante (i.e., las correlaciones cruzadas por regiones). Posteriormente, se aplicó un umbral a partir de la matriz de correlaciones (o de conectividad) promedio de toda la muestra, basado

---

<sup>3</sup>En el apéndice 1 se encuentra la lista de las regiones anatómicas bilaterales y su clasificación según Stark et al. (2008)

en sus propiedades de red de "escala libre" (*Scale-free*). Este tipo de redes se caracterizan por una relación exponencial entre la probabilidad de estar conectado al resto de nodos respecto del total de nodos de la red, la cual es una distribución común en redes naturales y redes sociales (Barabási et al., 1999). En la figura 2 se muestra un ejemplo de este tipo de redes, así como de su distribución de probabilidad de conectividad.<sup>4</sup> La umbralización es un paso fundamental dado que permite descartar la suma de correlaciones bajas y que con ello se puedan interpretar como una conectividad alta en pasos posteriores, además evita que se creen bucles negativos cuando se aplican medidas de integración en grafos.

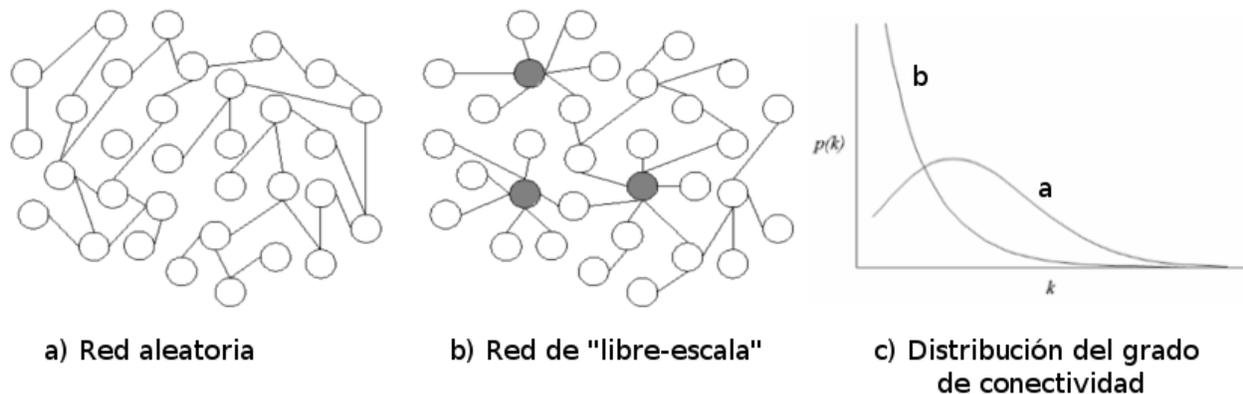


Figura 2: Representación de una red aleatoria (a) y de "escala libre" (b), en gris se resaltan los nodos de mayor conectividad o *hubs*. Y las distribuciones de probabilidad del grado de conectividad 'k' de los nodos de ambas redes (c).

Se evaluó en el rango de 0.05 a 0.7, en intervalos de 0.05 cuál de estos umbrales tuvo un mejor ajuste exponencial de "libre-escala" (Langfelder y Horvath, 2008; van den Heuvel et al., 2008). I.e., en primer lugar se evaluó la matriz de conectividad promedio con sólo aquellos valores de correlación mayores a 0.05, luego a 0.1, 0.15... hasta 0.7. En la apéndice 2 se muestran los coeficientes de determinación ( $R^2$ ) ajustados para cada umbral. Se optó por tomar un umbral de 0.35, dado que mostró un buen ajuste ( $R^2 > 0.85$ ). Todas las correlaciones por debajo de ese umbral se computaron a cero para todas las matrices de conectividad de cada participante, dando lugar a una función de costo de  $K = 0.172$ , i.e., sólo el 17.2% de las conexiones sobrepasaron el umbral. La figura 3 muestra la matriz de conectividad promedio de la muestra antes y después de aplicar el umbral ( $\rho \geq 0.35$ ).

<sup>4</sup>Modificada de [https://en.wikipedia.org/wiki/Scale-free\\_network](https://en.wikipedia.org/wiki/Scale-free_network)

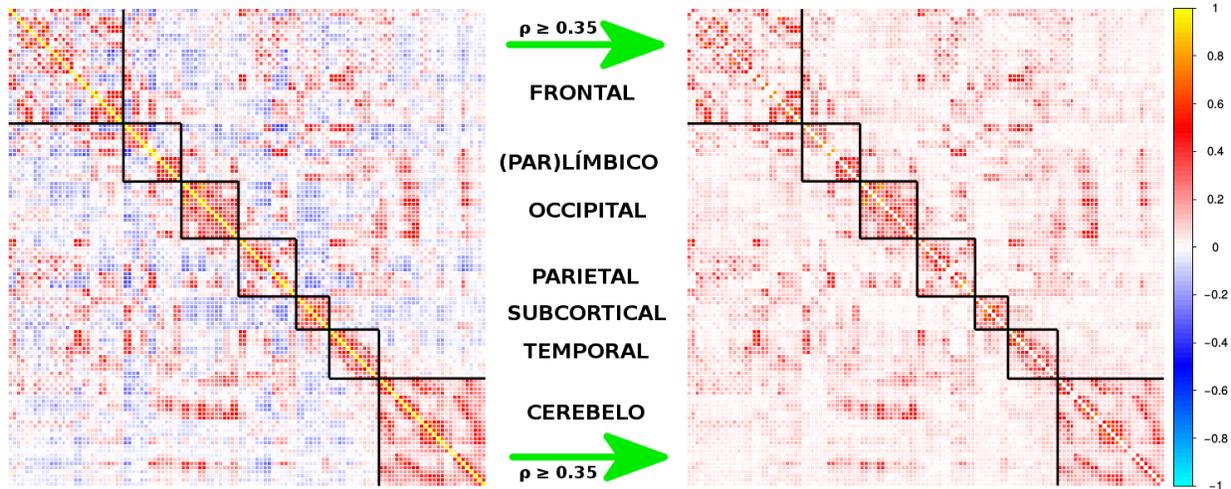


Figura 3: Matriz de conectividad promedio de la muestra antes y después de aplicar el umbral ( $\rho \geq 0.35$ ).

La figura 4 representa gráficamente la conectividad por encima del umbral, de la muestra global, para cada hemisferio.<sup>5</sup>

Para contrastar la relevancia en cuanto a integración global y local de cada región anatómica, se tomó por separado las regiones de cada hemisferio como dos redes independientes y se aplicaron tres medidas de "teoría de grafos" (Rubinov y Sporns, 2010)<sup>6</sup>:

- Grado de conectividad hemisférica ponderado o *weighted-degree* (WD): la suma de todas las conexiones brutas por encima del umbral.
- Eficiencia global (EG): el promedio del inverso de los caminos mínimos del resto de nodos.
- Eficiencia local (EL): el promedio del inverso de los caminos mínimos de los nodos vecinos, i.e. con los que está directamente conectado.

Posteriormente, se definió un índice de asimetría de cada medida y para cada una de las 54 regiones bilaterales con la siguiente fórmula:

$$IA = \frac{(HD-HI)}{(HD+HI)}$$

Donde *IA* se refiere al índice de asimetría resultante, mientras que *HD* hace referencia a la medida de "teoría de grafos" obtenida en la región del hemisferio derecho y *HI* a su medida en la región homóloga del hemisferio izquierdo.

<sup>5</sup>Las imágenes fueron generadas con la herramienta libre *BrainNet Viewer* <https://www.nitrc.org/projects/bnv/> y el paquete *corrplot* de R <https://cran.r-project.org/web/packages/corrplot/index.html>

<sup>6</sup>En el apéndice 3 se muestra detalladamente cada fórmula

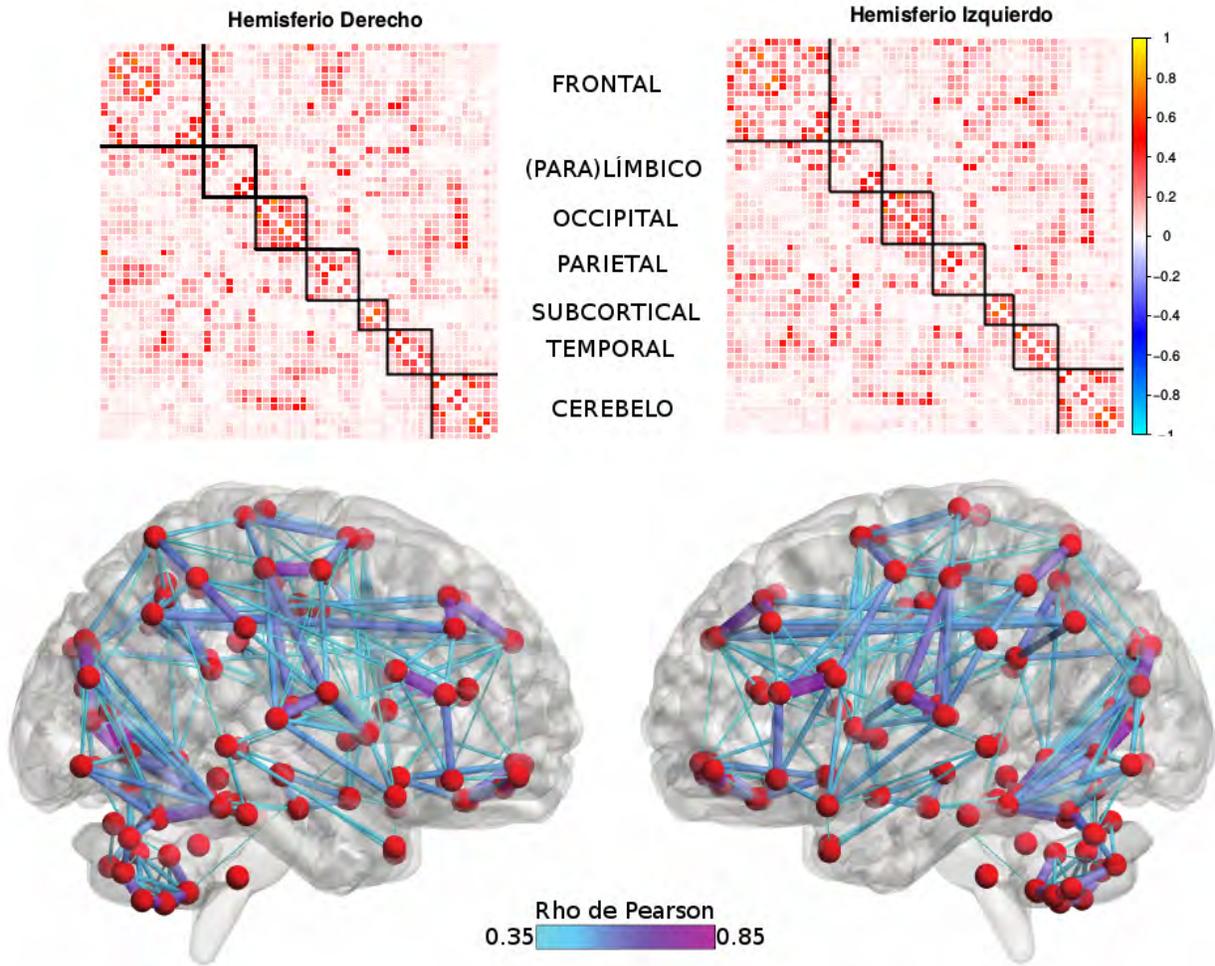


Figura 4: Matrices de conectividad promedio de la muestra de cada hemisferio, por encima del umbral 0.35 (arriba). Representación gráfica de las matrices sobre la red cerebral explorada (abajo).

Posteriormente, para evaluar que regiones eran significativamente más asimétricas en la muestra global se aplicó un t-test de una muestra para contrastar aquellos índices significativamente distintos a cero en cada una de las regiones de interés.

Dado que la muestra es parcialmente longitudinal se aplicó un modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el efecto de la edad y el sexo respecto a las medidas de conectividad funcional (Gao et al., 2014), implementado en *R* con el paquete "lme4" (Bates, 2010). Además, se incluyó en el modelo el promedio del desplazamiento relativo RMS por sujeto como covariable. El modelo ajustado fue el siguiente para cada región de interés:

$$IA = \gamma_0 \cdot (1|ID) + \beta_1 \cdot edad + \beta_2 \cdot sexo + \beta_{12} \cdot (edad \cdot sexo) + \beta_* \cdot RMS + \epsilon$$

- *ID* es el indicador de cada sujeto.

- $(1|ID)$  hace referencia al efecto variable del modelo, de este modo se computa el efecto longitudinal de los sujetos.
- $\gamma$  es el coeficiente de regresión del efecto aleatorio y  $\beta$  el coeficiente de regresión de los efectos fijos.
- $\epsilon$  es el error asociado al modelo.

La significancia de los efectos se computó mediante un test de verosimilitud-ratio (Winter, 2013) y la polaridad con la puntuación T asociada al coeficiente de regresión (o coeficiente beta) correspondiente a cada variable predictora del modelo.

Se utilizó un nivel de significancia de 0.05, aplicando una corrección para múltiples comparaciones basada en la tasa de descubrimiento de falsos positivos o FDR (Benjamini y Hochberg, 1995).

### **Medidas de homotopía en conectividad funcional**

Por cada participante se extrajo la conectividad homotópica (HC) mediante la correlación de Pearson ( $\rho$ ) de la señal temporal BOLD entre cada par de las 54 regiones bilaterales de cerebro y cerebelo del atlas anatómico (Anderson et al., 2010).

Para contrastar el efecto de la edad y el sexo a lo largo de la muestra las puntuaciones  $\rho$  se transformaron a puntuaciones normalizadas ( $z$ ) mediante la transformada de Fisher. Posteriormente se aplicó el mismo modelo lineal mixto descrito en el apartado anterior.

Además para evaluar la relación entre las medidas de asimetría respecto de la homotopía se aplicó una correlación parcial entre éstas, donde se comparó el absoluto de las índices de asimetría con la homotopía en conectividad funcional y teniendo como covariable el promedio del desplazamiento relativo RMS.

### **Medidas conductuales**

La evaluación conductual consistió en la aplicación de una batería neuropsicológica infantil (Matute et al., 2007), donde se midió exhaustivamente un amplio espectro de funciones y procesos cognitivos<sup>7</sup>. Para cada categoría se calculó una puntuación percentil respecto a una población normativa en base de la edad. Sin embargo, la batería sólo fue completada por 48 de los participantes, pero cinco sujetos fueron excluidos por control de movimiento quedando un total de 43 (16 niños y 27 niñas; edad promedio=8.51, desviación estándar=0.75 años), pertenecientes al primer periodo de adquisición.

---

<sup>7</sup>En el apéndice 4 se encuentra la lista de las escalas y subescalas de la batería neuropsicológica.

Posteriormente para contrastar la normalidad conjunta de las subcategorías se aplicó el test de normalidad multivariada de Royston, el cual es una generalización del test de normalidad Shapiro-Wilks (Razali y Wah, 2011), y la significancia obtenida fue muy baja ( $p\text{-valor} < 7.71E-73$ ), por lo tanto, no se asumió normalidad en la distribución de las variables conductuales y se optó por computar la correlación no paramétrica de Spearman de las subescalas de la batería neuropsicológica respecto a las variables neurofisiológicas de conectividad funcional. Se utilizó un nivel de significancia de 0.05, aplicando una corrección para múltiples comparaciones FDR a lo largo de las subescalas de interés.

# Resultados

## Asimetrías en conectividad funcional

En la figura 5 se representa gráficamente los promedios de la muestra total en las medidas de eficiencia local, eficiencia global y grado ponderado (WD) de conectividad hemisférica<sup>8</sup>. Se ve un patrón similar en las tres medidas de grafos, con valores más extremos sobre todo en la medida de grado de conectividad hemisférica.

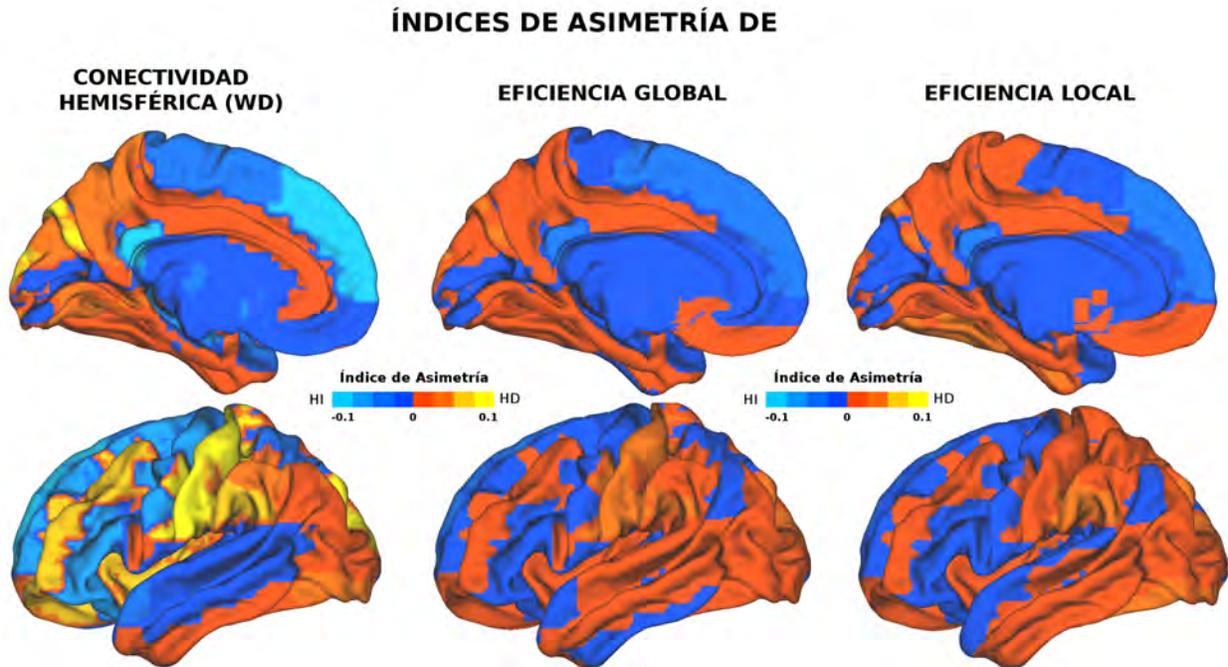


Figura 5: Promedio de la muestra total de los índices de asimetría de grado ponderado (WD) de Conectividad Hemisférica, Eficiencia Global y Eficiencia Local. HI: hemisferio izquierdo (azul-cian); HD: hemisferio derecho (rojo-amarillo)

En la muestra total, sólo en las medida de grado ponderado (WD) y eficiencia global se obtuvieron resultados significativos. La tabla 1 recoge de manera detallada las regiones significativas para ambas medidas, donde los valores de la puntuación t positiva reflejan mayor asimetría en el hemisferio derecho respecto del hemisferio izquierdo, y viceversa. Se puede apreciar que ambas medidas coinciden en las mismas regiones y misma lateralidad.

Además, en la figura 6 se muestra una representación gráfica de estos resultados y, del mismo modo, el patrón es similar para ambas medidas.

<sup>8</sup>Las imágenes fueron generadas con la herramienta libre *Computerized Anatomical Reconstruction and Editing Toolkit* (CARET) 5.0 <http://brainvis.wustl.edu/wiki/index.php/Caret:About>

Conectividad Hemisférica (WD)			Eficiencia Global	
Región	t	p-valor	t	p-valor
Giro postcentral	3.7785	2.64E-04		
Occipital superior	3.4529	8.05E-04	3.5727	5.39E-04
Pallidum	-3.3054	1.30E-03		
Frontal superior-medial	-3.8304	2.20E-04	-3.4270	8.78E-04
Cíngulo posterior	-4.7704	6.08E-06	-5.0360	2.03E-06

Tabla 1: Regiones significativamente asimétricas en Conectividad Hemisférica (WD) y Eficiencia Global en la muestra total ( $p < 0.05$ ; corrección FDR)

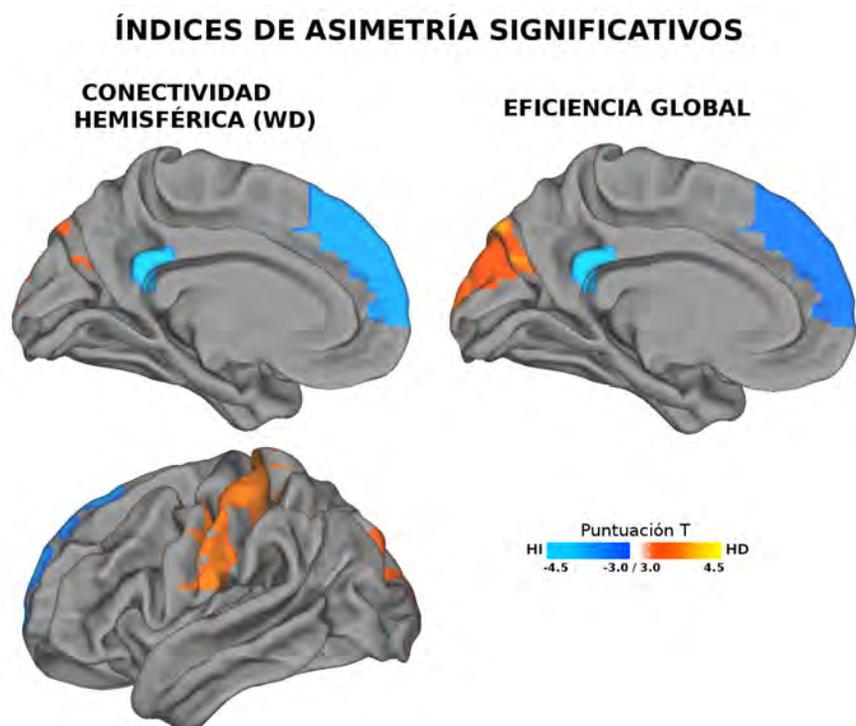


Figura 6: Puntuaciones T de la muestra total de los índices de asimetría de grado ponderado (WD) de Conectividad Hemisférica y Eficiencia Global significativos ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR). HI: hemisferio izquierdo (azul-cian); HD: hemisferio derecho (rojo-amarillo)

En cuanto al efecto de la edad también sólo se obtuvieron resultados significativos para los índices de asimetría de las medidas de grado ponderado (WD) en conectividad hemisférica y eficiencia global, a pesar de que el patrón es similar a lo largo de las medidas de grafos. En la figura 7 se muestra una representación de las puntuaciones T asociadas al coeficiente de regresión ( $\beta$ ) de la edad sobre los índices de asimetría para cada medida. Tanto el giro supramarginal como el orbito-frontal medial mostraron un efecto significativo de aumento de asimetría en el hemisferio derecho con la edad. En la tabla 2 se describen detalladamente los indicadores del modelo lineal

mixto, y en la figura 8 se resaltan los gráficos de dispersión de cada región significativa.

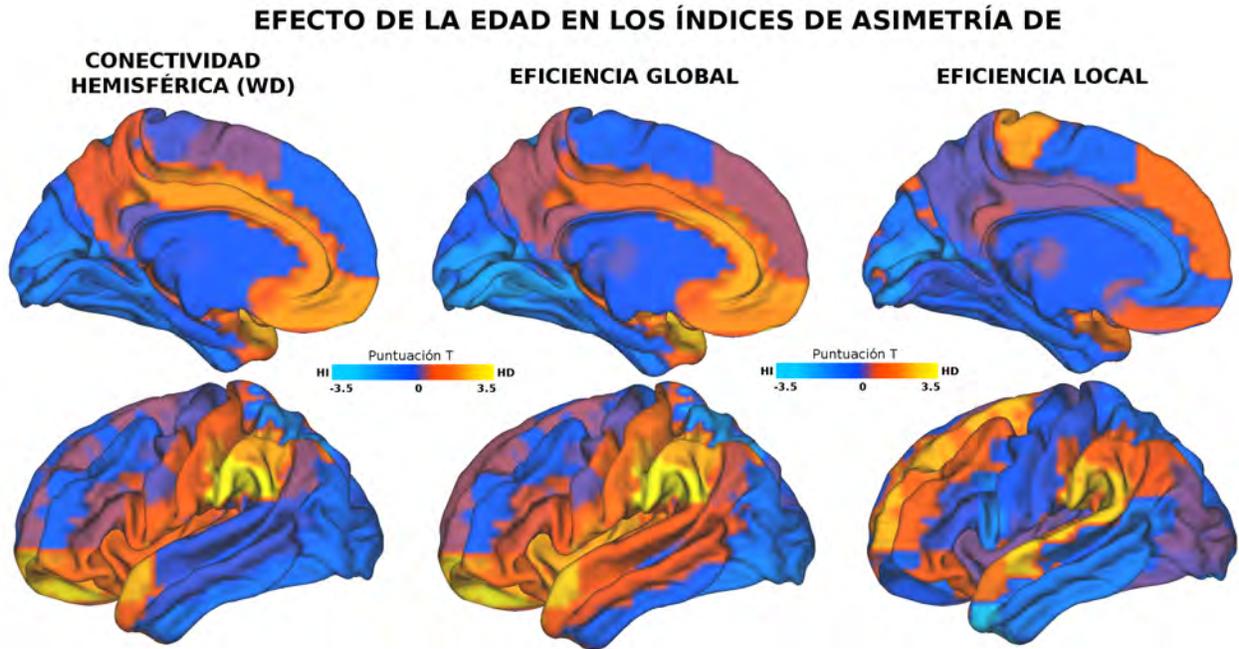


Figura 7: Puntuaciones T asociadas al coeficiente de regresión ( $\beta$ ) del efecto de la edad sobre los índices de asimetrías. HI: hemisferio izquierdo (azul-cian); HD: hemisferio derecho (rojo-amarillo); IA: Índice de Asimetría.

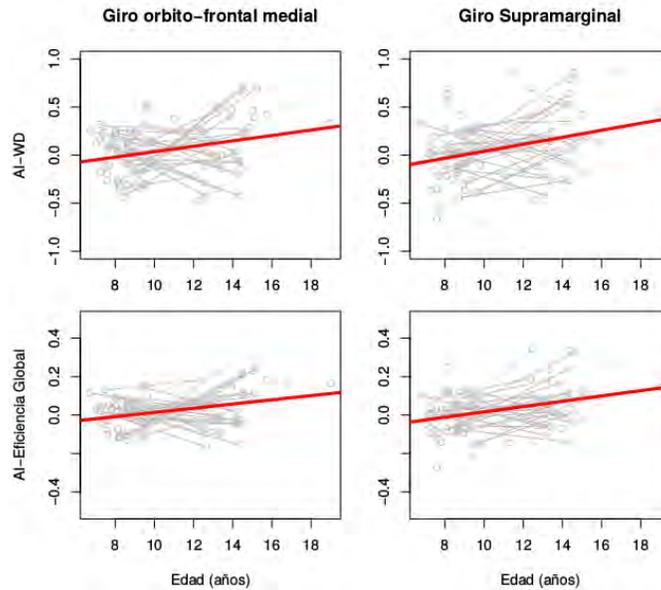


Figura 8: Gráficos de dispersión de las regiones significativas ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR) respecto de la edad en Conectividad Hemisférica (arriba) y Eficiencia Global (abajo). En rojo la línea de ajuste lineal y en gris las trayectorias individuales.

Edad vs.	Conectividad Hemisférica (WD)			Eficiencia Global		
Región	$t_{\beta}$	$\chi_1^2$	p-valor	$t_{\beta}$	$\chi_1^2$	p-valor
Giro orbito-frontal medial	3.1957	9.7416	1.80E-03	3.5480	11.8829	5.67E-04
Giro supra-marginal	3.8670	13.6950	2.15E-04	4.1503	15.5186	8.17E-05

Tabla 2: Regiones con efecto significativo de la edad sobre la asimetría en Conectividad Hemisférica (WD) y Eficiencia Global en la muestra total ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR).  $t_{\beta}$  es la puntuación T asociada al coeficiente de regresión de la edad;  $\chi_1^2$  es el valor chi-cuadrado del test de verosimilitud-ratio sobre la edad en el modelo mixto; "p-valor" es la significancia asociada al valor  $\chi_1^2$

En lo referente al género no se obtuvieron diferencias significativas al nivel crítico de interés ( $\alpha = 0.05$ ; corregido con FDR) para ninguna de las medidas de grafos aplicadas. Sin embargo, sí se obtuvieron resultados significativos de interacción sexo-edad en las medidas de asimetría en eficiencia global y local. En el caso de la asimetría en eficiencia global se obtuvo un efecto de la interacción en los lóbulos cerebelares VI (posterior superior) y IX (inferior posterior medial), en la figura 9 se aprecia que el efecto es a un aumento de la asimetría en el hemisferio derecho con la edad sólo en los varones. Mientras, que para la asimetría en eficiencia local solamente se vio un efecto significativo de la interacción en el giro temporal superior, en la figura 10 se puede apreciar que también el efecto es a un aumento con la edad de la asimetría derecha pero únicamente en los varones. En la tabla 3 vienen detalladas los valores del ajuste lineal mixto.

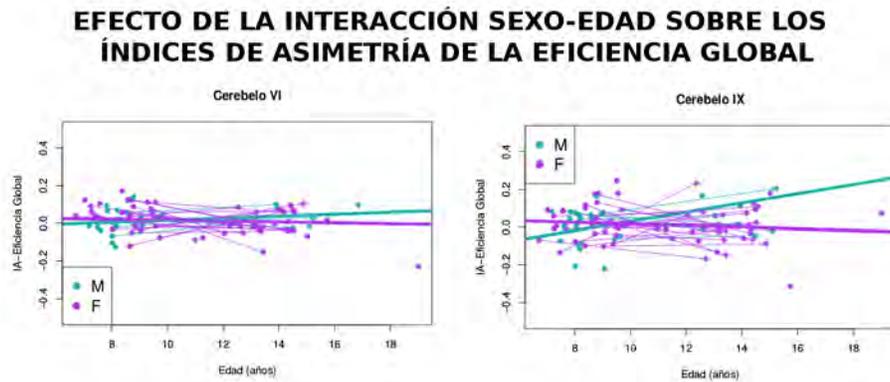


Figura 9: Gráficas de dispersión de las regiones con efecto significativo ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR) de la interacción sexo-edad en la asimetría en Eficiencia Global. Los puntos representan a los participantes, las líneas delgadas las trayectorias individuales y las líneas gruesas los ajustes lineales de cada sexo. M: masculino (turquesa); F: femenino (violeta)

### EFECTO DE LA INTERACCIÓN SEXO-EDAD EN LOS ÍNDICES DE ASIMETRÍA DE EFICIENCIA LOCAL

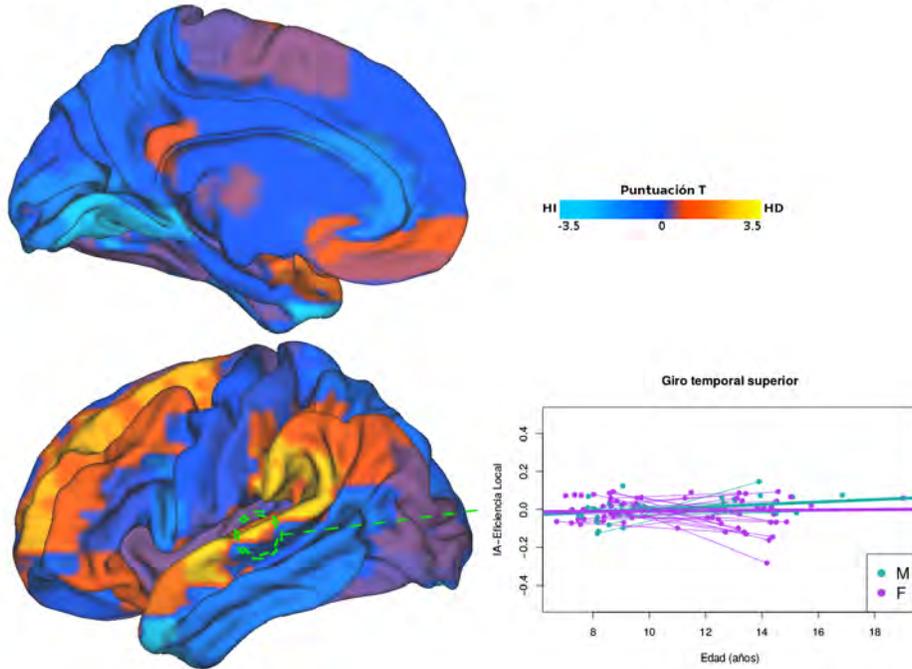


Figura 10: Puntuaciones T asociadas al coeficiente de regresión ( $\beta$ ) del efecto interacción sexo-edad sobre las asimetrías en Eficiencia Local (izquierda). Se destaca el gráfico de dispersión (derecha) de la región significativa ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR). Los puntos representan a los participantes, las líneas delgadas las trayectorias individuales, las líneas gruesas los ajustes lineales de cada sexo. HI: hemisferio izquierdo (azul-cian); HD: hemisferio derecho (rojo-amarillo). M: masculino (turquesa); F: femenino (violeta)

Sexo-Edad vs.	Eficiencia Global			Eficiencia Local			
	Región	$t_\beta$	$\chi_1^2$	p-valor	$t_\beta$	$\chi_1^2$	p-valor
Cerebelo VI		3.1957	9.7416	1.80E-03			
Cerebelo IX		3.8670	13.6950	2.15E-04			
Giro temporal superior					4.1503	15.5186	8.17E-05

Tabla 3: Regiones con efecto significativo de la edad sobre la asimetría en Eficiencia Global y Eficiencia Local en la muestra total ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR).  $t_\beta$  es la puntuación T asociada al coeficiente de regresión de la edad;  $\chi_1^2$  es el valor chi-cuadrado del test de verosimilitud-ratio sobre la edad en el modelo mixto; "p-valor" es la significancia asociada al valor  $\chi_1^2$

## Homotopía en conectividad funcional

En lo que respecta a la homotopía en conectividad funcional de las áreas anatómicas, la figura 11 muestra la homotopía promedio a lo largo de toda la muestra, donde se pueden ver valores más altos en regiones mediales, corteza sensoriomotora e ínsula; y conectividad más baja, sobre todo, en regiones frontales dorso-laterales.

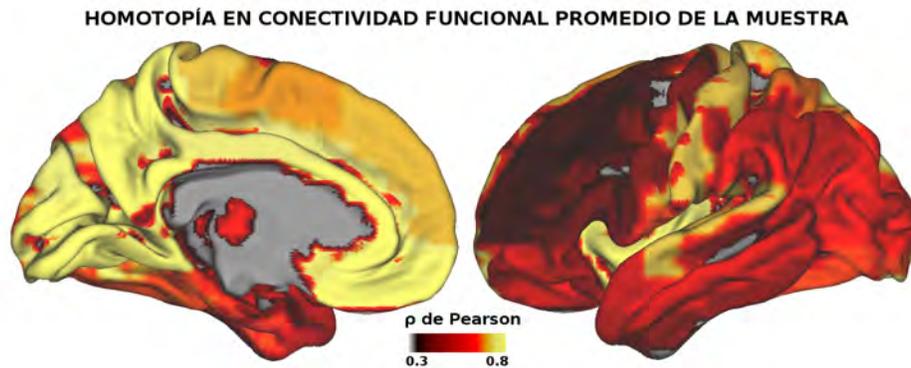


Figura 11: Representación de la homotopía en conectividad funcional ( $\rho$  de Pearson) promedio de toda la muestra.

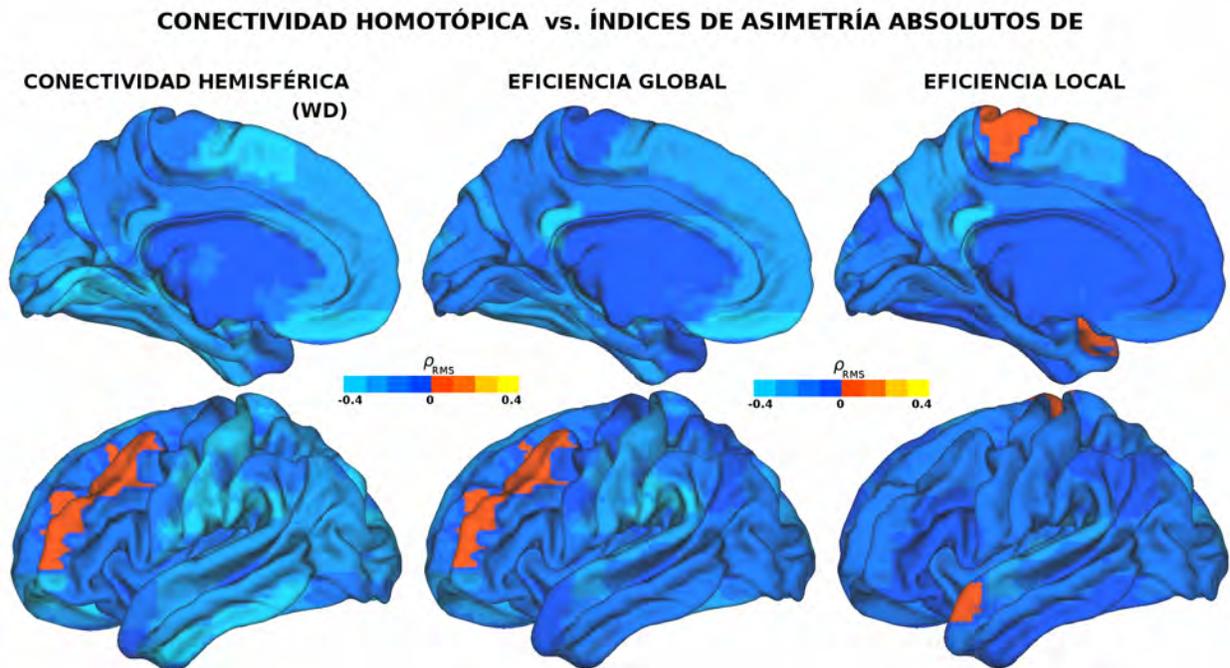


Figura 12: Representación de la homotopía en conectividad funcional ( $\rho$  de Pearson parcial, con desplazamiento relativo RMS como covariable) respecto al absoluto de los índices de asimetría ( $|AI|$ ) en Eficiencia Local (arriba) y grado ponderado (WD) de conectividad hemisférica (abajo).

En cuanto a la relación entre la conectividad homotópica y los índices de asimetría de las medidas de grafos, las correlaciones parciales, controlando el efecto del movimiento (desplazamiento relativo RMS como covariable), de la homotopía funcional respecto al absoluto de las medidas de asimetría muestran un patrón negativo muy marcado, como se puede apreciar en la figura 12 independientemente de cuál sea la medida de grafos aplicada.

Sin embargo, sólo se obtuvieron regiones con correlaciones parciales significativamente asimétricas ( $p$ -valor  $< 0.05$ ; corregido con FDR) respecto a los índices de asimetría absolutos en grado ponderado (WD) de conectividad y eficiencia global, de hecho, prácticamente la mitad de las regiones mostraron una correlación negativa significativa<sup>9</sup>. Respecto a la medida de eficiencia local no se obtuvieron resultados significativos, sin embargo, destaca que el patrón general también es negativo. Es decir, las regiones con menor homotopía en conectividad funcional tienden a mostrar mayores índices de asimetría para cualquiera de las tres medidas, y viceversa.

En lo que respecta a la edad, la homotopía en conectividad funcional de las áreas anatómicas viene descrita en la figura 13, donde se representan los valores de homotopía funcional en cada una de las regiones (agrupadas por supra-estructuras anatómicas) y a lo largo de toda la muestra ordenada por edad. Se puede apreciar que hay un descenso generalizado de las conectividades más fuerte (amarillo) conforme aumenta la edad.

Por otro lado, los resultados del modelo lineal mixto aplicado a los valores de homotopía mostraron un efecto significativo de la edad en ciertas regiones, no así un efecto del sexo o de su interacción con la edad. Únicamente en el giro recto se observó un efecto significativo respecto a la edad ( $t_{\beta} = -4.4345$ ;  $\chi_1^2 = 18.0114$ ;  $p$ -valor =  $2.20E-05$ ), dicho efecto es negativo, por consiguiente, disminuye la conectividad homotópica en función de la edad. En la figura 14 se muestra una representación del efecto de la edad (puntuación T asociada al coeficiente de regresión  $\beta$  del modelo mixto).

---

<sup>9</sup>En el apéndice 5 se encuentra la lista de las regiones con correlaciones parciales significativas.

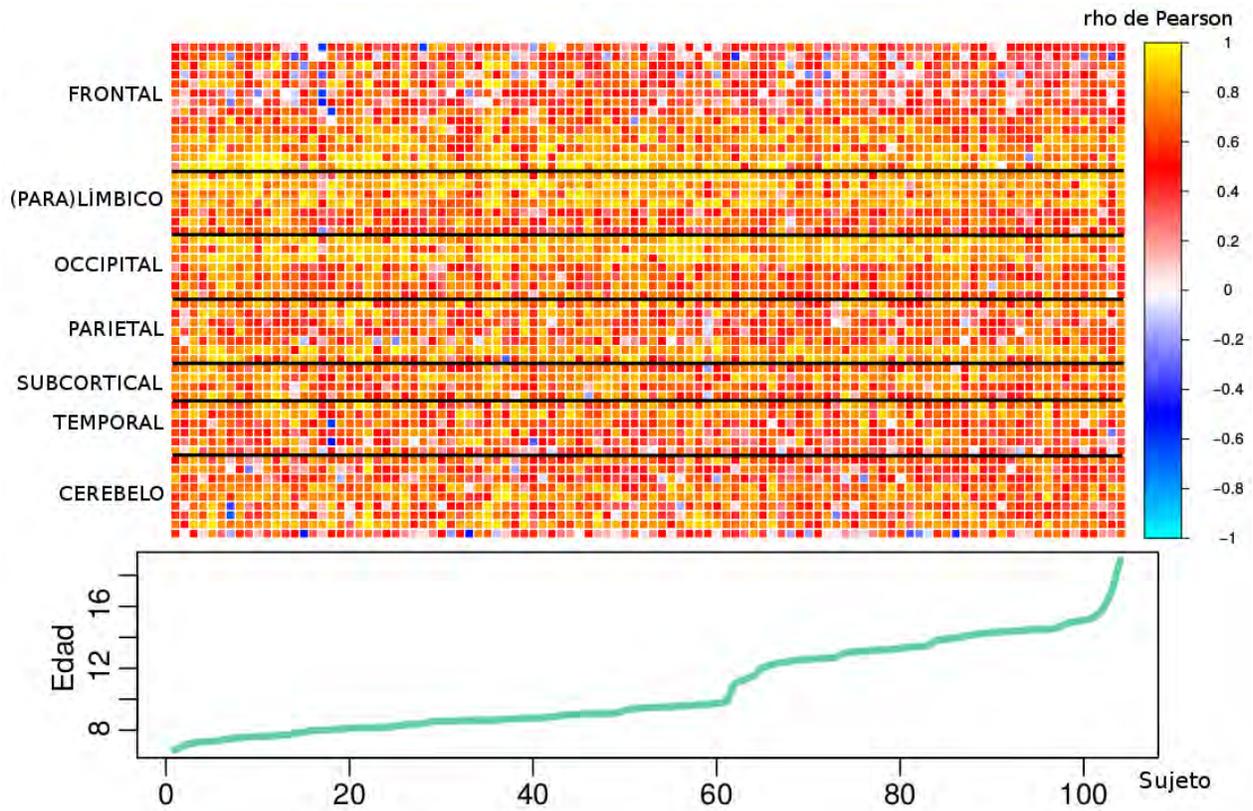


Figura 13: Representación de los valores de conectividad homotópica ( $\rho$  de Pearson) de todas las regiones anatómicas a lo largo de los sujetos, ordenados por edad (arriba). Distribución de la edad de los participantes (abajo).

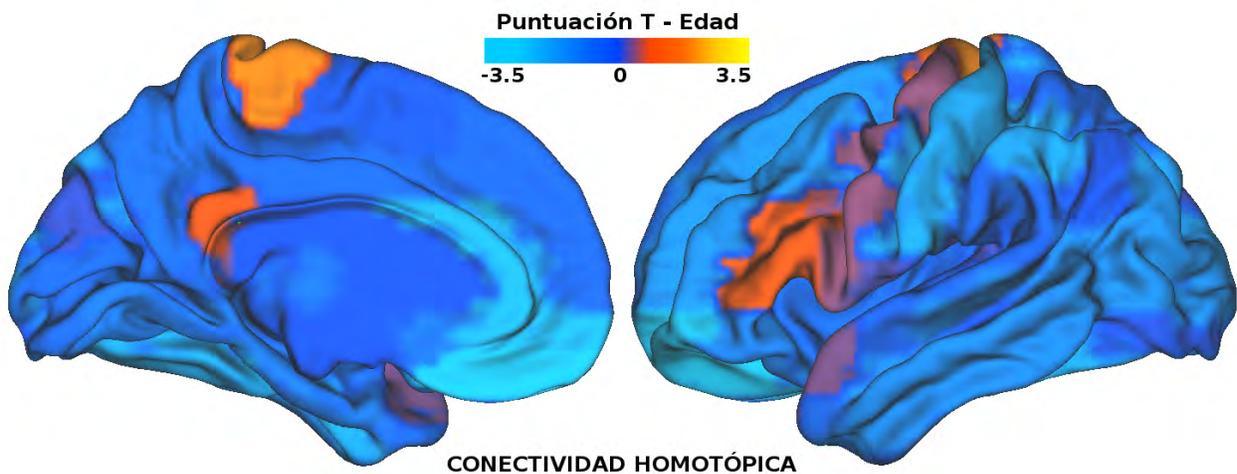


Figura 14: Puntuaciones T asociadas al coeficiente de regresión ( $\beta$ ) del efecto de la edad sobre la homotopía en conectividad funcional. Color: rojo-amarillo representa aumento y azul-cian descenso de la conectividad homotópica por efecto de la edad.

## Correlatos Conductuales

Por último, los correlatos conductuales con las medidas de asimetría y homotopía en conectividad funcional teniendo en cuenta una porción de la muestra total (16 niños y 27 niñas; edad promedio=8.51, desviación estándar=0.75 años), arrojaron medidas significativas ( $p$ -valor  $< 0.05$ ; corregido con FDR) todas ellas en varias regiones anatómicas:

- Grado ponderado (WD) de conectividad hemisférica: se obtuvo un mejor desempeño en tareas visuales, en concreto en la subescala de atención visual respecto la mayor asimetría izquierda, i.e. mayor conectividad en el hemisferio izquierdo respecto del derecho, en el lóbulo parietal inferior ( $\rho = -0.61$ ) y en percepción visual respecto a la asimetría derecha, i.e. mayor conectividad en el hemisferio derecho respecto del izquierdo, en el giro frontal superior-medial ( $\rho = 0.54$ ). En la tabla 4 se muestran detalladamente los resultados significativos<sup>10</sup>.

IA - Conectividad Hemisférica (WD)			
Región	Subescala	Spearman $\rho$	p-valor
Giro Frontal Superior-Medial	Percepción Visual	0.5358	0.0002
Lóbulo Parietal Inferior	Atención Visual	-0.6158	1.11E-05

Tabla 4: Correlatos conductuales por región y subescala neuropsicológica significativos ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR) respecto a la asimetría en grado ponderado (WD) en conectividad hemisférica.

- Eficiencia Global: de igual modo se obtuvieron resultados significativos en la asimetría del lóbulo parietal inferior respecto de la subescala de atención visual, con mejor desempeño a mayor eficiencia global en el hemisferio izquierdo respecto al derecho ( $\rho = -0.62$ ). Mientras que el resto de correlatos mostraron mejor desempeño a mayor eficiencia global de conectividad en el hemisferio derecho, respecto del izquierdo. La subescala de memoria verbal diferida mostró correlatos con las regiones del giro frontal medio y cuneus ( $\rho = 0.48$  y  $0.47$ , respectivamente) y la subescala de comprensión de lenguaje con el giro parahipocampal ( $\rho = 0.48$ ). La tabla 5 recoge en detalle los valores de correlación de Spearman y su significancia<sup>11</sup>.

<sup>10</sup>En el apéndice 6 se muestran los gráficos de dispersión.

<sup>11</sup>En el apéndice 7 se muestran los gráficos de dispersión.

IA - Eficiencia Global			
Región	Subescala	Spearman $\rho$	p-valor
Giro Frontal Medio	Memoria Visual Diferida	0.4826	0.0010
Giro Parahipocampal	Comprensión de Lenguaje	0.4797	0.0011
Cuneus	Memoria Verbal Diferida	0.4736	0.0013
Lóbulo Parietal Inferior	Atención Visual	-0.6233	8.04E-06

Tabla 5: Correlatos conductuales por región y subescala neuropsicológica significativos ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR) respecto a la asimetría en Eficiencia Global.

- Eficiencia Local: todos los correlatos significativos mostraron mejor desempeño a mayor eficiencia local de conectividad en el hemisferio derecho, respecto al hemisferio izquierdo (con mayor detalle en la tabla 6.)<sup>12</sup>. El giro frontal inferior *pars triangularis* mostró correlación con las subescalas de atención visual y fluidez gráfica ( $\rho = 0.47$  y  $0.46$ , respectivamente), mientras que la corteza del cíngulo posterior lo hizo con las subescalas de memoria verbal codificada (inmediata) y repetición de lenguaje ( $\rho = 0.46$  y  $0.53$ , respectivamente), así como la corteza del cíngulo anterior con la subescala de planeación y organización ( $\rho = 0.48$ ), y el cuneus con comprensión de lectura ( $\rho = 0.47$ ).

IA - Eficiencia Local			
Región	Subescala	Spearman $\rho$	p-valor
Giro Frontal Inferior-Triangular	Atención Visual	0.4685	0.0015
Giro Frontal Inferior-Triangular	Fluidez Gráfica	0.4561	0.0021
Cíngulo Anterior	Planeación y organización	0.4823	0.0011
Cíngulo Posterior	Memoria Verbal (Codificada)	0.4595	0.0020
Cíngulo Posterior	Repetición de Lenguaje	0.5327	0.0002
Cuneus	Comprensión de Lectura	0.4740	0.0013

Tabla 6: Correlatos conductuales por región y subescala neuropsicológica significativos ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR) respecto a la asimetría en Eficiencia Local.

- Conectividad homotópica: a diferencia de las medidas anteriores, la homotopía en conectividad funcional es una medida de sincronía de la actividad espontánea cerebral, por tanto su interpretación versa diferente donde un correlato positivo indica mayor sincronía a mejor desempeño, y viceversa. En particular el desempeño en la subescala de precisión de lectura correlacionó positivamente con los giros lingual y occipital superior ( $\rho = 0.51$  y  $0.48$ , respectivamente). Mientras que la homotopía del lóbulo cerebelar VIIb lo hizo de manera negativa con la subescala de comprensión de lenguaje ( $\rho = -0.49$ ). Ver tabla 7 para más detalle<sup>13</sup>.

<sup>12</sup>En el apéndice 8 se muestran los gráficos de dispersión.

<sup>13</sup>En el apéndice 9 se muestran los gráficos de dispersión.

Conectividad Homotópica			
Región	Subescala	Spearman $\rho$	p-valor
Giro Lingual	Precisión en Lectura	0.5107	0.0005
Giro Occipital Superior	Precisión en Lectura	0.4769	0.0012
Cerebelum VIIb	Comprensión de Lenguaje	-0.4924	0.0008

Tabla 7: Correlatos conductuales por región y subescala neuropsicológica significativos ( $p < 0.05$ ; corregido con FDR) respecto a la Conectividad Homotópica.

## Discusión

Los resultados muestran que las medidas de asimetría en conectividad funcional son capaces de reflejar aquellas áreas lateralizadas a un hemisferio respecto del otro partiendo de la actividad espontánea cerebral de una muestra de niños y adolescentes mexicanos de población no clínica, mediante una aproximación anatómica como delimitación de las regiones de interés. Además, mediante medidas de homotopía funcional y asimetría en análisis de teoría de grafos no sólo se reflejaron los patrones de lateralización funcional globales sino que también se observaron efectos en trayectorias de neurodesarrollo y género, así como correlatos de estas medidas con el desempeño conductual.

### Asimetrías en conectividad funcional

#### Asimetrías en la muestra global

Los resultados de toda la muestra en la medida de grafos de asimetría en eficiencia local, a pesar de mostrar un patrón similar al obtenido en el grado ponderado (WD) o la eficiencia global, no se obtuvo ninguna región significativamente distinta entre un hemisferio respecto del otro. Mientras que el grado ponderado (WD) de conectividad hemisférica y la eficiencia global, ambas medidas de integración de información más globales, sí mostraron diferencias interhemisféricas significativas. Además, cuanto más global y menos específica es la medida la lateralización tiende a ser más significativa. Tomasi y Volkow (2012) reportaron un mayor número de regiones lateralizadas cuando su medida de asimetría de densidad de conectividad funcional era global respecto de su medida de densidad local.

El hemisferio izquierdo reflejó mayor conectividad, respecto de su hemisferio contralateral, en el *pallidum*, giro frontal superior-medial y corteza del cíngulo posterior, donde las dos últimas son dos regiones fundamentales de la "red por defecto" (DMN), la cual muestra mayores patrones de activación en periodos de reposo (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003). Mientras que las áreas con mayor conectividad en el hemisferio derecho respecto al izquierdo fueron regiones de modalidad sensorial: los giros postcentral y occipital superior.

Estudios previos en adultos sanos han mostrado resultados congruentes como mayor conectividad en el hemisferio izquierdo en el cíngulo posterior (Tomasi y Volkow, 2012; Saenger et al., 2012) y giro postcentral en el hemisferio derecho (Tomasi y Volkow, 2012). Sin embargo, Tomasi y Volkow (2012) reportaron que el giro occipital superior muestra mayor conectividad en el hemisferio izquierdo en sus medidas de densidad de conectividad global y local (Tomasi y Volkow, 2010) en adultos, un resultado contrario al obtenido en nuestros resultados y que, por consiguiente, es necesario ampliar los estudios en adultez temprana para dilucidar si es una diferencia producto del neurodesarrollo o más bien de la técnica implementada.

En lo que respecta al único estudio precedente de lateralidad en conectividad funcional en niños y adolescentes, Nielsen et al. (2013) entre las áreas lateralizadas al hemisferio izquierdo destacan también el cíngulo posterior y el giro frontal superior-medial. Estas dos regiones están lateralizadas tanto en niños, adolescentes o adultos de una manera consistente, por lo que se puede asumir que es intrínseca de las poblaciones no clínicas independientemente de la técnica de conectividad utilizada.

Finalmente, a pesar de las diferentes medidas de conectividad funcional (densidad, grafos, regiones altamente conectadas, etc.) a lo largo de los estudios sí que se observa una consistencia tanto en estudios de adultos, niños y adolescentes al menos en las regiones mediales de la "red por defecto", las cuales no pueden explicarse por asimetrías estructurales (Saenger et al., 2012; Nielsen et al., 2013). Por consiguiente, es posible concluir que un desarrollo normal tiende a mostrar estas características de asimetría de la conectividad funcional cerebral en estado de reposo, y en particular las áreas de la DMN, éstas pueden ser el punto de partida para evaluar este patrón generalizado en la población general respecto a otro tipo de poblaciones clínicas lo cual debe ser evaluado más a fondo en futuros estudios dado que esta red ya ha sido el objeto de estudio para discriminar grupos psiquiátricos tales como esquizofrenia (Whitfield-Gabrieli et al., 2009), trastornos del déficit de atención e hiperactividad (Uddin et al., 2008) o trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (Greicius et al., 2004).

### **Asimetrías en conectividad funcional y edad**

En los resultados obtenidos se encontraron efectos significativos de la edad en las medidas de asimetría en conectividad intrahemisférica global (WD) y eficiencia global. Ambas medidas coincidieron en los giros supramarginal y frontal orbital-medial mostrando una tendencia de aumento de la conectividad en el hemisferio derecho a mayor edad, respecto de su homólogo. Al igual que en el apartado anterior, cuanto más global e inespecífica es la medida de grafos más marcado es el efecto de asimetría, como se puede apreciar en los gráficos de dispersión de la figura 8. A pesar de que ambas regiones mostraron un efecto significativo, en la medida de grado ponderado se ve que la pendiente de ajuste lineal es mayor que en la asimetría en eficiencia global, aunque también se observa mayor variabilidad de los datos en las trayectorias individuales.

La dos regiones significativas tienen un carácter heteromodal, por tanto, se puede suponer un efecto del neurodesarrollo por la consolidación de procesos cognitivos en esta etapa de la vida, donde las áreas asociativas son más susceptibles a cambios producto del aprendizaje y el desarrollo. Los principales hallazgos en estudios de neuroimagen sobre adolescentes reflejan cambios en estructuras fronto-parietales y su efecto en funciones ejecutivas como la inhibición y la toma de decisiones en paradigmas de tarea (Luna et al., 2010). Sin embargo, a día de hoy no hay precedentes de estudios de conectividad asimétrica en estado de reposo a lo largo de la edad mediante una aproximación longitudinal. No obstante, Nielsen et al. (2013) tomaron una medida global para cada hemisferio en una muestra transversal amplia (1011 sujetos) tomada de distintas bases de datos (pertenecientes a los proyectos *1000 Functional Connectomes Project* [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/) y *International Neuroimaging Data-sharing Initiative* ([http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/index.html](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/index.html))) y observaron un patrón significativo de aumento de la conectividad respecto de la edad en las regiones con mayor conectividad intrahemisférica en ambos hemisferios, aunque sus correlaciones, aunque significativas, fueron relativamente bajas ( $\rho=0.09$  y  $\rho=0.08$ , para los hemisferios derecho e izquierdo, respectivamente), y no tomaron medidas individuales por región como en este estudio, por tanto, falta ahondar más en este aspecto dado que las trayectorias de neurodesarrollo varían ampliamente en cuanto a su región cerebral como en la linealidad o no linealidad de éstas (Zuo et al., 2010; Gao et al., 2015).

*A priori* se puede interpretar nuestros resultados como un aumento *per se* de la conectividad del hemisferio derecho conforme aumenta la edad, sin embargo, en el apéndice 10 se reportó en promedio cual es el patrón de las medidas de grafos utilizadas sin considerar la asimetría, i.e. viendo la conectividad de todas las regiones respecto de la red a lo largo de la edad. Lo que se puede apreciar es que la tendencia de la conectividad es a la baja, y en concreto, las medidas de grafos WD, eficiencia global y local la pendiente negativa está muy pronunciada, i.e., la conectividad funcional en general va a la baja respecto al desarrollo normal de los adolescentes, lo que se puede interpretar como un aumento de segregación funcional de la red debido a la especialización producto de la consolidación de procesos cognitivos complejos como pueden ser lenguaje, funciones ejecutivas, etc. Además este resultado es congruente con el cambio de otras propiedades funcionales y estructurales del cerebro durante la adolescencia, en particular, Satterthwaite et al. (2014) midieron el flujo sanguíneo cerebral (CBF, por sus siglas en inglés de *Cerebral Blood Flow*) y obtuvieron un patrón de decaimiento general desde los 8 años que tiende a estabilizarse en torno a los 16 años de edad. Mientras que respecto a las propiedades estructurales de la etapa adolescente la densidad y volumetría de la materia gris también tiene un patrón de decaimiento muy marcado (Gogtay et al., 2004; Lenroot et al., 2007) y donde se observa que en lóbulos parietal y frontal decaen en volumen total desde el comienzo de la adolescencia (Lenroot y Giedd, 2006), en contraste la densidad de materia blanca experimenta un patrón de crecimiento (Lenroot et al., 2007), es más, Ingahlilkar

et al. (2014) evaluaron la conectividad estructural por medio de tractografía basada en tensor de difusión en una muestra de niños, adolescentes y adultos jóvenes reportando un aumento de esta conectividad durante la adolescencia que se estabiliza en la adultez temprana.

Por lo tanto, podemos suponer que nuestros resultados en conectividad funcional están reflejando la maduración de regiones frontales y parietales debido a que son los lóbulos que muestran mayor cambio madurativo en nuestro periodo de interés, y en concreto, debidas a una segregación funcional más marcada en el hemisferio izquierdo que en el hemisferio derecho, posiblemente por procesos de especialización producto del aprendizaje como el lenguaje y funciones ejecutivas. Sin embargo, hace falta ahondar más en este respecto, sobre todo es necesario que futuros estudios aborden el hecho de que la conectividad funcional en el periodo adolescente muestra una segregación funcional marcada, mientras que la conectividad estructural de los tractos de sustancia blanca muestran un patrón prácticamente opuesto. Dilucidar estas cuestiones e integrar ambos procesos permitirá caracterizar con mayor precisión todavía este periodo fundamental del desarrollo.

### **Asimetrías en conectividad funcional y sexo**

Los resultados obtenidos no mostraron ningún efecto del sexo sobre la asimetría de las medidas de conectividad funcional en ninguna de las regiones de interés. Solamente se reportaron resultados significativos en interacción con la edad, donde hay un aumento en la eficiencia local del giro superior temporal en el sexo masculino conforme aumenta la edad en el hemisferio derecho sobre el izquierdo, del mismo modo en la eficiencia global en los lóbulos cerebelares, cosa que no ocurre con las niñas/adolescentes dado que el índice de asimetría se mantiene constante.

En este aspecto, la literatura previa no muestra un gran consenso. En niños y adolescentes, así como adultos jóvenes (7-29 años), Nielsen et al. (2013) no encontraron patrones significativos respecto al sexo a pesar de su numerosa muestra, sin embargo sólo se centraron en regiones de alta conectividad o *hubs*. Estudios de conectividad funcional en adultos, Liu et al. (2009) muestran diferencias significativas respecto al sexo en medidas de asimetría en fuerza de conectividad (equivalente a un grado ponderado sin umbral) en 300 adultos sanos en un mapa de 200 regiones esféricas, donde los varones muestran mayores patrones de asimetría en ambos hemisferios, sin embargo, concluyen que el tamaño del efecto de estas diferencias es pequeño. En otro estudio, Tian et al. (2011) evaluaron las diferencias respecto al género en distintas medidas de grafos, entre ellas la eficiencia global y local (pero sin ponderar, i.e. binarias), y no encontraron diferencias en estas medidas, sólo hallaron diferencias en el coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*). Mientras, que Tomasi y Volkow (2012) con una muestra numerosa de 913 participantes (también del proyecto *1000 Functional Connectomes Project*) y utilizando una resolución a nivel *voxel* de  $3\text{mm}^3$ , encontraron mayor conectividad en el hemisferio derecho respecto de su contralateral en

hombres que en mujeres en regiones circundantes a la fisura de Silvio, donde el giro temporal superior mostró diferencias tanto a nivel local como global, lo cual es congruente con los hallazgos del presente estudio, al menos en cuanto a nivel local. Además, estos autores reportaron que las mujeres mostraban mayor conectividad en el hemisferio izquierdo en las áreas del lenguaje (área de Broca y de Wernicke) que los hombres, lo cual no fue encontrado en nuestros resultados.

En base a esto, parece consistente en la literatura y en conjunto con nuestros hallazgos que las diferencias entre géneros no son patentes cuando se toman medidas de integración funcional más globales que locales, lo que se puede interpretar como que la arquitectura global de la actividad interhemisférica entre sexos es muy similar y estable, sin embargo, al evaluar patrones más locales si se observan desigualdades sobre todo en el plano temporal tanto en niños, adolescentes (en nuestro caso) y adultos.

Por otro lado, obtuvimos un efecto de interacción donde sólo los varones aumentan la conectividad en el hemisferio derecho respecto del izquierdo, cosa que no se ve en las niñas/adolescentes. Pero al igual que en apartado anterior, debido al descenso generalizado de la conectividad funcional la interpretación es que, en estas regiones significativas, el efecto viene influenciado mayormente por un descenso más marcado en la tasa de segregación (i.e., pérdida de conectividad) en el hemisferio izquierdo que en el derecho. También esta visión es congruente con la literatura previa que evalúa diferencias de género en esta etapa en otros aspectos funcionales del cerebro, Satterthwaite et al. (2014) midiendo la perfusión cerebral (CBF) vieron un patrón descendiente en ambos sexos con la edad, sin embargo, en regiones frontales, ínsula derecha, giro parietal inferior izquierdo y temporal lateral derecho el patrón de las niñas/adolescentes tiende a estabilizarse en torno a los 15 años, mientras que en los varones el patrón sigue decayendo hasta la edad adulta, esto podría en parte complementar los resultados obtenidos en la eficiencia local. Así como en el apartado anterior, las propiedades estructurales cerebrales evaluadas en otros estudios ayudan a poner en contexto nuestros hallazgos, donde Ingahalikar et al. (2014) estudiando la conectividad estructural de 95 regiones de interés (68 corticales y 27 subcorticales) reportaron que hay un aumento de la conectividad intrahemisférica (dentro del hemisferio) en los varones respecto a las niñas en la adolescencia, mientras que éstas mostraron un aumento mayor que estos en conectividad interhemisférica (entre ambos hemisferios), mientras que en el cerebelo los varones mostraron mayor conectividad intrahemisférica en el hemisferio izquierdo y también mayor conectividad interhemisférica que las niñas/adolescentes, lo cual soporta el hallazgo proporcionalmente inverso a lo obtenido en conectividad funcional en eficiencia global.

Al igual que el apartado anterior, no existen precedentes de estudios longitudinales de asimetrías en conectividad funcional que exploren el género en población infantil y adolescente, así como su interacción con la edad, por tanto, nuestros resultados son novedosos en el campo y esperamos que sirvan de base para caracterizar a una población normativa. No obstante, se requiere de análisis

posteriores para dilucidar si las diferencias encontradas son producto del neurodesarrollo o más bien, son intrínsecas al sexo de un cerebro humano sano.

Por último, los resultados obtenidos en el cerebelo también son una novedad dado que no hay estudios previos que lo incluyan al evaluar la asimetría en conectividad funcional en el estado de reposo. Por consiguiente, es necesario ampliar el conocimiento en este ámbito, dado que actualmente se está resaltando que el cerebelo está implicado en funciones cognitivas más allá de las que tradicionalmente se le atribuían de control motor (Stoodley y Schmahmann, 2009).

## **Homotopía en conectividad funcional**

Los resultados de homotopía en conectividad funcional muestran patrones de similares a los reportados anteriormente, con mayor conectividad en regiones mediales posteriores a la fisura central y paralímbicas, así como giro postcentral y regiones aledañas a la fisura de Silvio (Zuo et al., 2010). Y nuestros resultados también son congruentes con los obtenidos en adultos, donde las regiones sensoriales y unimodales muestran mayor conectividad homotópica que las regiones heteromodales (Stark et al., 2008; Santarnecchi et al., 2015).

En referencia a la edad, nuestros resultados también son congruentes con los de estudios previos. Zuo et al. (2010) mostraron en una muestra transversal de 7 a 85 años de edad, que la homotopía en general tiene un efecto descendente a lo largo de la adolescencia y la edad adulta, y vuelve a aumentar en la adultez media (cuyo punto de inflexión se sitúa en torno a los 53 años de edad). Además, estos autores coinciden en que la principal causa de este descenso se debe a una segregación funcional de la red cerebral, sin embargo, también destacan que en muchas de las regiones el efecto de la homotopía no es lineal y tiene varios patrones alternantes de aumento-disminución que hay que tomar en cuenta y explorar más a fondo por qué.

En cuanto al efecto del sexo o su interacción con la edad, nuestros resultados no mostraron ninguna región significativa. Por otro lado, Zuo et al. (2010) sí encontraron mayor homotopía en la amígdala en el sexo femenino, y mayor homotopía en la corteza prefrontal dorso-lateral en el sexo masculino, donde estas diferencias se incrementan con la edad de los participantes. No obstante, estos hallazgos se reportaron con una resolución de análisis menor a la aproximación anatómica de nuestro estudio. Por consiguiente, es un análisis a considerar a futuro dado que tampoco se han reportado muestras longitudinales en estudios de homotopía en conectividad funcional.

Otro aspecto relevante de este trabajo, es que se ha explorado la relación entre la homotopía y la asimetría a lo largo de todas las regiones. Previamente, Santarnecchi et al. (2015) posterior a los análisis de homotopía reportó mayor conectividad en el hemisferio izquierdo pero sólo exploró aquellas regiones donde encontró diferencias significativas en homotopía respecto a dos grupos de inteligencia normal y superior. En nuestro caso, el patrón de homotopía correlaciona negativa-

mente con las regiones más asimétricas en conectividad funcional y el patrón es consistente en las tres medidas de asimetría, igual que en los apartados anteriores cuanto más global e inespecífica es la medida más fuerte es la relación negativa entre la conectividad homotópica y la asimetría en conectividad funcional. De aquí podemos concluir que la homotopía funcional refleja la asimetría de la conectividad funcional a un nivel global, aunque no diferencia exactamente que hemisferio respecto del otro tiene mayor o menor conectividad, por consiguiente, sería conveniente que consiguientes estudios tomen medidas de homotopía en conectividad funcional apoyando sus resultados con alguna otra medida de asimetría en conectividad funcional para resolver la limitante de esta técnica.

## **Correlatos conductuales**

Por último, los resultados obtenidos en las correlaciones entre las subescalas neuropsicológicas y las medidas de asimetría reflejan varios puntos a tener en cuenta.

Primero, la muestra que completó la batería neuropsicológica es la porción más joven (20 niños y 28 niñas; edad promedio=8.43, desviación estándar=0.78 años), por tanto, la interpretación respecto al neurodesarrollo queda más limitada. Por otro lado, dado que actualmente la información conductual de la porción de adolescentes está siendo recabada y preprocesada, no ahondamos en análisis más complejos como efectos de género o edad, sino que el análisis se centró de manera exploratoria solamente en toda la muestra que completó la batería y todas las subescalas de ésta sin restringirnos a una función o área en particular, i.e., realizamos un análisis basado en los propios datos (o *data-driven*).

## **Asimetrías en conectividad funcional**

Los resultados en las medidas de asimetría, en general, muestran que a mayor conectividad del hemisferio derecho respecto al hemisferio izquierdo se relaciona con un mejor desempeño, excepto en tareas de atención visual, donde el patrón se invierte. Principalmente las subescalas que mostraron mayor desempeño a mayor conectividad en eficiencia global y local del hemisferio derecho respecto de su opuesto, fueron habilidades relacionadas con lenguaje (memoria verbal, repetición de lenguaje y comprensión de lectura) o funciones ejecutivas (planeación y fluidez gráfica). Con respecto a nuestra interpretación de segregación funcional lo que vemos reflejado entonces es un posible efecto de adelanto madurativo, dado que aquellos participantes con mayor segregación funcional del hemisferio izquierdo (i.e., mayor pérdida de conexiones) respecto al hemisferio derecho muestran un mayor rendimiento en tareas relacionadas al lenguaje lo que va acorde con la literatura, sin embargo, las regiones que mostraron resultados significativos son más bien áreas cerebrales relacionadas a redes atencionales más que propiamente redes de lenguaje,

como son el cíngulo posterior y el giro parahipocampal (que son parte de la "red por defecto", Greicius et al. 2003), la interacción de la actividad cerebral espontánea en esta red con las redes del lenguaje en edad temprana es una pregunta que debe ser dilucidada con posteriores trabajos.

Las asimetrías en eficiencia local mostraron un efecto con el mismo patrón (mayor eficiencia local en el hemisferio derecho respecto del izquierdo) respecto a subescalas de funciones ejecutivas. La corteza del cíngulo anterior se relacionó con mejor rendimiento en tareas de planeación, esta región es una de las principales en la red de la saliencia, la cual es una red fundamental en el monitoreo ante diferentes tareas (Seeley et al., 2007) lo cual es congruente con nuestro hallazgo. Mientras que la *pars triangularis* del giro frontal inferior correlacionó con la escala de fluidez gráfica, donde la parte izquierda de esta región cerebral se ha relacionado con el desempeño en funciones ejecutivas mediante meta-análisis en niños, pero no adolescentes (Houdé et al., 2010), este hallazgo también es consistente con los resultados obtenidos, ya que la muestra que completó la batería neuropsicológica es la parte más joven.

Paralelamente, las asimetrías en conectividad funcional en el lóbulo parietal inferior (WD y eficiencia global) mostraron un patrón inverso en los correlatos con la subescala de atención visual, con mayor desempeño a mayor conectividad en el hemisferio izquierdo respecto del derecho. También podemos suponer aquí un efecto de adelanto madurativo reflejado en el rendimiento de la conducta en tareas atencionales respecto a una mayor tasa de segregación del hemisferio derecho, donde además el lóbulo parietal inferior rodea al surco intraparietal, que es un área clave en la red de la atención dorsal, la cual se relaciona con tareas de atención dirigida (Corbetta et al., 2008). Este es también un hallazgo importante dado que la actividad del cerebro "en reposo" permite evaluar la eficacia de una red atencional y su desempeño conductual, pero hay más, la red atencional dorsal está anticorrelada a la red por defecto (Fox et al., 2005), i.e., tienen patrones de actividad prácticamente opuestos (tanto en protocolos de tarea o no tarea), y también patrones de asimetría opuestos. Nielsen et al. (2013) mostraron en niños, adolescentes y adultos jóvenes que las regiones pertenecientes a la red por defecto mostraban mayor conectividad intrahemisférica en el hemisferio izquierdo, mientras que las regiones pertenecientes a la red atencional dorsal tenían mayor conectividad funcional en el hemisferio derecho. En nuestros hallazgos el patrón de asimetría también es totalmente opuesto en cuanto a correlatos cognitivos. Por tanto, podemos asumir que los patrones de asimetría de las redes atencionales son una herramienta útil para evaluar la eficacia respecto a la maduración cerebral traducida en un mejor desempeño cognitivo.

### **Homotopía en conectividad funcional**

Los resultados obtenidos en homotopía en conectividad funcional muestra que a mayor homotopía en áreas visuales mejora en desempeño en tareas de lectura y menor homotopía en cerebelo VIIIb respecto a comprensión de lenguaje.

Sorprende que regiones sensoriales son las que muestran mayor relación con el desempeño de un proceso tan complejo como la lectura, no obstante, la corteza visual es fundamental para esta habilidad. Santarnecchi et al. (2015) reportaron que la homotopía en áreas sensoriales como la corteza sensoriomotora y visual discriminaba mejor entre grupos de inteligencia normal y superior en sujetos adultos, donde los participantes que obtuvieron mayores resultados en las pruebas de inteligencia mostraron menores valores de conectividad homotópica. Estos autores discutieron que un descenso de la sincronía interhemisférica de estas regiones permite aumentar la conectividad con otras áreas del hemisferio izquierdo y dar pie a una mejor eficacia ante procesos más asociativos. Pero, en los resultados obtenidos en la muestra de niños el patrón ha sido inverso, por tanto, falta dilucidar esta disonancia entre resultados y contrastar si se trata de un hecho de patrones no lineales de neurodesarrollo en esta medida y en estas regiones particulares.

Por lo que respecta a los resultados en el cerebelo, hay estudios previos de conectividad funcional de este lóbulo cerebelar con regiones frontales en tareas de lenguaje y funciones ejecutivas (Stoodley y Schmahmann, 2009). En concreto, Verly et al. (2014) reportaron que la corteza cerebelar derecha muestra conectividad con las áreas del lenguaje y esta conectividad se ve atenuada en pacientes con desorden del espectro autista. Lo cual es congruente con nuestros hallazgos dado que un descenso en la conectividad homotópica del lóbulo cerebelar VIIb supone *a priori* una mayor asimetría, la cual se ve reflejada en el desempeño.

## **Limitaciones**

Entre las limitantes que se deben tener en cuenta para contextualizar estos resultados debemos destacar que la fMRI es una medida indirecta de la actividad cerebral, sin embargo, tiene la gran ventaja de ser una herramienta no invasiva.

Los resultados obtenidos en los correlatos conductuales están limitados a una porción de la muestra, que además corresponde con la submuestra más joven, lo que reduce la interpretación respecto al neurodesarrollo de estas capacidades y su relación con la asimetría de la actividad espontánea cerebral. Dado que estamos en proceso de preprocesar toda la información conductual de la segunda etapa de adquisición de participantes sólo nos centramos en los análisis de la muestra que completó la evaluación neuropsicológica en la primera toma sin entrar en detalles de efectos de género o edad a la espera de recabar el resto de la información y poder contextualizar de mejor manera los resultados finales.

Por otro lado, cabe resaltar que la aproximación desde un mapa anatómico puede generar que se solapen propiedades de conectividad distintas dentro de una misma área anatómica. Por tanto, sería pertinente evaluar otros tipos de segregaciones funcionales (Power et al., 2011; Craddock

et al., 2012; Alcauter et al., 2014). Es posible que la resolución del mapa anatómico haya limitado en nuestro estudio la relevancia de otras regiones cerebrales que los estudios previos han reportado, sin embargo, los mapas anatómicos tienen la ventaja de mostrar buenos resultados intrasujeto entre distintas sesiones de resonancia (Whitfield-Gabrieli y Nieto-Castanon, 2012).

También es muy posible que el no haber aplicado un suavizado espacial y el hecho de que se aplicó una estrategia robusta para controlar el ruido del movimiento dentro del escáner también haya limitado la significancia de regiones reportadas en otros estudios que no hicieron una corrección tan exhaustiva de los micromovimientos.

Otra factor importante que no se tomó en cuenta fue la lateralidad manual de los participantes, lo cual es muy común en estudios de fMRI de tarea, dado que se han encontrado diferencias tanto en patrones de actividad en tareas de lenguaje (Pujol et al., 1999) y en conectividad funcional en estado de reposo (Saenger et al., 2012). En la segunda etapa de adquisición sí que se tomó la lateralidad medida a través de la escala de Edinburgo (Oldfield, 1971) y nos gustaría, en un futuro próximo, poder añadir esta covariable para tener una mejor perspectiva a la hora de interpretar los resultados finales.

La edad como medida de neurodesarrollo también es una limitante. Blakemore et al. (2010) discuten que la edad cronológica tiene la ventaja de ser una variable que se mide con exactitud fácilmente y es directamente proporcional al desarrollo de la adolescencia, sin embargo, el inicio de la pubertad es muy variable entre sujetos inclusive en población no clínica, por lo que sugieren que en la neurociencia en general y la neuroimagen en particular se incluyan medidas directas o indirectas que reflejen el grado de desarrollo puberal. En este estudio añadimos durante la segunda etapa de adquisición el cuestionario autoaplicable de la Escala de Desarrollo de Petersen (PDS, Petersen et al. 1988), pero todavía no se ha preprocesado toda esa información.

Otra de las acotaciones a tener en cuenta fue la distribución de la muestra, sobre todo en la segunda etapa de adquisición donde el número de varones es relativamente bajo. Así como la edad, como se puede ver en la parte inferior de la figura 12 la distribución de la edad no es lineal, tiene dos pequeños "saltos" entre los 10 y 12 años y a partir de los 16, debido a que en esos intervalos el número de sujetos es reducido en comparación al resto de intervalos.

## **Trabajo a futuro**

Como se ha descrito en el apartado anterior existen ciertos aspectos que pueden ser mejorados, como es la necesidad de mejorar la distribución del género en la muestra aumentando el número de varones, así como el tamaño de la muestra en los intervalos mencionados. Además otro propósito a futuro es ampliar los puntos temporales de cada participante para tener una aproximación longitudinal más robusta, tanto en información fisiológica como conductual, así como los correlatos de

ambas.

Otro objetivo primordial es preprocesar parte de la información conductual que se tomó durante la segunda adquisición de participantes. Entre la que se encuentra las evaluaciones neuropsicológicas y las escalas de lateralidad y estadio adolescente. Cabe destacar que tradicionalmente la lateralidad se utiliza en los estudios de neuroimagen (y en otros campos) como una variable categórica que distingue entre dos grupos cerrados: diestros y zurdos; teniendo en cuenta en la mayor parte de los casos la lateralidad manual como criterio de clasificación. En mi opinión es una aproximación muy reduccionista ya que perdemos la riqueza del grado de lateralidad de los sujetos y, no sólo eso, también no se evalúa la lateralidad cruzada (i.e., que alguien sea principalmente diestro manualmente, pero zurdo en el uso de las piernas). Por lo tanto, estudiar estos aspectos de la lateralidad es un campo con muchas incógnitas a explorar y resolver.

Finalmente, la resolución de las medidas de asimetría en conectividad funcional también es un reto que se nos hemos propuesto reducir para tener una mayor sensibilidad espacial en análisis futuros.

## **Conclusión**

En suma, en este estudio obtuvimos patrones de conectividad funcional en asimetría interhemisférica cerebral en una muestra parcialmente longitudinal de niños y adolescentes mexicanos.

Los resultados muestran congruencia con la literatura previa y, además complementan los hallazgos en poblaciones adultas. Sin embargo, no hay precedentes de estudios longitudinales como es este caso, y estos resultados contribuyen a un mejor entendimiento de la actividad espontánea cerebral en población no clínica. A la vista de los resultados y en el contexto de estudios recientes, parece ser que las regiones de la "red por defecto" muestran una conectividad hemisférica mayor en el hemisferio izquierdo, lo cual parece consistente en la literatura a partir de la edad infantil.

Otro resultado relevante en este trabajo es el efecto de maduración de áreas frontales y parietales, lo cual no se había reportado con anterioridad en regiones concretas, donde podemos suponer que dichas áreas reflejan la maduración fronto-parietal de la etapa adolescente y adultez temprana. En base al descenso generalizado de la conectividad funcional en este periodo, suponemos que estos cambios se deben a una mayor segregación funcional de la red cerebral, lo cual se ve reflejado en las medidas de grafos y en las tasas de asimetría de un hemisferio respecto del otro.

Los hallazgos de correlatos neuropsicológicos tienen la gran limitante de que sólo fueron analizados en la submuestra de la primera adquisición de participantes, los cuales conforman la proporción más joven, limitando en cierto grado las interpretaciones sobre neurodesarrollo cerebral. No obstante, los resultados significativos muestran un posible efecto de adelanto madurativo (en congruencia con la tasa de segregación funcional), ya que las regiones de la red por defecto (DMN)

con mayor tasa de segregación funcional del hemisferio izquierdo (i.e., mayor conectividad en las medidas de grafos en el hemisferio derecho que en el izquierdo) muestran un mejor desempeño en tareas verbales, mientras que en regiones asociadas a la red atencional dorsal (la cual esta anticorrelada a la DMN) muestran el patrón inverso, y se ve reflejado en el rendimiento en tareas de atención visual.

Este trabajo también evaluó de manera paralela la homotopía en conectividad funcional, la cual mostró valores inversamente proporcionales a las medidas de asimetría en conectividad funcional, así como efectos de neurodesarrollo similares (un efecto decreciente en el giro recto del lóbulo frontal) y correlatos de cerebelo y áreas visuales con rendimiento en tareas de lenguaje.

No se obtuvieron efectos de género en ninguna de las medidas evaluadas, sólo se obtuvieron efectos concretos en cerebelo y giro temporal superior en interacción con la edad. Donde suponemos que los varones muestran un retardo en la tasa de segregación funcional del hemisferio izquierdo respecto a las niñas.

Finalmente, este estudio trata de buscar las características de la actividad cerebral y cerebelar en un contexto madurativo y en una población sana, y por tanto, nos pueda ayudar en un futuro a generar patrones normativos para tener como referencia ante posibles trastornos del neurodesarrollo. Además, en un futuro próximo se espera completar la información conductual perteneciente a la segunda adquisición la cual nos permitirá contextualizar de manera más precisa los resultados presentes.

## Referencias

- Achard, S. y Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, 3(2):e17.
- Adelstein, J. S., Shehzad, Z., Mennes, M., DeYoung, C. G., Zuo, X.-N., Kelly, C., Margulies, D. S., Bloomfield, A., Gray, J. R., Castellanos, F. X., et al. (2011). Personality is reflected in the brain's intrinsic functional architecture. *PloS one*, 6(11):e27633–e27633.
- Alcauter, S., Lin, W., Smith, J. K., Goldman, B. D., Reznick, J. S., Gilmore, J. H., y Gao, W. (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., Gilmore, J. H., y Gao, W. (2014). Development of thalamocortical connectivity during infancy and its cognitive correlations. *The Journal of Neuroscience*, 34(27):9067–9075.
- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A., DuBray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., Abildskov, T., Nielsen, J. A., Cariello, A. N., Cooperrider, J. R., et al. (2010). Decreased interhemispheric functional connectivity in autism. *Cerebral cortex*, page bhq190.
- Andersson, J., Smith, S., y Jenkinson, M. (2008). Fniirt-fmrib's non-linear image registration tool. *Human Brain Mapping*, 2008.
- Ardekani, B. A., Figarsky, K., y Sidtis, J. J. (2012). Sexual dimorphism in the human corpus callosum: an mri study using the oasis brain database. *Cerebral Cortex*, page bhs253.
- Azari, N., Rapoport, S., Grady, C., DeCarli, C., Haxby, J., Schapiro, M., y Horwitz, B. (1992). Gender differences in correlations of cerebral glucose metabolic rates in young normal adults. *Brain research*, 574(1):198–208.
- Bannister, P. R. y Jenkinson, M. (2001). Robust affine motion correction in fmri time series. *NeuroImage*, 13(6):70.
- Barabási, A.-L., Albert, R., y Jeong, H. (1999). Mean-field theory for scale-free random networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 272(1):173–187.
- Bassett, D. S., Meyer-Lindenberg, A., Achard, S., Duke, T., y Bullmore, E. (2006). Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(51):19518–19523.

- Bates, D. M. (2010). lme4: Mixed-effects modeling with r. URL <http://lme4.r-forge.r-project.org/book>.
- Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., y Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (compcor) for bold and perfusion based fmri. *Neuroimage*, 37(1):90–101.
- Benjamini, Y. y Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 289–300.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., y Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4):537–541.
- Blakemore, S.-J., Burnett, S., y Dahl, R. E. (2010). The role of puberty in the developing adolescent brain. *Human brain mapping*, 31(6):926–933.
- Broca, P. (1861). Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull Soc Anthropol*, 2(1):235–238.
- Chai, X. J., Castañón, A. N., Öngür, D., y Whitfield-Gabrieli, S. (2012). Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage*, 59(2):1420–1428.
- Coan, J. A. y Allen, J. J. (2004). Frontal eeg asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological psychology*, 67(1):7–50.
- Cohen, M. S. (1998). Echo-planar imaging (epi) and functional mri. *Functional MRI*, pages 137–148.
- Corbetta, M., Patel, G., y Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3):306–324.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., y Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *American Journal of Neuroradiology*, 22(7):1326–1333.
- Craddock, R. C., James, G. A., Holtzheimer, P. E., Hu, X. P., y Mayberg, H. S. (2012). A whole brain fmri atlas generated via spatially constrained spectral clustering. *Human brain mapping*, 33(8):1914–1928.
- Davidson, R. J., Ekman, P., Saron, C. D., Senulis, J. A., y Friesen, W. V. (1990). Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: Emotional expression and brain physiology: I. *Journal of personality and social psychology*, 58(2):330.

- De Guibert, C., Maumet, C., Jannin, P., Ferré, J.-C., Tréguier, C., Barillot, C., Le Rumeur, E., Allaire, C., y Biraben, A. (2011). Abnormal functional lateralization and activity of language brain areas in typical specific language impairment (developmental dysphasia). *Brain*, page awr141.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., y Hertz-Pannier, L. (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, 298(5600):2013–2015.
- Everts, R., Lidzba, K., Wilke, M., Kiefer, C., Mordasini, M., Schroth, G., Perrig, W., y Steinlin, M. (2009). Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Human brain mapping*, 30(2):473–483.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., y Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27):9673–9678.
- Friston, K., Frith, C., Liddle, P., y Frackowiak, R. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (pet) data sets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 13:5–5.
- Galaburda, A. M., LeMay, M., Kemper, T. L., y Geschwind, N. (1978). Right-left asymmetries in the brain. *Science*, 199(4331):852–856.
- Gao, W., Alcauter, S., Elton, A., Hernandez-Castillo, C. R., Smith, J. K., Ramirez, J., y Lin, W. (2014). Functional network development during the first year: relative sequence and socio-economic correlations. *Cerebral Cortex*, page bhu088.
- Gao, W., Alcauter, S., Smith, J. K., Gilmore, J. H., y Lin, W. (2015). Development of human brain cortical network architecture during infancy. *Brain Structure and Function*, 220(2):1173–1186.
- Gao, W., Zhu, H., Giovanello, K. S., Smith, J. K., Shen, D., Gilmore, J. H., y Lin, W. (2009). Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(16):6790–6795.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21):8174–8179.

- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., y Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1):253–258.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., y Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes alzheimer’s disease from healthy aging: evidence from functional mri. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13):4637–4642.
- Guo, W., Liu, F., Dai, Y., Jiang, M., Zhang, J., Yu, L., Long, L., Chen, H., Gao, Q., y Xiao, C. (2013). Decreased interhemispheric resting-state functional connectivity in first-episode, drug-naive major depressive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 41:24–29.
- Guo, W., Xiao, C., Liu, G., Wooderson, S. C., Zhang, Z., Zhang, J., Yu, L., y Liu, J. (2014). Decreased resting-state interhemispheric coordination in first-episode, drug-naive paranoid schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48:14–19.
- Habas, P. A., Scott, J. A., Roosta, A., Rajagopalan, V., Kim, K., Rousseau, F., Barkovich, A. J., Glenn, O. A., y Studholme, C. (2012). Early folding patterns and asymmetries of the normal human brain detected from in utero mri. *Cerebral cortex*, 22(1):13–25.
- Hornak, J. P. (2008). The basics of mri, 2008. URL <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/index.html>, 68.
- Houdé, O., Rossi, S., Lubin, A., y Joliot, M. (2010). Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain: an fmri meta-analysis of 52 studies including 842 children. *Developmental science*, 13(6):876–885.
- Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., Hakonarson, H., Gur, R. E., Gur, R. C., y Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2):823–828.
- Ishikawa, W., Sato, M., Fukuda, Y., Matsumoto, T., Takemura, N., y Sakatani, K. (2014). Correlation between asymmetry of spontaneous oscillation of hemodynamic changes in the prefrontal cortex and anxiety levels: a near-infrared spectroscopy study. *Journal of biomedical optics*, 19(2):027005–027005.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., y Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2):825–841.

- Jenkinson, M. y Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis*, 5(2):143–156.
- Kasprian, G., Langs, G., Brugger, P. C., Bittner, M., Weber, M., Arantes, M., y Prayer, D. (2010). The prenatal origin of hemispheric asymmetry: an in utero neuroimaging study. *Cerebral Cortex*, page bhq179.
- Kleinmans, N. M., Richards, T., Sterling, L., Stegbauer, K. C., Mahurin, R., Johnson, L. C., Green-son, J., Dawson, G., y Aylward, E. (2008). Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*, 131(4):1000–1012.
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., y Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fmri working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*, 24(3):810–821.
- Langfelder, P. y Horvath, S. (2008). Wgcna: an r package for weighted correlation network analysis. *BMC bioinformatics*, 9(1):559.
- Latora, V. y Marchiori, M. (2001). Efficient behavior of small-world networks. *Physical review letters*, 87(19):198701.
- Lenroot, R. K. y Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6):718–729.
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., Wells, E. M., Wallace, G. L., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., Lerch, J., Zijdenbos, A. P., Evans, A. C., et al. (2007). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*, 36(4):1065–1073.
- Liepmann, H. y Maas, O. (1907). Fall von linksseitiger agraphie und apraxie bei rechtsseitiger lähmung. *J Psychol Neurol*, 10:214–27.
- Liu, H., Stufflebeam, S. M., Sepulcre, J., Hedden, T., y Buckner, R. L. (2009). Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(48):20499–20503.
- Luders, E., Toga, A. W., y Thompson, P. M. (2014). Why size matters: differences in brain volume account for apparent sex differences in callosal anatomy: the sexual dimorphism of the corpus callosum. *Neuroimage*, 84:820–824.
- Luna, B., Padmanabhan, A., y O’Hearn, K. (2010). What has fmri told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and cognition*, 72(1):101–113.

- Mansfield, P. (1977). Multi-planar image formation using nmr spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10(3):L55.
- Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., y Ostrosky-Solís, F. (2007). Evaluación neuropsicológica infantil. *México: Manual Moderno*.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., et al. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International consortium for brain mapping (icbm). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 356(1412):1293–1322.
- Moreno, M. B., Concha, L., Gonzalez-Santos, L., Ortiz, J. J., y Barrios, F. A. (2014). Correlation between corpus callosum sub-segmental area and cognitive processes in school-age children.
- Nielsen, J. A., Zielinski, B. A., Ferguson, M. A., Lainhart, J. E., y Anderson, J. S. (2013). An evaluation of the left-brain vs. right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging. *PloS one*, 8(8):e71275.
- Nottebohm, F., Stokes, T. M., y Leonard, C. M. (1976). Central control of song in the canary, *serinus canarius*. *Journal of Comparative Neurology*, 165(4):457–486.
- Ogawa, S., Lee, T.-M., Kay, A. R., y Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24):9868–9872.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1):97–113.
- Pérez, J. A. P. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. McGraw-Hill Interamericana de España.
- Petersen, A. C., Crockett, L., Richards, M., y Boxer, A. (1988). A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of Youth and Adolescence*, 17(2):117–133.
- PISA, O. (2012). Results in focus what 15-year-olds know and what they can do with what they know.
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., y Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity mri networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59(3):2142–2154.
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., Vogel, A. C., Laumann, T. O., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., et al. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4):665–678.

- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M., y Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional mri. *Neurology*, 52(5):1038–1038.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., y Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2):676–682.
- Razali, N. M. y Wah, Y. B. (2011). Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2(1):21–33.
- Rubinov, M. y Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3):1059–1069.
- Saenger, V. M., Barrios, F. A., Martínez-Gudiño, M. L., y Alcauter, S. (2012). Hemispheric asymmetries of functional connectivity and grey matter volume in the default mode network. *Neuropsychologia*, 50(7):1308–1315.
- Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M. R., Pickard, J. D., Menon, D., y Bullmore, E. (2005). Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cerebral cortex*, 15(9):1332–1342.
- Santarnecchi, E., Tatti, E., Rossi, S., Serino, V., y Rossi, A. (2015). Intelligence-related differences in the asymmetry of spontaneous cerebral activity. *Human brain mapping*, 36(9):3586–3602.
- Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Gerraty, R. T., Ruparel, K., Loughead, J., Calkins, M. E., Eickhoff, S. B., Hakonarson, H., Gur, R. C., Gur, R. E., et al. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage*, 64:240–256.
- Satterthwaite, T. D., Shinohara, R. T., Wolf, D. H., Hopson, R. D., Elliott, M. A., Vandekar, S. N., Ruparel, K., Calkins, M. E., Roalf, D. R., Gennatas, E. D., et al. (2014). Impact of puberty on the evolution of cerebral perfusion during adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(23):8643–8648.
- Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Loughead, J., Ruparel, K., Elliott, M. A., Hakonarson, H., Gur, R. C., y Gur, R. E. (2012). Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: relevance for studies of neurodevelopment in youth. *Neuroimage*, 60(1):623–632.
- Schmahmann, J. D., Doyon, J., McDonald, D., Holmes, C., Lavoie, K., Hurwitz, A. S., Kabani, N., Toga, A., Evans, A., y Petrides, M. (1999). Three-dimensional mri atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage*, 10(3):233–260.

- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., y Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of neuroscience*, 27(9):2349–2356.
- Smith, A. M., Lewis, B. K., Ruttimann, U. E., Frank, Q. Y., Sinnwell, T. M., Yang, Y., Duyn, J. H., y Frank, J. A. (1999). Investigation of low frequency drift in fmri signal. *Neuroimage*, 9(5):526–533.
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*, 17(3):143–155.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., et al. (2009). Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31):13040–13045.
- Solomon, B., O’Toole, L., Hong, M., y Dennis, T. A. (2014). Negative affectivity and eeg asymmetry interact to predict emotional interference on attention in early school-aged children. *Brain and cognition*, 87:173–180.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Rex, D., Kornsand, D., Tessner, K. D., Jernigan, T. L., y Toga, A. W. (2002). Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo: maturation in perisylvian cortices. *Cerebral Cortex*, 12(1):17–26.
- Stam, C. J. y Reijneveld, J. C. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear biomedical physics*, 1(1):1.
- Stark, D. E., Margulies, D. S., Shehzad, Z. E., Reiss, P., Kelly, A. C., Uddin, L. Q., Gee, D. G., Roy, A. K., Banich, M. T., Castellanos, F. X., et al. (2008). Regional variation in interhemispheric coordination of intrinsic hemodynamic fluctuations. *The Journal of neuroscience*, 28(51):13754–13764.
- Stoodley, C. J. y Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 44(2):489–501.
- Sun, Y.-F., Lee, J.-S., y Kirby, R. (2010). Brain imaging findings in dyslexia. *Pediatrics & Neonatology*, 51(2):89–96.
- Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Altaye, M., Byars, A. W., Ret, J., Plante, E., y Holland, S. K. (2006). A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of language development in children 5 to 11 years old. *Annals of neurology*, 59(5):796–807.

- Tian, L., Wang, J., Yan, C., y He, Y. (2011). Hemisphere-and gender-related differences in small-world brain networks: a resting-state functional mri study. *Neuroimage*, 54(1):191–202.
- Toga, A. W. y Thompson, P. M. (2003). Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(1):37–48.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2010). Functional connectivity density mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(21):9885–9890.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2012). Laterality patterns of brain functional connectivity: gender effects. *Cerebral Cortex*, 22(6):1455–1462.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., y Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1):273–289.
- Uddin, L. Q., Kelly, A. C., Biswal, B. B., Margulies, D. S., Shehzad, Z., Shaw, D., Ghaffari, M., Rotrosen, J., Adler, L. A., Castellanos, F. X., et al. (2008). Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in adhd. *Journal of neuroscience methods*, 169(1):249–254.
- Uludag, K., Dubowitz, D. J., y Buxton, R. B. (2005). Basic principles of functional mri. *Clinical MRI. Elsevier, San Diego*, pages 249–287.
- Van Den Heuvel, M. P. y Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fmri functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8):519–534.
- van den Heuvel, M. P., Stam, C. J., Boersma, M., y Pol, H. H. (2008). Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage*, 43(3):528–539.
- van den Heuvel, M. P., Stam, C. J., Kahn, R. S., y Pol, H. E. H. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *The Journal of Neuroscience*, 29(23):7619–7624.
- Van Dijk, K. R., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., y Buckner, R. L. (2010). Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *Journal of neurophysiology*, 103(1):297–321.
- Van Dijk, K. R., Sabuncu, M. R., y Buckner, R. L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity mri. *Neuroimage*, 59(1):431–438.

- Verly, M., Verhoeven, J., Zink, I., Mantini, D., Peeters, R., Deprez, S., Emsell, L., Boets, B., Noens, I., Steyaert, J., et al. (2014). Altered functional connectivity of the language network in asd: role of classical language areas and cerebellum. *NeuroImage: Clinical*, 4:374–382.
- Wada, J. A., Clarke, R., y Hamm, A. (1975). Cerebral hemispheric asymmetry in humans: Cortical speech zones in 100 adult and 100 infant brains. *Archives of Neurology*, 32(4):239–246.
- Watkins, K., Paus, T., Lerch, J., Zijdenbos, A., Collins, D., Neelin, P., Taylor, J., Worsley, K. J., y Evans, A. C. (2001). Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 mri scans. *Cerebral cortex*, 11(9):868–877.
- Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomencomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Cohn.
- Whitfield-Gabrieli, S. y Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*, 2(3):125–141.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., Shenton, M. E., Green, A. I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., et al. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4):1279–1284.
- Winter, B. (2013). Linear models and linear mixed effects models in r with linguistic applications. *arXiv preprint arXiv:1308.5499*.
- Zhang, Y., Brady, M., y Smith, S. (2001). Segmentation of brain mr images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 20(1):45–57.
- Zuo, X.-N., Kelly, C., Di Martino, A., Mennes, M., Margulies, D. S., Bangaru, S., Grzadzinski, R., Evans, A. C., Zang, Y.-F., Castellanos, F. X., et al. (2010). Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. *The Journal of neuroscience*, 30(45):15034–15043.

## Lista de figuras

1	Mapa de coactivación y conectividad funcional del cortex motor . . . . .	5
2	Red aleatoria vs. Red de "escala-libre" . . . . .	14
3	Matriz de conectividad promedio pre y post umbral . . . . .	15
4	Matrices de conectividad por hemisferio del promedio de la muestra . . . . .	16
5	Promedio de la muestra total de los índices de asimetría . . . . .	19
6	Puntuaciones T de la muestra total de los índices de asimetría significativos . . . . .	20
7	Puntuaciones T asociadas al coeficiente de regresión ( $\beta$ ) del efecto de la edad sobre los índices de asimetría . . . . .	21
8	Gráficos de dispersión de las regiones significativamente asimétricas con la edad . . . . .	21
9	Gráficas de dispersión de la interacción sexo-edad en la asimetría en Eficiencia Global . . . . .	22
10	Puntuaciones T asociadas al coeficiente de regresión ( $\beta$ ) del efecto interacción sexo-edad sobre las asimetrías en Eficiencia Local . . . . .	23
11	Representación de la homotopía en conectividad funcional ( $\rho$ de Pearson) promedio de toda la muestra. . . . .	24
12	Homotopía en conectividad funcional ( $\rho$ de Pearson parcial) respecto al absoluto de los índices de asimetría ( $ IA $ ) . . . . .	24
13	Representación de la homotopía funcional ordenados por edad . . . . .	26
14	Puntuaciones T asociadas al coeficiente de regresión ( $\beta$ ) del efecto de la edad sobre la conectividad homotópica . . . . .	26

## Lista de tablas

1	Regiones significativamente asimétricas en la muestra total . . . . .	20
2	Regiones con efecto significativo de la edad sobre la asimetría en conectividad funcional . . . . .	22
3	Regiones con efecto significativo de la edad sobre la asimetría en conectividad funcional . . . . .	23
4	Correlatos conductuales respecto a la asimetría en conectividad hemisférica (WD) . . . . .	27
5	Correlatos conductuales respecto a la asimetría en Eficiencia Global . . . . .	28
6	Correlatos conductuales respecto a la asimetría en Eficiencia Local . . . . .	28
7	Correlatos conductuales respecto a la Conectividad Homotópica . . . . .	29

## Apéndices

### 1) Lista de regiones del atlas anatómico AAL

El número asignado a cada región de interés sigue el orden del atlas *Automated Anatomical Labeling* (Tzourio-Mazoyer et al., 2002)<sup>14</sup>. La clasificación y la modalidad sensorio-motoras coincide con la descrita en Stark et al. (2008), a excepción de las regiones de modalidad sensorial olfativas, las cuales no están incluidas en ese estudio.

No.	Región	Clasificación	Modalidad sensorio-motora
1	Giro Precentral	Primaria	Motora
2	Giro Frontal Superior	Heteromodal	-
3	Giro Frontal Superior-Orbital	Heteromodal	-
4	Giro Frontal Medio	Heteromodal	-
5	Giro Frontal Medio Orbital	Heteromodal	-
6	Giro Frontal Inferior-Opercular	Heteromodal	-
7	Giro Frontal Inferior-Triangular	Heteromodal	-
8	Giro Frontal Inferior-Orbital	Paralímbica	-
9	Opérculo Rolándico	Unimodal	Motor
10	Área Motora Suplementaria	Unimodal	Motor
11	Giro Olfactorio (Orbito-Medial)	Primaria	Olfación
12	Giro Frontal Medial-Superior	Paralímbica	-
13	Giro Frontal Medial-Orbital	Paralímbica	-
14	Giro Recto	Primaria	Olfación
15	Ínsula	Paralímbica	-
16	Cíngulo Anterior	Paralímbica	-
17	Cíngulo Medio	Paralímbica	-
18	Cíngulo Posterior	Paralímbica	-
19	Hipocampo	Límbica	-
20	Giro Parahipocampal	Paralímbica	-
21	Amígdala	Límbica	-
22	Corteza Calcarina	Primaria	Visual
23	Cuneus	Unimodal	Visual
24	Giro Lingual	Unimodal	Visual
25	Giro Occipital Superior	Unimodal	Visual
26	Giro Occipital Medio	Unimodal	Visual
27	Giro Occipital Inferior	Unimodal	Visual
28	Giro Fusiforme	Unimodal	Visual

<sup>14</sup>Únicamente regiones bilaterales [http://neuro.compute.dtu.dk/services/brededatabase/index\\_roi\\_tzouriomazoyer.html](http://neuro.compute.dtu.dk/services/brededatabase/index_roi_tzouriomazoyer.html)

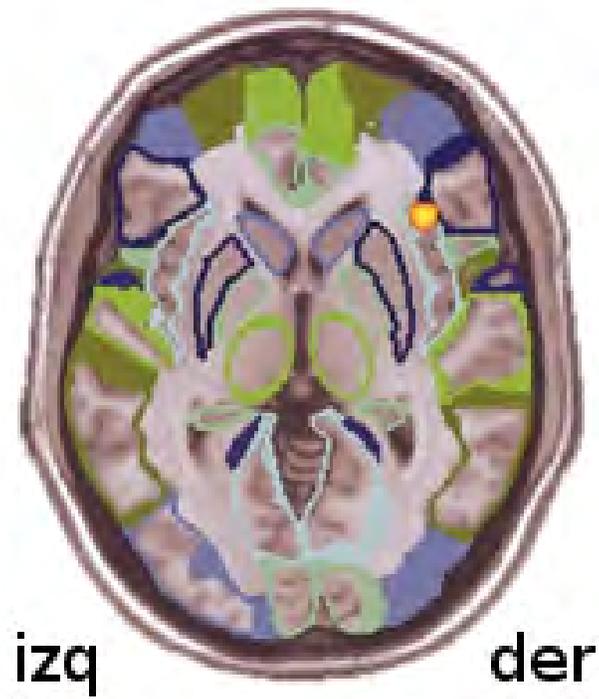
No.	Región	Clasificación	Modalidad sensorio-motora
29	Giro Postcentral	Primaria	Somatosensorial
30	Lóbulo Parietal Superior	Unimodal	Somatosensorial
31	Lóbulo Parietal Inferior	Unimodal	Somatosensorial
32	Giro Supra-Marginal	Heteromodal	-
33	Giro Angular	Heteromodal	-
34	Precuneus	Heteromodal	-
35	Lóbulo Paracentral	Heteromodal	Somato-motor
36	Caudado	Subcortical	-
37	Putamen	Subcortical	-
38	Pallidum	Subcortical	-
39	Thalamus	Subcortical	-
40	Giro de Heschl	Primaria	Auditiva
41	Giro Temporal Superior	Unimodal	Auditiva
42	Polo Temporal Superior	Paralímbica	-
43	Giro Temporal Medio	Heteromodal	-
44	Polo Temporal Medio	Paralímbica	-
45	Giro Temporal Inferior	Unimodal	Visual

Las regiones cerebelares están basadas en la segmentación de Schmahmann et al. (1999) y también siguen el orden de la última versión del atlas anatómico<sup>15</sup>, excluyendo el lóbulo del Vermis. La modalidad sensorio-motora coincide con Stoodley y Schmahmann (2009).

No.	Región	Modalidad sensorio-motora
46	Cerebelo Crus I	Heteromodal
47	Cerebelo Crus II	-
48	Cerebelo III	-
49	Cerebelo IV/V	Sensorio-motor
50	Cerebelo VI	Sensorio-motor
51	Cerebelo VIIb	Heteromodal
52	Cerebelo VIII	Sensorio-motor
53	Cerebelo IX	-
54	Cerebelo X	-

<sup>15</sup>[http://neuro.imm.dtu.dk/wiki/Automated\\_Anatomical\\_Labeling](http://neuro.imm.dtu.dk/wiki/Automated_Anatomical_Labeling)

Representación axial de la segmentación del atlas AAL<sup>16</sup>:



<sup>16</sup>Modificada de <http://www.gin.cnrs.fr/AAL>

## 2) Lista de ajustes de "libre-escala"

$\rho$	R <sup>2</sup> -Aj.
0.05	0.4412
0.10	0.2329
0.15	0.3577
0.20	0.5559
0.25	0.3007
0.30	0.4426
0.35	0.8755
0.40	0.7869
0.45	0.6583
0.50	0.7429
0.55	0.1418
0.60	-0.1609
0.65	-0.0352
0.70	0.1456

Ajuste exponencial de "libre-escala" para cada umbral ( $\rho$ ) sobre la matriz de conectividad promedio de toda la muestra.

### 3) Medidas de teoría de grafos

- $N$  es el conjunto de todos los nodos de la red.
- $n$  es el número total de nodos de la red.
- $(i, j)$  es el nexo entre los nodos  $i$  y  $j$ ,  $(i, j \in N)$
- $k_i$  es el grado ponderado en el nodo  $i$ .
- $w_{ij}$  es la conectividad entre los nodos  $i$  y  $j$ .
- $d_{ij}$  es la distancia del camino mínimo entre los nodos  $i$  y  $j$ .
- $d_{jh}(N_i)$  es la distancia del camino mínimo entre los nodos  $j$  y  $h$ , que sólo contiene nodos vecinos (i.e., conectados) del nodo  $i$ .

Grado de conectividad hemisférica ponderado o *weighted-degree* (Rubinov y Sporns, 2010):

$$k_i = \sum_{j \in N} w_{ij}$$

Eficiencia global (Latora y Marchiori, 2001), ponderado por (Rubinov y Sporns, 2010):

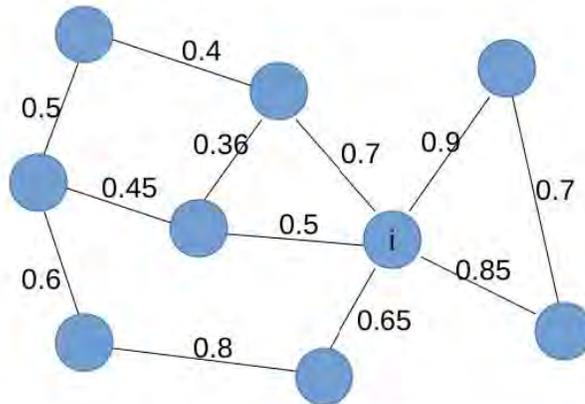
$$EG_i = \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij})^{-1}}{n-1}$$

Eficiencia local (Latora y Marchiori, 2001), ponderado por (Rubinov y Sporns, 2010):

$$EL_i = \frac{\sum_{i, h \in N, j \neq i} (w_{ij} w_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1})^{1/3}}{k_i(k_i - 1)}$$

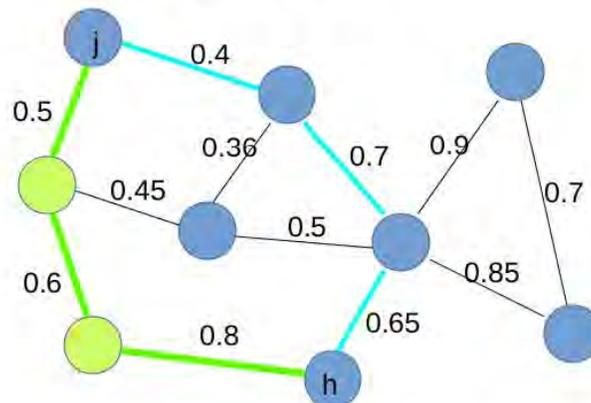
## Ejemplo

### Grado de conectividad



El grado de conectividad del nodo  $i$  es de 5, dado que tiene conexiones con cinco nodos. Y su grado ponderado es 3.6, i.e., la suma de los puntajes de conectividad brutos ( $0.5 + 0.65 + 0.85 + 0.9 + 0.7 = 3.6$ )

### Camino mínimo



El camino mínimo entre los nodos  $j$  y  $h$  es aquella trayectoria entre los nodos interconectados de  $j$  y  $h$  donde la suma de las conexiones es mínima. En esta representación el camino mínimo entre  $j$  y  $h$  es de 3 conexiones. Sin embargo, teniendo en cuenta las conexiones ponderadas el camino mínimo sería el de la ruta verde, dado que se toma el inverso, i.e., valores más cercanos a 1 tienen menor penalización en la trayectoria.

#### **4) Escalas y subescalas ENI**

Lista de escalas y subescalas de la batería Evaluación Neuropsicológica Infantil (Matute et al., 2007):

1. Habilidades constructivas
  - (a) Construcción con palillos
  - (b) Habilidades gráficas
2. Memoria (codificación)
  - (a) Memoria verbal
  - (b) Memoria visual
3. Habilidades perceptuales
  - (a) Percepción táctil
  - (b) Percepción visual
  - (c) Percepción auditiva
4. Memoria (evocación diferida)
  - (a) Evocación auditiva
  - (b) Evocación visual
5. Lenguaje
  - (a) Repetición
  - (b) Expresión
  - (c) Comprensión
6. Habilidades metalingüísticas
7. Lectura
  - (a) Precisión
  - (b) Comprensión
  - (c) Velocidad

8. Escritura

- (a) Precisión
- (b) Composición
- (c) Velocidad

9. Aritmética

- (a) Conteo
- (b) Manejo numérico
- (c) Cálculo

10. Habilidades espaciales

11. Atención

- (a) Atención visual
- (b) Atención auditiva

12. Habilidades conceptuales

13. Funciones ejecutivas

- (a) Fluidez verbal
- (b) Fluidez gráfica
- (c) Flexibilidad cognoscitiva
- (d) Planeación y organización

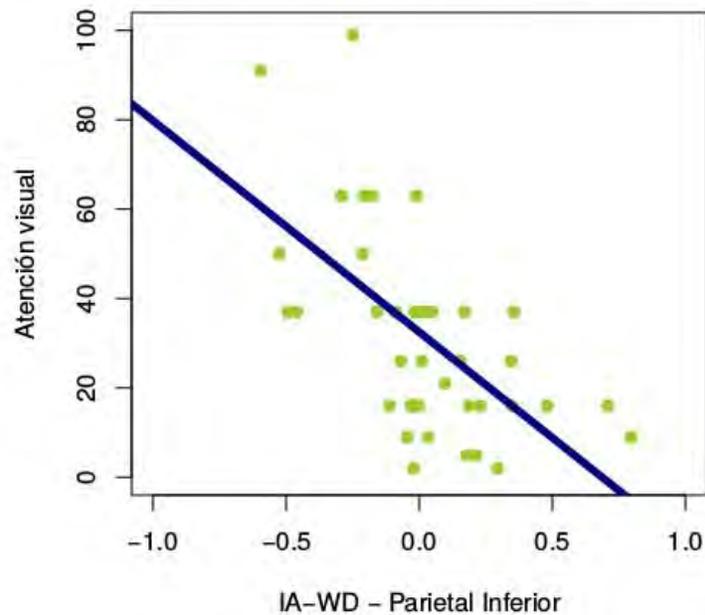
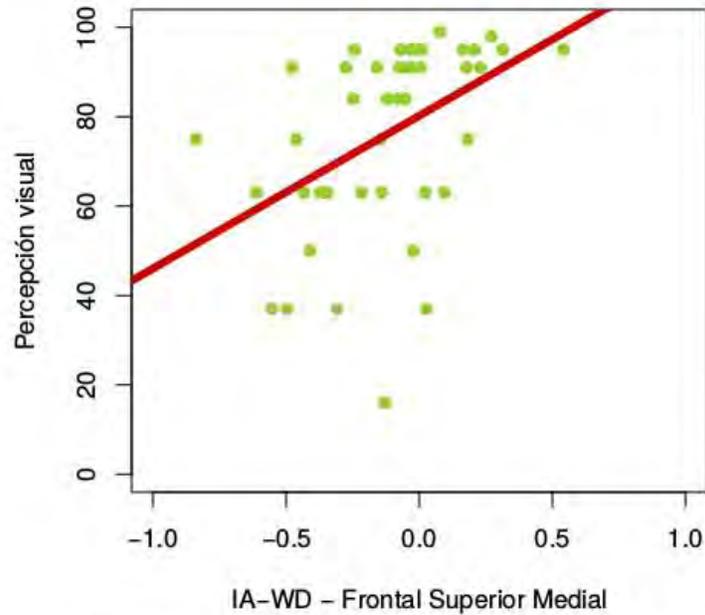
## 5) Conectividad Homotópica vs |Índices de Asimetría|

Lista de las regiones con correlación parcial significativa ( $p$ -valor  $< 0.05$ ; corregido con FDR) entre su conectividad homotópica y el índice de asimetría del grado ponderado (WD) de conectividad hemisférica y la eficiencia global, tomando como covariable el desplazamiento relativo RMS de los participantes.

Región	WD		Eficiencia Global	
	$\rho_{RMS}$	p-valor	$\rho_{RMS}$	p-valor
Giro Fusiforme	-0.2241	0.0242	-0.2785	0.0042
Caudado	-0.2316	0.0198		
Cerebelo X	-0.2395	0.0158		
Cíngulo Posterior	-0.2474	0.0126	-0.3247	0.0008
Cerebelo III	-0.2488	0.0121		
Giro Frontal Orbital-Superior	-0.2579	0.0092		
Giro Occipital Medio	-0.2592	0.0089		
Giro Frontal Superior-Medial	-0.2653	0.0073	-0.2826	0.0037
Cerebelo Crus II	-0.2658	0.0072		
Giro Temporal Medio	-0.2666	0.0070		
Giro de Heschl	-0.2753	0.0053	-0.2996	0.0020
Giro Parahipocampal	-0.2804	0.0045		
Cerebelo IV/V			-0.2828	0.0036
Corteza Calcarina	-0.2844	0.0040		
Giro Temporal Superior	-0.2856	0.0038		
Giro Frontal Orbital-Medial	-0.2890	0.0034	-0.2724	0.0052
Cíngulo Anterior	-0.2904	0.0032		
Área Motora Suplementaria	-0.3043	0.0020	-0.2417	0.0135
Cerebelo Crus I	-0.3102	0.0016	-0.3432	0.0003
Amígdala	-0.3171	0.0012		
Giro Lingual	-0.3189	0.0012		
Giro Supra-Marginal	-0.3198	0.0011	-0.3251	0.0008
Hipocampo	-0.3218	0.0010	-0.2692	0.0057
Giro Postcentral	-0.3334	0.0007	-0.2547	0.0091
Giro Temporal Inferior	-0.3396	0.0005		
Giro Occipital Superior	-0.3515	0.0003	-0.2701	0.0056
Giro Frontal Orbital-Medio	-0.3708	0.0001		
Cerebelo VIII	-0.3879	6.11E-05	-0.3375	0.0005
Giro Recto	-0.3999	3.42E-05	-0.3258	0.0007
Cerebelo IX	-0.4010	3.25E-05	-0.2877	0.0031

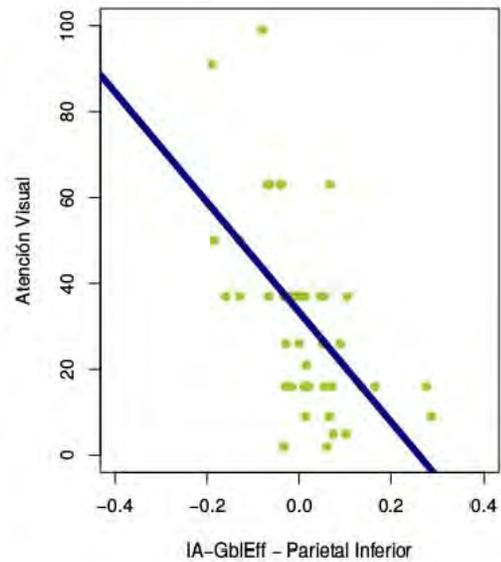
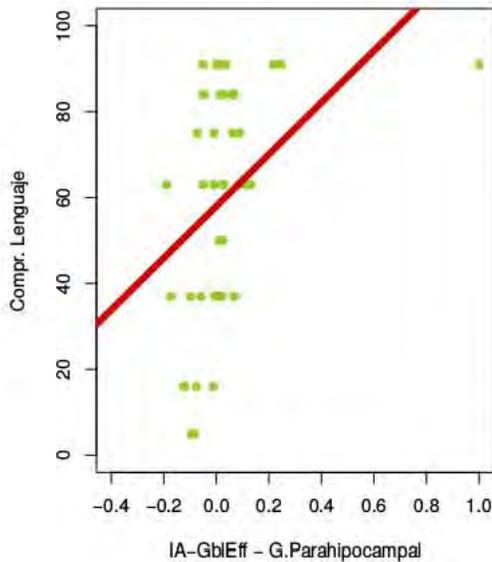
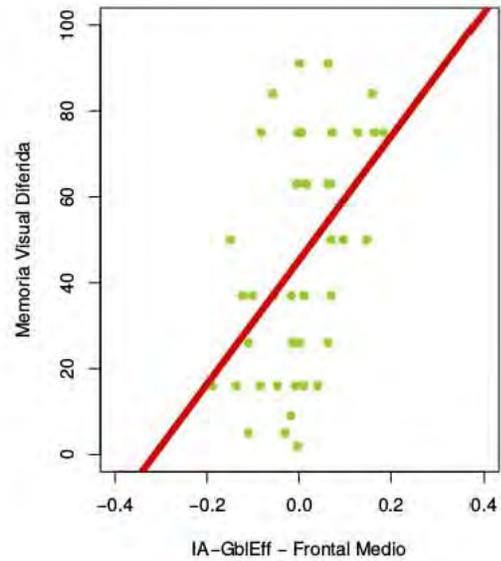
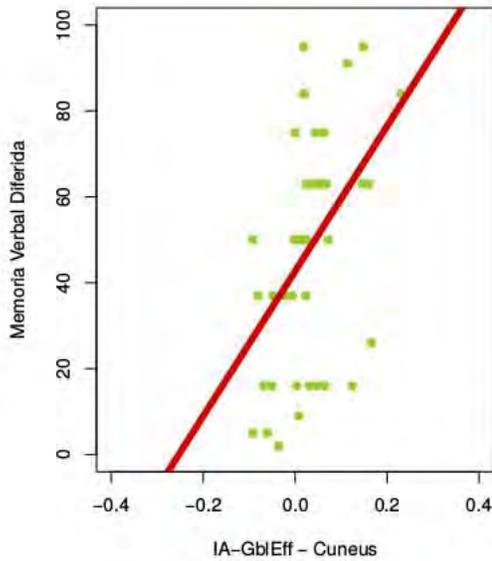
## 6) Correlatos conductuales significativos en IA-WD

Gráficos de dispersión de las subescalas de la batería neuropsicológica respecto del índice de asimetría en Conectividad Hemisférica (IA-WD). Con recta de ajuste lineal en rojo (correlación positiva) y azul (correlación negativa).



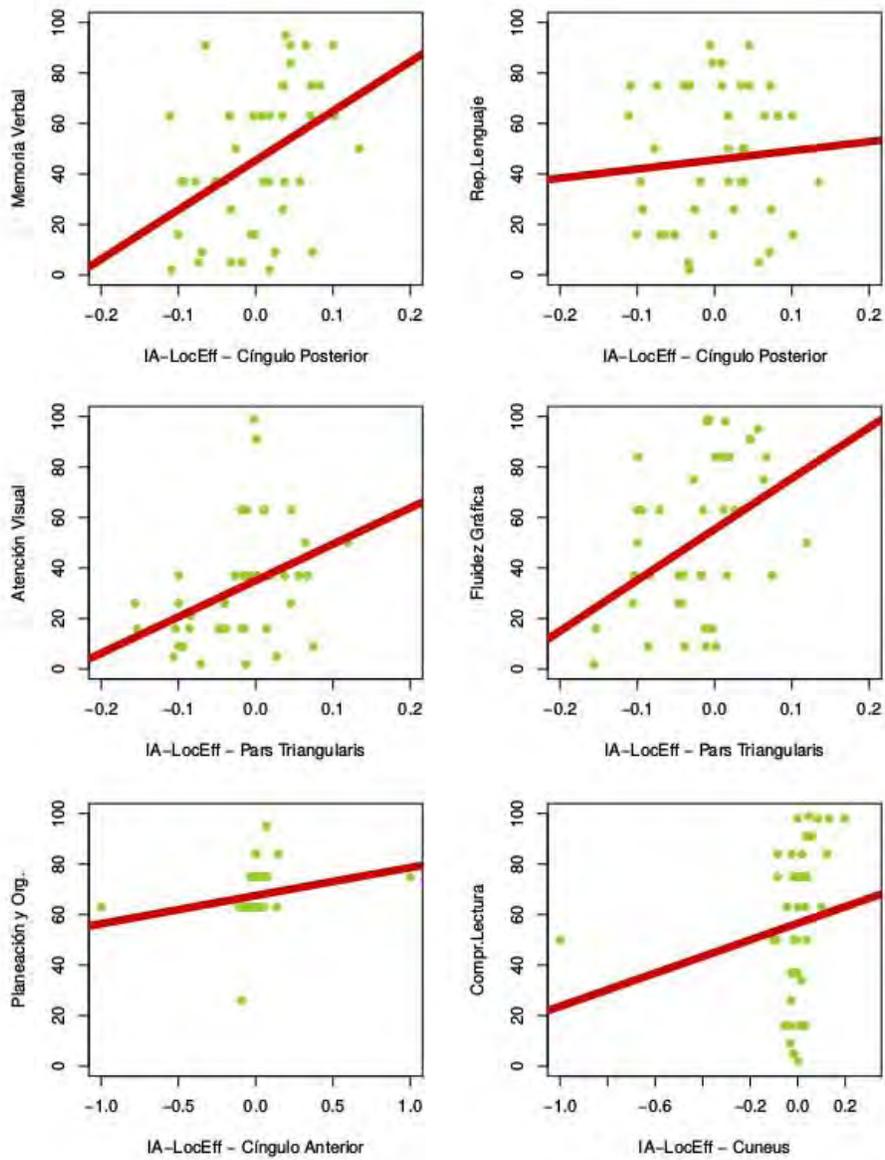
## 7) Correlatos conductuales significativos en IA-Eficiencia Global

Gráficos de dispersión de las subescalas de la batería neuropsicológica respecto del índice de asimetría en Eficiencia Global. Con recta de ajuste lineal en rojo (correlación positiva) y azul (correlación negativa).



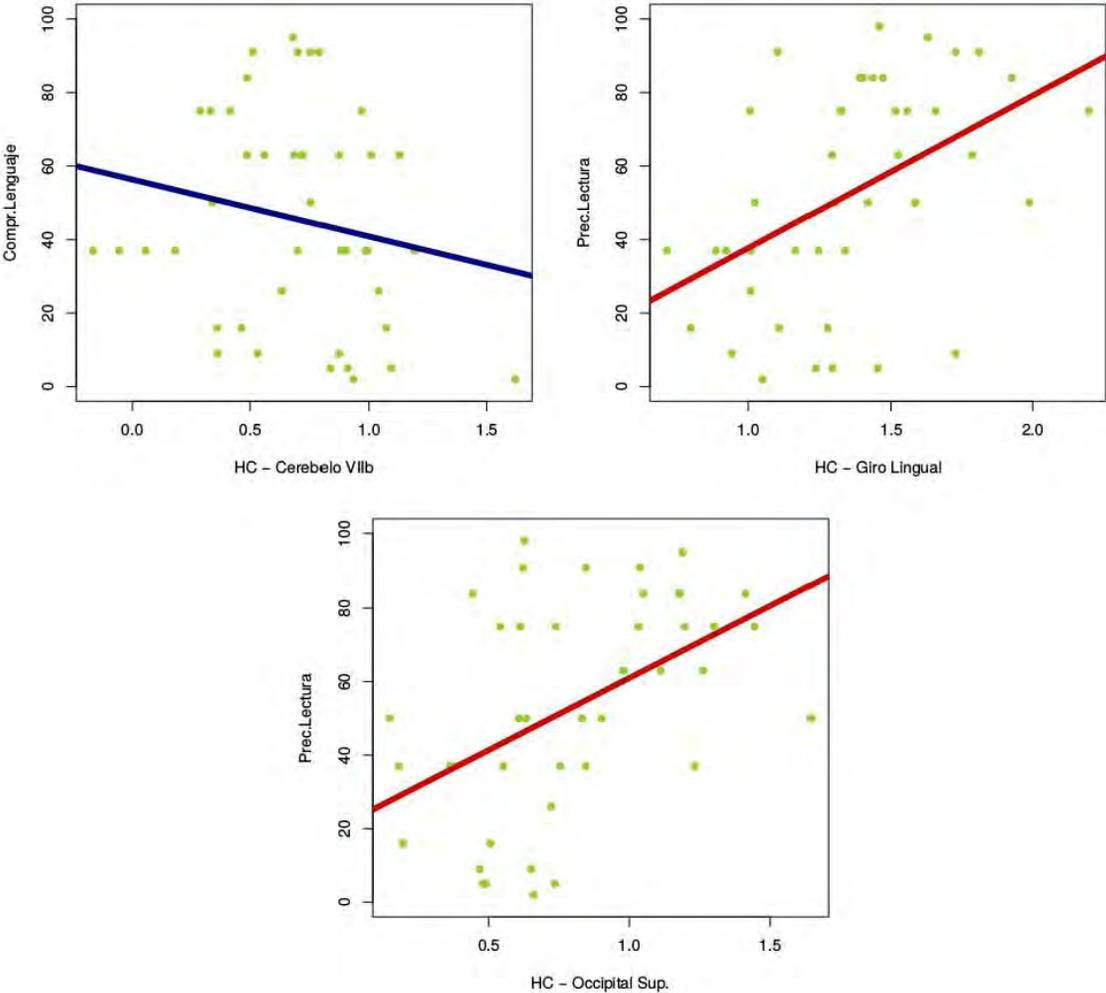
## 8) Correlatos conductuales significativos en IA-Eficiencia Local

Gráficos de dispersión de las subescalas de la batería neuropsicológica respecto del índice de asimetría en Conectividad Hemisférica (IA-WD). Con recta de ajuste lineal en rojo (correlación positiva).



### 9) Correlatos conductuales significativos en Conectividad Homotópica

Gráficos de dispersión de las subescalas de la batería neuropsicológica respecto del índice de asimetría en Conectividad Hemisférica (IA-WD). Con recta de ajuste lineal en rojo (correlación positiva) y azul (correlación negativa).



## 10) Promedio de la medidas de grafos totales

Gráficos de dispersión del promedio de las medidas de grafos y homotopía de las 116 regiones del atlas anatómico por sujeto respecto de la edad, sin aplicar el índice de asimetría. Con recta de ajuste lineal en azul y trayectorias individuales en gris.

