



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**MADURACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL
CEREBRAL EN LA ADOLESCENCIA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:
NORMA EDNA ESTELA NAVARRETE ACEVEDO

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO (INB)
DR. FERNANDO ALEJANDRO BARRIOS ÁLVAREZ (INB)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DR. ERICK HUMBERTO PASAYÉ ALCARAZ (INB)
DR. JOEL MARTÍNEZ SOTO (UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO)

MÉXICO, JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Resumen

El presente estudio aborda la caracterización de la conectividad funcional en el desarrollo de la infancia a la adolescencia y propone una aproximación al estudio de la relación entre las funciones ejecutivas y la conectividad funcional en las redes frontoparietales. Las funciones ejecutivas se evaluaron con la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) y se utilizó la técnica de resonancia magnética funcional en estado de reposo. Se reunió una muestra transversal de 104 registros de imagen cerebral de participantes entre 6 y 19 años de edad (edad promedio 10.64 ± 2.82 años.) Esta muestra transversal incluyó los registros pertenecientes a una muestra longitudinal de 27 participantes en dos momentos (promedio de diferencia en días 1840.43 ± 248.03). Para evaluar el efecto de la edad en la conectividad funcional en todo el cerebro se utilizó el enfoque de teoría de grafos y para conocer la correlación entre las funciones ejecutivas y las redes frontoparietales se utilizó el Análisis de Componentes Independientes. Los resultados muestran un efecto negativo y significativo de la edad sobre el indicador de teoría de grafos *Weighted Degree* en regiones del cerebro reportadas como relevantes en el proceso de maduración. Dicho hallazgo podría estar relacionado con procesos importantes en la maduración cerebral como la poda sináptica. El análisis de componentes independientes evidenció la existencia de correlaciones positivas y significativas entre la flexibilidad cognoscitiva y las redes frontoparietales, lo que aporta a los estudios que abordan la relación entre las funciones ejecutivas, el coeficiente intelectual y la conectividad funcional cerebral.

Summary

This study deals with the characterization of functional connectivity in the development from childhood to adolescence and proposes an approach to the study of the relationship between executive functions and functional connectivity in frontoparietal networks. Executive functions were assessed with the Child Neuropsychological Evaluation (ENI) and resting state functional magnetic resonance technique was used. It was collected a cross sample of 104 records brain imaging of participants between 6 and 19 years of age (mean age 10.64 ± 2.82 years.) This cross-sectional sample included records pertaining to a longitudinal sample of 27 participants in two moments (mean difference met 1840.43 ± 248.03 in days). The graph theory approach was used to evaluate the effect of age on functional connectivity throughout the brain, and to determine the correlation between executive functions and frontoparietal networks Independent Component Analysis was used. The results show a negative and significant effect of age on the graph theory indicator Weighted Degree in regions of the brain reported as relevant in the maturation process. This finding could be related to important processes in brain maturation as synaptic pruning. The independent component analysis revealed the existence of positive and significant correlations between cognitive flexibility and frontoparietal networks, which contributes to studies addressing the relationship between executive function, intelligence quotient and brain functional connectivity.

Agradecimientos

A mis tutores y a los miembros de mi comité tutor, por su calidad humana y por todo lo que me han permitido aprender:

- Dr. Sarael Alcauter Solórzano
- Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez
- Dr. Joel Martínez Soto
- Dr. Erick Humberto Pasayé Alcaráz

A las instituciones, unidades y personas que con su labor y gran disposición han posibilitado y apoyado la realización de este trabajo

- Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
- Instituto de Neurobiología (INB)
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)
 - Becario No: 331011
- Unidad de Resonancia Magnética
- Unidad de Enseñanza
 - Mtra. Leonor Casanova Rico
- Biblioteca

A todos los miembros del laboratorio C-12 por todo el apoyo que me han brindado con sus conocimientos, acciones, trabajo y actitudes, y por las vivencias compartidas.

- Mtro. Leopoldo González Santos
- Lic. Zeus Gracia Tabuenca
- Quim. Víctor Olalde Mathieu

- Ing. Dina Vásquez Carrillo
- Mtra. Azalea Reyes Aguilar
- Lic. Liliana García Mondragón
- Mtro. Pablo Vásquez Benítez

A los miembros de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ), porque sin su trabajo, este estudio no hubiera sido posible y por su excelente colaboración y apoyo.

- Dra. Beatriz Moreno García
- Stefanie, Alicia, Tania, Ana, Danya y Brenda.

A los niños y adolescentes que participaron en este estudio, y a sus padres, por el tiempo y esfuerzo brindado de manera altruista para el desarrollo de esta investigación.

ÍNDICE

Resumen.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimientos.....	iii
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1. Cerebro.....	2
2.1.1. Generalidades Anatómicas	
2.1.2. Histología	
2.1.3. Atlas Cerebrales (AAL)	
2.2. Adolescencia.....	5
2.2.1. Aspectos Biológicos	
2.2.2. Aspectos Cognitivos	
2.2.3. Aspectos Psicosociales	
2.3. Procesos de Desarrollo y Maduración Cerebral.....	14
2.3.1. Maduración Estructural	
2.3.1.1. Poda sináptica	
2.3.2. Maduración Funcional	
2.4. Conectividad Funcional.....	20
2.4.1. Conectividad estructural y conectividad funcional	
2.4.2. La señal BOLD en la fMRI	
2.4.3. Análisis de Datos de Resonancia Magnética Funcional en estado de reposo.	
2.4.4. Redes en estado de Reposo	
2.4.5. Organización de la Red Cerebral	
2.4.6. Análisis de grafos aplicado al estudio de la red funcional cerebral.	
2.5. Inteligencia y Funciones Ejecutivas.....	34
2.5.1. Conectividad cerebral relacionada con la función cognitiva.	
2.5.2. Estudios sobre Inteligencia y Conectividad Funcional	
3. Justificación.....	38
4. Hipótesis.....	40

5. Objetivos.....	40
6. Participantes, material y métodos.....	40
6.1. Participantes.....	40
6.1.1. Descripción de la Muestra	
6.1.2. Selección de la muestra. Criterios de inclusión y exclusión	
6.1.3. Bioética y Consentimiento Informado	
6.2. Material.....	44
6.2.1. Aparatos	
6.2.2. Instrumentos para la Evaluación Neuropsicológica	
6.3. Métodos.....	45
6.3.1. Procedimiento para la evaluación neuropsicológica y adquisición de imágenes.	
6.3.1.1. Evaluación Neuropsicológica	
6.3.1.2. Adquisición de Imágenes	
6.3.2. Análisis de Datos	
6.3.2.1. Preprocesamiento	
6.3.2.2. Cálculo de las medidas de grafos	
6.3.2.3. Análisis de correlación entre las FE y la CF en las redes frontoparietales	
7. Resultados.....	53
7.1. Weighted Degree.....	53
7.1.1. Efecto de la Edad	
7.1.2. Efecto del Sexo	
7.2. Correlatos de las FE con las redes frontoparietales.....	56
8. Discusión.....	57
9. Conclusiones.....	64
10. Referencias.....	65
11. Lista de figuras.....	76
12. Lista de tablas.....	76

“The notion that brain function can be fully reduced to the operation of cells or molecules is as ill-conceived as the complementary view that cognition can be understood without making reference to its biological substrates”¹

Olaf Sporns

1- INTRODUCCIÓN

A través del análisis de datos de imágenes cerebrales adquiridas mediante Resonancia Magnética funcional en estado de reposo en el presente trabajo se estudia la maduración de la conectividad funcional cerebral en el tránsito de la infancia a la adolescencia.

Durante el desarrollo neuropsicológico, se desarrollan diferentes habilidades en diferentes momentos, lo cual además puede tener influencias ambientales y sociales, siguiendo a su vez un proceso de maduración que es relativo a la edad cronológica de los sujetos.

El objetivo de la presente investigación fue caracterizar la maduración de las propiedades de conectividad funcional cerebral durante la infancia/adolescencia (entre 6 y 19 años de edad).

Con respecto a las diferencias entre infancia y adolescencia existen estudios que sugieren que existe una organización funcional dominada por mayor número de interacciones locales entre las regiones del cerebro en los niños, y una conectividad funcional mayormente distribuida en los adultos jóvenes (Dosenbach et. al., 2010). Por ello, resulta de interés documentar una posible diferenciación en la conectividad funcional durante la infancia/adolescencia.

¹ “La idea de que la función del cerebro se puede reducir totalmente a la operación de las células o moléculas es tan mal concebida como la visión complementaria de que la cognición se puede entender sin hacer referencia a sus sustratos biológicos”

El comportamiento y la cognición cambian a lo largo del desarrollo y la totalidad de la vida útil. El crecimiento y la maduración de las conexiones anatómicas en el cerebro modifican la gama de respuestas neuronales y de las capacidades cognitivas (Sporns, 2011). El logro de la madurez funcional del cerebro en este sentido, es probable que sea consecuencia de procesos integrados tanto de desarrollo como experiencial (Dosenbach et. al., 2010).

Las funciones ejecutivas, en tanto habilidades para regular el pensamiento y las acciones, son indicadores importantes para el desarrollo de la infancia y la adolescencia, por ello el presente estudio abordó la correlación entre redes frontoparietales y funciones ejecutivas, dado que la conectividad en las redes frontoparietales se supone que se modifica de manera importante con el desarrollo. De acuerdo a lo reportado en la literatura, durante la adolescencia existe un proceso de depuración y refinamiento de las conexiones sinápticas que mejora la comunicación entre regiones frontales y parietales. Lo anterior da a lugar a una mejoramiento en las funciones ejecutivas, lo que a su vez se refleja en aspectos característicos del tipo de razonamiento que sólo se alcanza hasta la edad adolescente o razonamiento abstracto. Dicho razonamiento permite el manejo de información compleja, tanto a nivel teórico, como en la vida cotidiana, por ejemplo, en las relaciones interpersonales.

La caracterización de procesos de desarrollo de la conectividad funcional, se acotó a la observación de una medida básica para comprender la conectividad, que fue el grado ponderado de conectividad de cada uno de los nodos de la red, o Weighted Degree, como un primer acercamiento para seguir profundizando posteriormente en otras medidas que permitan caracterizar mejor la conectividad funcional del cerebro a través del desarrollo.

2- ANTECEDENTES

2.1- CEREBRO

2.1.1- Generalidades Anatómicas

El cerebro forma parte del sistema nervioso central. Existen varias formas de subdividir

anat6micamente el cerebro, la m6s evidente es a partir de los hemisferios cerebrales, que incluyen la corteza cerebral que es una capa externa muy plegada y la materia blanca subyacente. Dentro de 6sta se encuentran los ganglios basales, el hipocampo y los n6cleos amigdalinos. Se sabe que los ganglios basales tienen un papel importante en la regulaci6n de la realizaci6n de movimientos, el hipocampo en el almacenamiento de la memoria, y los n6cleos amigdalinos regulan respuestas aut6nomas y end6crinas ante los estados emocionales. La superficie de la corteza est6 marcada por pliegues (giros) y por ranuras (surcos). Algunos de los surcos son muy prominentes llegando a ser fisuras, la m6s evidente de ellas es la que corre por la l6nea media y separa los dos hemisferios cerebrales, cada uno de ellos se encuentra dividido en cuatro l6bulos: frontal, parietal, temporal y occipital, sus nombres derivan de los huesos craneales que los cubren. La regi6n insular, o l6bulo de la 6nsula, se encuentra en la parte interna del l6bulo temporal y es posible localizarla al separar los pliegues de la fisura lateral. El sistema l6mbico (a veces tambi6n denominado l6bulo l6mbico) en realidad est6 conformado por la contribuci6n de diversas 6reas y estructuras que incluyen la corteza l6mbica, y el hipocampo, la am6gdala y los n6cleos septales. La corteza cerebral est6 compuesta por cuerpos neuronales, neuroglia y vasos sangu6neos. (Clark et al., 2012) En la corteza cerebral ocurren los procesos responsables de las capacidades cognitivas. (Kandel, 2013)

2.1.2- Histolog6a

El sistema nervioso se compone de dos tipos de c6lulas: las neuronas y las c6lulas neurogliales. Las neuronas est6n especializadas en transmitir mensajes bioel6ctricos, mientras que las c6lulas neurogliales desempe6an una funci6n interactiva y de apoyo.

La neurona es la unidad estructural y funcional del sistema nervioso: se compone de cuatro regiones caracter6sticas: soma (o cuerpo celular), dendritas, ax6n y sinapsis. La mayor6a de las neuronas tiene varias dendritas pero s6lo un ax6n. Las dendritas son extensiones del cuerpo celular que tienen una funci6n receptiva, se ramifican repetidamente y est6n cubiertas de extensiones citoplasm6ticas llamadas espinas

dendríticas que aumentan adicionalmente su campo receptivo. El axón tiene la función de propagar el potencial de acción y con ello transmitir las señales al comunicarse con otra célula a través de la sinapsis. La longitud de un axón es variable y puede ser corta, pero puede llegar a medir hasta un metro a partir del cuerpo celular. El soma es el centro metabólico de la célula y contiene el núcleo celular. (Kandel, 2013)

La sinapsis es el complejo de unión entre una terminal presináptica y el tejido postsináptico. Existen dos tipos de sinapsis, eléctrica y química. Las sinapsis eléctricas ocurren en situaciones en que se requiere de un comportamiento estereotipado rápido y son poco comunes en el sistema nervioso humano. La sinapsis química es la más común en el humano y consta de dos pasos: 1) la liberación de un neurotransmisor en la hendidura sináptica (10 a 20 nm entre el elemento presináptico y el elemento postsináptico) y 2) la recepción del neurotransmisor en el sitio receptor de la célula postsináptica que es sensible y responde al neurotransmisor (Clark et al., 2012).

Para distinguir dentro del sistema nervioso las regiones principalmente conformadas por los cuerpos de las células nerviosas y las regiones en donde predominan los axones, se utilizan los términos histológicos *sustancia o materia gris* que se refiere a la acumulación de cuerpos celulares y *sustancia blanca*, referida a los tractos axónicos, se le llama así por su aspecto claro, resultado del contenido de los lípidos de la mielina. (Clark et al., 2012).

El otro tipo de células que conforman el sistema nervioso son las células neurogliales. En el sistema nervioso central hay tres tipos: astrocitos, oligodendrocitos y células microgliales. Los oligodendrocitos son los encargados del proceso de mielinización axonal. La mielina es una envoltura laminada y rica en lípidos alrededor del axón. La mielinización es una estrategia importante en el sistema nervioso que aumenta la velocidad de propagación de una señal eléctrica a través del axón. La mielina actúa como un aislante eléctrico y de esta forma acelera la conducción de un potencial de acción. Mientras que un axón amielínico tiene una velocidad de conducción de entre 0.5 y 10 m/s, los axones mielinizados pueden conducir a una velocidad de hasta 150 m/s. (Purves, 2012).

2.1.3- Atlas Cerebrales

Existen diferentes maneras de parcelar las regiones cerebrales. En el contexto de la Resonancia Magnética, se utilizan atlas para etiquetar y ubicar las regiones cerebrales. El uso de uno u otro depende de los objetivos del estudio que se realice. Para los propósitos de este estudio se utilizó el atlas AAL (Automated Anatomical Labeling of Activations) desarrollado por Tzourio-Mazoyer et al. (2002) que se creó como una estrategia de mejora de otros sistemas de etiquetado como el atlas cerebral de Talairach. El atlas AAL divide el cerebro en 90 Regiones de Interés (ROI's) mas 26 ROI's del cerebelo. (ver Tabla 1).

2.2-ADOLESCENCIA

Según la Organización Mundial de la Salud (WHO) la adolescencia es el periodo de crecimiento y desarrollo humano que se produce después de la niñez y antes de la edad adulta, entre los 10 y los 19 años de edad. Se trata de una de las etapas de transición más importantes en la vida del ser humano, que se caracteriza por un ritmo acelerado de crecimiento y de cambios, superado únicamente por el que experimentan los lactantes. Esta fase de crecimiento y desarrollo viene condicionada por diversos procesos biológicos. El comienzo de la pubertad marca el pasaje de la niñez a la adolescencia.

Es posible definir la pubertad como el tiempo en el cual las características físicas y sexuales de un niño o niña maduran y se presenta debido a cambios hormonales, mientras que la adolescencia es el período entre la pubertad y la edad adulta. Haciendo una generalización para los tiempos actuales y en nuestro contexto cultural, podemos, como edad de referencia, ubicar el periodo de la pubertad entre los 10 y los 12 años y la adolescencia, entre los 13 y 19 años. También debe tenerse en cuenta, que en las mujeres los cambios referidos suelen presentarse antes que en los hombres.

Actualmente, el período entre la infancia y la edad adulta está creciendo más y es distinta según los contextos. En muchos países, la pubertad se inicia antes de los 10

No	ROI	Lóbulo/Área	No.	ROI	Lóbulo/Área
1	Precentral_L	Frontal	42	Amygdala_R	Amígdala (S.Límbico)
2	Precentral_R	Frontal	43	Calcarine_L	Interhemisferica
3	Frontal_Sup_L	Frontal	44	Calcarine_R	Interhemisferica
4	Frontal_Sup_R	Frontal	45	Cuneus_L	Interhemisferica
5	Frontal_Sup_Orb_L	Frontal	46	Cuneus_R	Interhemisferica
6	Frontal_Sup_Orb_R	Frontal	47	Lingual_L	Interhemisferica
7	Frontal_Mid_L	Frontal	48	Lingual_R	Interhemisferica
8	Frontal_Mid_R	Frontal	49	Occipital_Sup_L	occipital
9	Frontal_Mid_Orb_L	Frontal	50	Occipital_Sup_R	occipital
10	Frontal_Mid_Orb_R	Frontal	51	Occipital_Mid_L	occipital
11	Frontal_Inf_Oper_L	Frontal	52	Occipital_Mid_R	occipital
12	Frontal_Inf_Oper_R	Frontal	53	Occipital_Inf_L	occipital
13	Frontal_Inf_Tri_L	Frontal	54	Occipital_Inf_R	occipital
14	Frontal_Inf_Tri_R	Frontal	55	Fusiform_L	Temporal
15	Frontal_Inf_Orb_L	Frontal	56	Fusiform_R	Temporal
16	Frontal_Inf_Orb_R	Frontal	57	Postcentral_L	Parietal
17	Rolandic_Oper_L	Frontal	58	Postcentral_R	Parietal
18	Rolandic_Oper_R	Frontal	59	Parietal_Sup_L	Parietal
19	Supp_Motor_Area_L	Frontal	60	Parietal_Sup_R	Parietal
20	Supp_Motor_Area_R	Frontal	61	Parietal_Inf_L	Parietal
21	Olfactory_L	Frontal	62	Parietal_Inf_R	Parietal
22	Olfactory_R	Frontal	63	SupraMarginal_L	Parietal
23	Frontal_Sup_Medial_L	Frontal	64	SupraMarginal_R	Parietal
24	Frontal_Sup_Medial_R	Frontal	65	Angular_L	Parietal
25	Frontal_Med_Orb_L	Frontal	66	Angular_R	Parietal
26	Frontal_Med_Orb_R	Frontal	67	Precuneus_L	Parietal
27	Rectus_L	Frontal	68	Precuneus_R	Parietal
28	Rectus_R	Frontal	69	Paracentral_Lobule_L	Frontal
29	Insula_L	Sub-Lobar	70	Paracentral_Lobule_R	Frontal
30	Insula_R	Sub-Lobar	71	Caudate_L	ganglios basales
31	Cingulum_Ant_L	Cíngulo (S. Límbico)	72	Caudate_R	ganglios basales
32	Cingulum_Ant_R	Cíngulo (S. Límbico)	73	Putamen_L	ganglios basales
33	Cingulum_Mid_L	Cíngulo (S. Límbico)	74	Putamen_R	ganglios basales
34	Cingulum_Mid_R	Cíngulo (S. Límbico)	75	Pallidum_L	ganglios basales
35	Cingulum_Post_L	Cíngulo (S. Límbico)	76	Pallidum_R	ganglios basales
36	Cingulum_Post_R	Cíngulo (S. Límbico)	77	Thalamus_L	Tálamo
37	Hippocampus_L	Temporal	78	Thalamus_R	Tálamo
38	Hippocampus_R	Temporal	79	Heschl_L	Temporal
39	ParaHippocampal_L	Temporal	80	Heschl_R	Temporal
40	ParaHippocampal_R	Temporal	81	Temporal_Sup_L	Temporal
41	Amygdala_L	Amígdala (S. Límbico)	82	Temporal_Sup_R	Temporal

No	ROI	Lóbulo/Área	No	ROI	Lóbulo/Área
83	Temporal_Pole_Sup_L	Temporal	100	Cerebelum_6_R	Cerebelo
84	Temporal_Pole_Sup_R	Temporal	101	Cerebelum_7b_L	Cerebelo
85	Temporal_Mid_L	Temporal	102	Cerebelum_7b_R	Cerebelo
86	Temporal_Mid_R	Temporal	103	Cerebelum_8_L	Cerebelo
87	Temporal_Pole_Mid_L	Temporal	104	Cerebelum_8_R	Cerebelo
88	Temporal_Pole_Mid_R	Temporal	105	Cerebelum_9_L	Cerebelo
89	Temporal_Inf_L	Temporal	106	Cerebelum_9_R	Cerebelo
90	Temporal_Inf_R	Temporal	107	Cerebelum_10_L	Cerebelo
91	Cerebelum_Crus1_L	Cerebelo	108	Cerebelum_10_R	Cerebelo
92	Cerebelum_Crus1_R	Cerebelo	109	Vermis_1_2	Vermis
93	Cerebelum_Crus2_L	Cerebelo	110	Vermis_3	Vermis
94	Cerebelum_Crus2_R	Cerebelo	111	Vermis_4_5	Vermis
95	Cerebelum_3_L	Cerebelo	112	Vermis_6	Vermis
96	Cerebelum_3_R	Cerebelo	113	Vermis_7	Vermis
97	Cerebelum_4_5_L	Cerebelo	114	Vermis_8	Vermis
98	Cerebelum_4_5_R	Cerebelo	115	Vermis_9	Vermis
99	Cerebelum_6_L	Cerebelo	116	Vermis_10	Vermis

Tabla 1. Regiones de interés definidas por el Atlas AAL. Se presenta la nomenclatura tal como la establece el atlas y las áreas cerebrales a las que corresponden cada una, con el fin de dar una referencia al hablar posteriormente de regiones frontales, temporales, parietales, etc.

años y al mismo tiempo, las transiciones sociales clave a la edad adulta, tales como la formación de la familia y el empleo, se posponen hasta mucho después de la madurez biológica. La edad, por lo tanto, es una manera conveniente de definir la adolescencia. En realidad, el periodo de la adolescencia se ve determinado por factores económicos, demográficos, culturales y medioambientales, entre otros. (WHO, 2014).

2.2.1- Aspectos Biológicos

La pubertad se inicia por una secuencia de cambios madurativos regulados por factores neuroendocrinos y hormonales, que actúan bajo control genético e influjo ambiental (luz, nutrición, altura, nivel socioeconómico, disruptores endocrinos) La aparición del botón mamario es el primer signo puberal de las niñas, mientras que los niños comienzan con aumento del tamaño testicular, ambos consecuencia de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales. La aceleración del crecimiento se produce al

principio de la pubertad de las niñas y en el período intermedio en los niños. Por el contrario, la menstruación y la espermatogénesis son fenómenos tardíos, que se observan hacia el final del desarrollo puberal. En el hipotálamo las neuronas de GnRH liberan hormona estimulante de las gonadotropinas (GnRH) a la circulación portal hipofisaria, donde estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas adenohipofisarias a la circulación periférica. Ambas gonadotropinas (LH: hormona luteinizante y FSH: hormona folículo estimulante) inducen la síntesis de estradiol por el ovario, que a su vez favorece el crecimiento del pecho y la maduración del sistema reproductivo femenino. En los hombres, la LH provoca la síntesis de testosterona por las células testiculares de Leydig, mientras que la FSH induce la maduración de los túbulos seminíferos. En ambos sexos los andrógenos estimulan el crecimiento de vello púbico y axilar, la maduración de las glándulas sudoríparas apocrinas (responsables del sudor adulto) y los cambios cutáneos relacionados con el acné. (Lee & Houk, 2007) Los esteroides sexuales impulsan el gran crecimiento somático, característico de este período, en parte directamente y en parte indirectamente, aumentando la secreción de hormona de crecimiento. El estradiol es la principal hormona responsable de la maduración ósea en ambos sexos. (Lee & Houk, 2007; Castro et al., 2007)

2.2.2- Aspectos Cognitivos

Durante la pubertad y adolescencia ocurre la transición entre dos etapas del desarrollo cognitivo descritas por Piaget . Piaget (1976) describió cuatro etapas o estadios del desarrollo cognitivo, la primera de ellas es la *sensoriomotora* que abarcaría aproximadamente desde el nacimiento hasta los dos años de edad y es el periodo en el que los niños aprenden a manipular objetos, aunque no pueden entender la permanencia de estos objetos si no están dentro del alcance de sus sentidos. En la segunda etapa, la *preoperacional* ya se ha comprendido la permanencia del objeto y los niños aprenden cómo interactuar con su ambiente de una manera más compleja mediante el uso de palabras y de imágenes mentales. Esta etapa iría de los 2 a los 7 años.

Nuevamente, establecer edades en cuanto al desarrollo en cualquiera de sus aspectos es complicado, debido a la multiplicidad de factores que determinan el ritmo de desarrollo de una persona. Sin embargo, para nuestro contexto cultural podemos hablar de edades de referencia para poder ubicar los periodos de tiempo aproximados en los que se supone ocurren ciertos procesos de desarrollo. Es en realidad más importante, entender la secuencia de las etapas y no tanto esperar que en realidad cada una se presente en las edades de referencia enunciadas. Para el presente estudio, es más importante profundizar en la tercera y cuarta etapas descritas por Piaget, ya que en las edades de los participantes que componen nuestra muestra, se estarían presentando estos estadios de desarrollo cognitivo.

La tercera etapa, fue denominada por Piaget de *Operaciones Concretas*, y abarcaría de los 7 a los 12 años. En ella, el niño puede simbolizar operaciones (es decir, puede realizar una imagen mental concreta) sin tenerlo que hacer físicamente. El niño ha desarrollado imágenes realistas internas del mundo que le rodea, de modo que a los 7-8 años de edad un modo concreto de representación visual se ha convertido en la forma predominante de pensar y recordar la experiencia, junto a representaciones kinestésicas y auditivas. En este momento aprende a clasificar y relacionar, y medir distancias y cantidades, por lo tanto realiza un pensamiento constructivo. El contacto con el medio ambiente se mantiene durante esas operaciones mentales, ya que mediante una inversión es posible volver a la forma percibida (un niño va a construir y derribar las construcciones del Lego, por ejemplo). Las operaciones concretas son la base sobre la cual se pueden construir operaciones intelectuales más abstractas. Los niños pequeños y aquellos limitados a las operaciones concretas tienden a centrar la atención en sólo uno de los aspectos más destacados de un objeto, situación o problema a la vez, excluyendo otros aspectos potencialmente relevantes. Piaget le llamó a esta tendencia "centración". (Piaget, 1976)

Sin embargo, con el tiempo, el mundo del niño se amplía aún más, hasta que incluye información que no es fácil de representar mediante imágenes. Por ejemplo, los conceptos de "libertad" o "equidad". Cuando esto sucede, el niño se vuelve más propenso a utilizar la representación simbólica, incluyendo el habla interna, usando

palabras como símbolos formalizados que "representan" conceptos. Este es el comienzo de una subetapa conceptual auditiva de desarrollo. En este punto las decisiones propias de los niños y las intenciones pueden ser expresadas como un diálogo interno, mientras que antes eran intenciones "sentidas". Este es el comienzo de la capacidad conceptual cognitiva, en la que la educación y el medio en el que se desenvuelve el niño tienen una gran relevancia. (Berger, 2007)

La cuarta etapa, se ubicaría alrededor de los 12 años (dado un suficiente coeficiente intelectual, educación y estímulos) hasta la edad adulta, es el de las *Operaciones Formales* o también se le ha denominado etapa del pensamiento *Hipotético-deductivo*. Esta es una forma más objetiva de percibir el mundo con capacidad para concentrarse simultáneamente en varios aspectos de un problema; se trata del "descentramiento". Incluso los adultos, antes de alcanzar la capacidad completa de las operaciones formales, o si –como también puede ocurrir– ésta no se desarrolla completamente, continúan con un punto de vista centrado e intolerante que no considera alternativas. El adulto "centrado" tiene visión de túnel en lo que respecta al mundo de las ideas; sin embargo, la persona descentrada está dispuesta a considerar nuevas ideas desde todas las direcciones. El pensamiento *Hipotético-Deductivo* es el que se empieza a desarrollar en la etapa de la pubertad y predomina en la adolescencia, y es entonces que el adolescente razona en términos de *qué pasaría si*. El adolescente por tanto, puede imaginar cómo serían las cosas, y cómo deberían ser, implicando en su razonamiento una amplia gama de factores, y no solo en términos de una causa un efecto, como en la etapa de las operaciones concretas. En el curso de la adolescencia se desarrolla el razonamiento deductivo, en el que se comienza con una idea o premisa y se utilizan pasos lógicos para extraer conclusiones. Por ello, en esta etapa, el adolescente es capaz de aprender y manipular conocimientos abstractos, como en el álgebra, la filosofía y la literatura. (Aberastury & Knobel, 1984)

Piaget describió profundamente el desarrollo cognitivo durante la infancia y la adolescencia y con ello hizo una gran aportación al estudio de la cognición, pero existen otros fenómenos que es importante tomar en cuenta sobre todo al hablar sobre procesos cognitivos en la adolescencia, y que fueron poco estudiados por Piaget. Otros

investigadores han abordado otros fenómenos relativos a la etapa de adolescencia, como el *pensamiento intuitivo y emocional*. (Berger, 2007)

Desde este enfoque se plantea la cuestión de que el adolescente, teniendo la posibilidad de utilizar el pensamiento hipotético-deductivo, en realidad no lo utiliza en todo momento, sobre todo ante problemas de índole práctica. Según Keating (2004) el razonamiento avanzado es compensado por el poder creciente del pensamiento intuitivo, lo que conduce a un “modelo de doble procesamiento” en el pensamiento adolescente. Lo que se propone es que el razonamiento y los procesos emocionales (más vinculados con el pensamiento intuitivo) ocupan áreas y redes cerebrales de procesamiento distintas. Los pensamientos y las emociones podrían crecer y desarrollarse de forma independiente, con redes cerebrales que alcanzan conclusiones y generalizaciones que están en conflicto con las alcanzadas a través de otras redes. De ahí que las personas pueden tener reacciones inmediatas ante un estímulo y posteriormente plantearse si su reacción ha sido la adecuada. A este tipo de discrepancias se atribuye algunas de las conductas conflictivas que se asocian a la etapa de la adolescencia (Epstein, 1994; Macrae & Bondenhausen, 2000). Por lo tanto, los pensamientos a lo largo de cada trayecto pueden coexistir o estar en conflicto y ambos trayectos en cuanto al desarrollo cerebral, probablemente avancen durante la adolescencia (Reyna, 2004).

De modo, que, según esta propuesta, los seres humanos tienen dos modos de procesamiento de la información, paralelos y que interactúan entre sí, ambos modos progresan durante la adolescencia. El primero de ellos, inicia con una idea previa o una suposición, más que con una premisa lógica o un método objetivo, éste sería el *pensamiento intuitivo*. Los pensamientos surgen de memorias y sentimientos. La cognición intuitiva es rápida, poderosa y generalmente se percibe como “correcta”. El segundo modo es el descrito por Piaget, y se le ha llamado *pensamiento analítico*, porque incluye el análisis racional de muchos factores cuyas interacciones deben ser calculadas por separado. El pensamiento analítico requiere de un determinado nivel de madurez intelectual, capacidad cerebral, motivación y práctica.

El hecho de que de alguna manera, se dé prioridad a uno u otro tipo de pensamiento (intuitivo o analítico) quizá pueda obedecer al principio de *economía cognitiva*. Se han realizado experimentos en los que a adolescentes se les han planteado problemas que son capaces de resolver, y a los que sin embargo, suelen dar una respuesta errónea, que al parecer estaría fundamentada en la utilización del pensamiento intuitivo. Según Klaczynski (2000) a medida que los adolescentes van haciéndose mayores, son más flexibles y están más orientados hacia la economía cognitiva.

La economía cognitiva es el uso más eficiente y eficaz de los recursos mentales. A medida que avanza la base de conocimiento, el procesamiento se va agilizando y tanto el análisis como la intuición se vuelven más forzados, así que los adolescentes usan su mente con más economía. Por ejemplo, es eficiente utilizar el pensamiento analítico en las clases de ciencias, y utilizar el pensamiento emocional e intuitivo en la vida personal. Esto es importante, pues en otra esfera del desarrollo (psicosocial) las opiniones de las otras personas son fundamentales y el manejo de las emociones requiere respuestas rápidas: miradas, expresiones, señales de agrado o desagrado.

2.2.3- Aspectos Psicosociales

Desde el punto de vista fenomenológico, la psique del adolescente se halla en un proceso de consolidación en el que ha de producirse la integración psíquica del cuerpo sexuado púber y la progresiva emancipación de las figuras parentales. Las metas que conseguir durante la adolescencia son: adaptarse a los cambios corporales, afrontar el desarrollo sexual y los impulsos psicosexuales, establecer y confirmar el sentido de identidad, sintetizar la personalidad, independizarse y emanciparse de la familia, y adquirir un sistema de valores respetuoso con los derechos propios y ajenos. Como se ha visto, el adolescente desarrolla progresivamente la capacidad de razonar en abstracto. Para el adolescente razonar es una necesidad vital, y si no puede satisfacerla hablando con adultos, la saciará dedicándose a múltiples actividades, que probablemente abandonará en cuanto haya ejercitado su razón. Para el adolescente, razonar se convierte en una especie de deporte, se trata de adquirir un dominio en la

actividad intelectual y al mismo tiempo de afirmar la propia personalidad, de ahí que el adolescente suele ser “necio” al defender sus proposiciones, aun cuando a veces él mismo sea consciente de la falacia de su argumentación. El adolescente juzga y discute, esto es una oportunidad de tomar conciencia de sí mismo, midiéndose con todo lo que le rodea, la mayoría de las veces no es el carácter dudoso de una aserción el motivo de las críticas que el adolescente lanza contra ella, sino la violencia de la autoridad que trata de imponérsela a su inteligencia. Un mecanismo de ultra compensación lleva al adolescente a negar o afirmar tanto o más categóricamente las cosas cuanto más acentuada sea su sensación de inferioridad frente a los adultos. (Marquillas, 2013)

La adolescencia es un periodo clave para la afirmación de uno mismo, para el descubrimiento reflexivo del yo y del mundo (el no yo); La personalidad se afirmará de forma negativa o positiva: en el primer caso, oponiéndose a otros, sobre todo padres y maestros, o mostrándose susceptible cuando siente que no se respeta su dignidad o no es comprendido; en el segundo caso, manifestando su singularidad cuando menos de forma superficial en la indumentaria y el cuidado del cuerpo, en el gesto y en el andar, en el modo de hablar, en las costumbres y la conducta. Los cambios físicos, intelectuales y sociales suscitan en el adolescente una crisis de identidad. Para resolverla, tiene que desarrollar tres vertientes de su nueva identidad: a) la sexual, (esta no debe confundirse con la masculinidad o feminidad, que se adquiere mucho antes y exige a la vez una buena concepción de su rol sexual y una cierta comprensión de su propia sexualidad); b) la vocacional, y c) la ideológica, basada en un sistema de creencias, valores e ideas. (Aberastury & Knobel, 1984)

En la búsqueda de la identidad, el adolescente recurre como comportamiento defensivo a la uniformidad (tendencia grupal), que le brinda seguridad y estima personal. Tiene lugar un proceso de sobre identificación masiva, en el que todos se identifican con cada uno, esto explica, al menos en parte, el proceso grupal en el que participa el adolescente. Sin embargo, en ocasiones puede producirse una “identificación negativa”, basada en el reconocimiento del adolescente con figuras negativas pero reales; para algunos adolescentes, es preferible ser alguien perverso o indeseable, a no ser nada.

Esto constituye uno de los riesgos más importantes durante la adolescencia, pues aunado a otros factores de vulnerabilidad como el medio social, la estructura familiar, factores genéticos, etc, el adolescente puede incurrir en conductas que atenten fuertemente contra su salud (anorexia, adicciones, autolesiones), o sobre el orden social (delincuencia, pandillerismo). (Coleman, 1994)

Para concluir, en el análisis de los aspectos biológicos, cognitivos y psicosociales que caracterizan a la adolescencia, se ha visto que éste es un periodo relevante en el desarrollo humano, que por ello también implica diversos riesgos y problemáticas para la persona y en la sociedad. Acerca de los procesos de desarrollo que se han tratado, es necesario tratar de comprender cómo algunos de ellos explican o pueden ser explicados a partir del funcionamiento cerebral.

2.3- PROCESOS DE DESARROLLO Y MADURACIÓN CEREBRAL

2.3.1- Maduración Estructural

En investigaciones realizadas sobre el desarrollo cerebral de la infancia a la adolescencia, se ha observado que la materia blanca parece seguir un desarrollo lineal, en ciertas regiones del cerebro, al parecer lo anterior no ocurre de la misma forma en cuanto a la densidad de la materia gris, en la que regiones específicas aparentemente siguen un patrón de desarrollo no lineal. Mientras el desarrollo de la materia blanca sigue un curso progresivo y constante, el desarrollo de la materia gris es en ciertas etapas progresivo y en otros momentos, regresivo. En algunos estudios se ha observado que los estilos de desarrollo, en cuanto a materia gris de ciertas regiones del cerebro, siguen más bien una forma de “U” invertida (Blakemore & Choudury, 2006). Por lo tanto, los principales cambios que se han observado son una reducción no lineal en la densidad de la materia gris en áreas frontales y un simultáneo aumento lineal en la materia blanca.

Por ejemplo, en áreas frontales, específicamente en la corteza frontal dorsal, existe evidencia de una fuerte aceleración de la pérdida de densidad de la materia gris entre la

infancia y la adolescencia (Giedd et al., 1999; Gogtay et al., 2004; Thompson et al., 2000)

En un estudio realizado por Giedd et al. (1999), realizado en una muestra de 145 participantes, varones y mujeres de edades entre 4 a 22 años, se observó que el volumen de la materia gris en el lóbulo frontal aumenta durante la pre-adolescencia, con un pico que ocurre alrededor de los 12 años para los hombres y 11 años para mujeres. A esto sigue una disminución durante los años posteriores. De igual forma, en el lóbulo parietal el volumen de materia gris aumentó durante la etapa de la pubertad con un pico alrededor de los 12 años para los hombres y 10 años para las mujeres, seguido por una disminución gradual. En los lóbulos temporales, el desarrollo en la materia gris también fue no lineal, pero el pico se alcanzó alrededor de los 17 años. En el lóbulo occipital, el desarrollo de la materia gris sí tenía un curso lineal.

En 2004, Gogtay et al. publicaron un artículo en el que se escaneó a 13 niños cada dos años durante 8 a 10 años. Los participantes tenían entre 4 a 21 años. En cuanto a la densidad de la materia gris, se encontró que las regiones del cerebro sensitiva y motora maduraron primero. Posteriormente, la maduración se dio de la parte posterior a la parte frontal de la corteza (corteza parietal a la corteza frontal). La pérdida de materia gris ocurrió después en la corteza temporal superior. Los autores propusieron que las áreas filogenéticamente más antiguas del cerebro maduran antes que las más nuevas.

En vez de un cambio lineal simple en la materia gris con la edad, los estudios sugieren un cambio en la densidad de la materia que más o menos coincide con el inicio de la pubertad. En la pubertad, el volumen de la materia gris en el lóbulo frontal alcanza un pico, seguido de una meseta después de la pubertad y luego una caída larga desde la adolescencia hasta principios de la edad adulta. Se proponen dos explicaciones para este patrón de desarrollo no lineal observado. La primera es que la mielinización axonal da como resultado un aumento de la materia blanca y una disminución simultánea en la materia gris. (Blakemore & Choudury, 2006) La segunda es que los cambios en la materia gris dan cuenta de la reorganización sináptica que se produce en el principio y después de la pubertad. Según Giedd et al. (1999) el aumento de la materia gris que es

evidente en el inicio de la pubertad puede reflejar una onda de proliferación de las sinapsis en este momento.

La disminución gradual de la densidad de la materia gris que ocurre después de la pubertad en ciertas regiones del cerebro se ha atribuido a la poda sináptica característica del periodo posterior a la pubertad. (Sowell et al., 2001; Gogtay et al., 2004). Esto quiere decir que el aumento de materia gris en la pubertad refleja un aumento repentino del número de sinapsis y que en algún momento, después de la pubertad, hay un proceso de refinamiento de tal manera que estas sinapsis de proceso se eliminan (Huttenlocher, 1979), lo que resulta en una disminución constante de la densidad de la materia gris.

Es notable que, en estudios en que la muestra abarca un amplio rango de edad, se observa que los cambios que pueden ser vistos como tendientes a alcanzar una madurez cerebral, pueden ir más allá del final de la adolescencia. En este sentido apuntan investigaciones como la de Sowell et al. (2001) quienes en una muestra de participantes de 7 a 30 años de edad, observaron que la pérdida de la materia gris en la corteza frontal se aceleró durante la edad adulta entre los 20 y 30 años. Además, un estudio realizado por el mismo grupo reclutó a 176 personas entre 7 y 87 años de edad, (Sowell et al., 2003) en sus resultados se observa una reducción de la densidad de la materia gris en la parte dorsal prefrontal, parietal y corteza temporal, la cual fue acompañada por un aumento de la materia blanca. El patrón de cambios en la materia gris no fue lineal durante el período de la adolescencia. Aunque la disminución de la materia gris fue más dramática de la infancia a la edad adulta, los datos revelaron que el volumen de la materia blanca siguió aumentando más allá de esta etapa, e incluso hasta la edad de 60. La disminución no lineal en la materia gris fue concomitante con un aumento lineal en la materia blanca.

Sobre la base de estos resultados y en el contexto de la resonancia magnética estructural, los estudios antes mencionados, sugirieron que la poda sináptica se produce hasta después de la pubertad. Las conexiones sinápticas en la corteza frontal generan una baja señal razón ruido debido a un exceso de sinapsis, que hace que el

rendimiento cognitivo sea menos eficiente. Por lo tanto, la repentina proliferación de las sinapsis que se produce en la pubertad resulta en una perturbación del rendimiento cognitivo. Sólo más tarde, después de la pubertad, es la poda de sinapsis excesivas la que dará lugar a la formación de redes eficientes, especializadas, lo que puede explicar la mejora de los adolescentes en algunas tareas cognitivas. (McGivern et al., 2002)

2.3.1.1- Poda sináptica

La poda sináptica se refiere a un proceso que ocurre durante el desarrollo cerebral, por el cual algunas neuronas y conexiones sinápticas se eliminan con el fin de aumentar la eficiencia de las redes neuronales.

Durante el desarrollo el volumen del cerebro infantil aumentará hasta por un factor de 5 en la edad adulta. Este crecimiento está dado por dos factores: el crecimiento de las conexiones sinápticas entre neuronas, y la mielinización de las fibras nerviosas. (Craik & Bialystok, 2006).

En el lapso de desarrollo humano que va desde la etapa embrionaria temprana hasta aproximadamente los 2 años de edad, nuevas neuronas y sinapsis se forman a un ritmo acelerado, a veces llegando a 40.000 nuevas sinapsis formadas por segundo (Kolb & Whishaw, 2003)

Al final de este proceso quedan las neuronas y sinapsis que son funcionalmente necesarias. De esta forma, las sinapsis adicionales se eliminan y aumenta la eficiencia de la red neuronal. Según Kolb & Whishaw (2003), todo esto ocurre hasta aproximadamente los 10 años de edad y así, casi el 50% de las sinapsis presentes a los 2 años de edad quedan eliminadas. Sin embargo, otros estudios señalan que la poda finaliza con la maduración sexual (Iglesias et al., 2005)

Ahora bien, el patrón y el cronograma de la poda varían dependiendo de la región del cerebro. Como la intención de esto es aumentar la eficiencia de la red neuronal, la poda sináptica no es aleatoria sino que las conexiones sinápticas que con frecuencia son

utilizadas y por lo tanto, se han fortalecido a través de inputs sensoriales y cognitivos, así como de salidas (outputs) motoras y cognitivas son conservadas (Zillmer & Spiers, 2001), mientras que las conexiones que sólo se han reforzado débilmente y ya no son funcionales o aquellas que son redundantes con conexiones “fuertes” son eliminadas (Gazzaniga et al., 2009). La poda, entonces, está influenciada por factores ambientales y se cree que en gran medida representa al aprendizaje (Craik & Bialystok, 2006)

Al nacer, las neuronas en las cortezas visuales y motoras tienen conexiones con el colículo superior, la médula espinal y la protuberancia. Las neuronas de la corteza se podan selectivamente, dejando las conexiones funcionalmente adecuadas que se realizan con los centros de procesamiento. Por lo tanto, las neuronas en la corteza visual podan las sinapsis con las neuronas en la médula espinal, y en la corteza motora cortan conexiones con el colículo superior. Esta variación se conoce como poda axonal a gran escala. Las neuronas envían ramas axonales largas a las zonas de destino apropiadas e inapropiadas, y las conexiones inadecuadas eventualmente son podadas. Este proceso ocurre principalmente entre el primer y segundo año de vida. (Vanderhaeghen & Cheng, 2010)

La poda que está asociada con el aprendizaje se conoce como poda a pequeña escala. Los axones extienden terminales cortas hacia las neuronas dentro de un área objetivo. Ciertas terminales se podan por la competencia. La selección de las terminales podadas sigue un principio de "usarlo o perderlo" que se ve en la plasticidad sináptica. Esto significa que las sinapsis que se utilizan con frecuencia tienen conexiones fuertes, mientras que las sinapsis que rara vez se utilizan son eliminadas (Vanderhaeghen & Cheng, 2010). Este proceso es el que ocurre principalmente durante la etapa de pubertad y adolescencia.

2.3.2- Maduración Funcional

Algunos estudios sobre la organización funcional cerebral a través del desarrollo han coincidido en que durante la infancia, la organización funcional se caracteriza por más

interacciones locales entre las regiones y que con la edad se desplaza a una arquitectura más distribuida que es posible apreciar en los adultos jóvenes. La maduración funcional es impulsada tanto por la segregación de las áreas funcionales cercanas, a través del debilitamiento de las conexiones de corto alcance, y la integración de las regiones distantes en redes funcionales, por el reforzamiento de las conexiones funcionales de largo alcance (Johnson, 2001; Fair et al, 2007; Fair et al, 2009; Supekar, 2009).

Dosenbach et al (2010) realizaron un estudio analizando 238 imágenes del cerebro por resonancia magnética de participantes varones y mujeres de edades entre 7 y 30 años de edad.. El objetivo era la construcción de un índice de maduración individual de la conectividad funcional. En el análisis de los datos se calculó una curva de maduración. Utilizando dos modelos de ajuste, (el primero utilizando la ecuación de Pearl-Reed y el segundo la de Von Bertalanffy²) se observó que el ajuste de ambos modelos sólo fue diferente para las edades más tempranas. Esto es, que con el primer modelo se parte de un índice de maduración de $\sim 0,3$ al nacer y en el segundo modelo se parte de un índice de 0. Sin embargo, para ambos modelos las tasas de maduración se igualan alrededor de los 7 años de edad. Posteriormente se observa una mayor aceleración durante la pubertad, seguida de una meseta asintótica en la adultez temprana, lo que parece biológicamente plausible.

Para establecer un índice de maduración, lo que se observó fue que las conexiones funcionales cuya fuerza aumentaba con la maduración fueron significativamente más largas en la distancia vectorial anatómica (longitud media de 80 mm) que la conexiones funcionales cuya fuerza disminuía con la edad (longitud media de 37 mm). También se observó que el fortalecimiento de las conexiones se daba mayormente entre regiones anatómicamente localizadas a lo largo de un eje antero-posterior (AP) en el plano horizontal (con un ángulo de inclinación medio de 37 grados). No se observaron diferencias obvias entre las conexiones funcionales intra e inter-hemisféricas. Otro aspecto de importancia para la predicción la madurez del cerebro, fue que el 68% de los

²Ecuación de Pearl-Reed: $a/(1 + b \cdot e^{-cx})$; ecuación de Von Bertalanffy: $a \cdot (1 - e^{-bx})$

pesos totales de conexión fueron asignados a las conexiones que se debilitaron, es decir, que para la construcción de un índice de maduración resulta más útil tomar en cuenta el debilitamiento de conexiones y no tanto el fortalecimiento de ellas.

Por tanto, según este estudio, la segregación funcional (el debilitamiento de las conexiones funcionales de corto alcance) es un mejor predictor global de madurez funcional individual del cerebro que la integración funcional (el fortalecimiento de las conexiones funcionales de largo alcance). Los autores consideraron más difícil explicar en qué medida estos cambios en la conectividad funcional pueden ser generados por eventos progresivos como la mielinización, la arborización terminal del axón, la formación de sinapsis o por eventos regresivos como la poda de axones colaterales, la eliminación de terminales ramificadas del axón o la poda sináptica. También es difícil saber en qué medida la experiencia contribuye a los cambios en la conectividad funcional. Una propuesta de los autores fue que la segregación funcional pudiera estar relacionada con eventos regresivos como la poda sináptica, mientras que la integración funcional estaría en relación cercana a la mielinización axonal. (Dosenbach et al., 2010)

Se identificaron áreas con mayor poder de predicción sobre la madurez de la conectividad funcional, las cuales fueron: la corteza anterior prefrontal derecha (coordenadas MNI 27, 49, 26) que es asociada con el control cognitivo y el razonamiento relacional de orden superior (Crone et al, 2006). Lo cual concuerda con estudios de desarrollo que han sugerido que el perfil de activación de la corteza prefrontal madura más tardíamente en la infancia y la adolescencia. (Velanova, 2009)

La segunda área identificada fue el precúneo (coordenadas MNI 8, -40, 50), un área que se ha encontrado que está altamente conectada estructural (Hagmann 2008) y funcionalmente (Tomasi, 2010), Los autores proponen que es lógico pensar que regiones altamente conectadas como el precúneo en el cerebro adulto puedan brindar mucha información sobre cómo se desarrolla la red cerebral.

2.4- CONECTIVIDAD FUNCIONAL

A través de la técnica de Resonancia Magnética (MR), es posible acercarse al conocimiento del funcionamiento cerebral, en humanos, *en vivo*. Es comprensible que en un primer momento, los estudios de resonancia hayan tratado de entender el funcionamiento cerebral a partir de la realización de una tarea diseñada para fines experimentales. Sin embargo, investigadores como Biswal y sus colaboradores (1997) observaron que mediante el análisis de la actividad cerebral de las personas en estado de reposo es posible obtener correlaciones entre series temporales de la señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) en regiones anatómicamente separadas en el cerebro, lo cual habla de que estas regiones se encuentran conectadas funcionalmente. Por tanto, cuando hablamos de conectividad funcional, hablamos de patrones de activación neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas, lo que refleja el nivel de comunicación funcional entre ellas. (Van den Heuvel & Hulshoff 2010)

A partir de las observaciones de Biswal, se empezaron a realizar estudios de Resonancia Magnética Funcional en estado de reposo (rsfMRI), y actualmente, uno de los objetivos centrales de la rsfMRI es poder mapear patrones de conectividad funcional entre regiones cerebrales, midiendo el nivel de dinámica y su relación con series temporales.

2.4.1- Conectividad estructural y conectividad funcional

Antes de continuar abordando el tema de la conectividad funcional, es preciso comprender en cuanto a los estudios sobre el cerebro, a qué se refiere la conectividad estructural en contraste con la conectividad funcional.

Conectividad estructural:

Se refiere a los vínculos físicos y/o anatómicos entre elementos neurales. Estas conexiones pueden estar en el rango de circuitos locales entre células hasta redes de largo alcance formadas de vías entre regiones. Estas conexiones son relativamente estáticas en escalas cortas de tiempo, (p. ej minutos o segundos) aunque pueden ser plásticas o dinámicas en escalas de tiempo mayores, como horas o días. Un ejemplo de

esta plasticidad es el remodelamiento de las conexiones estructurales que ocurren como resultado del aprendizaje y del desarrollo.

Conectividad Funcional:

Como ya se mencionó, la base para identificar la conectividad funcional entre regiones cerebrales es la coincidencia en cuanto a series temporales. Los datos pueden ser extraídos de registros realizados mediante Electroencefalografía (EEG), Magnetoencefalografía (MEG), Resonancia Magnética funcional (fMRI) u otras técnicas. Las desviaciones con independencia estadística se toman generalmente para indicar un acoplamiento dinámico entre regiones y se pueden medir, por ejemplo, mediante la estimación de la correlación o covarianza, la coherencia espectral, o mediante el bloqueo de fases entre pares de series temporales. A diferencia de la conectividad estructural, la conectividad funcional depende altamente de la coincidencia temporal, y puede ser no estacionaria estadísticamente. En muchos casos, su variación se da en el rango de las centésimas o milésimas de segundo. Esta variación puede estar modulada por las demandas de tareas externas, estimulación sensorial, o por estados internos del organismo.

Debido a que la conectividad funcional se expresa como relaciones estadísticas, la conectividad funcional no refleja necesariamente efectos causales entre elementos neurales, ni relaciones estructurales entre ellos. Lo que se observa es una dependencia estadística entre dos nodos, que por sí misma no permite la inferencia de interacciones causales entre ellos.

2.4.2- La señal BOLD en la fMRI

Los cambios en el estado metabólico del cerebro afectan la señal de Resonancia Magnética en forma relevante, a partir de esto es posible estudiar la activación cerebral.

El estado magnético de la hemoglobina (Hb) depende de su oxigenación. Los cambios en la concentración de oxígeno de la hemoglobina generan pequeños cambios en la señal de MR local.

La desoxihemoglobina es paramagnética y tiende a reducir la señal local de MR porque crea microscópicos campos de gradiente dentro y alrededor de los vasos sanguíneos. Cuando la actividad neuronal se incrementa, el Flujo Sanguíneo Cerebral (CBF) local aumenta mucho más que la Tasa Metabólica Cerebral de Oxígeno (CMRO₂), como resultado, la Fracción de Extracción Local de Oxígeno (E) disminuye con la activación.

Últimamente se ha cuestionado mucho si la señal BOLD en estado de reposo proviene de una función de la respuesta hemodinámica, o si su origen está en procesos fisiológicos como las oscilaciones respiratorias y cardíacas (Birn et. al., 2006; Birn et. al., 2008; Chiang et al., 2009). Sin embargo, un hecho que apoya el fenómeno de la señal BOLD como un reflejo de la actividad neuronal es el que en estado de reposo se observan patrones de coactivación entre regiones del cerebro que se ha demostrado que tienen tanto relación funcional como anatómica, con las regiones de la red motora, visual y auditiva (Van den Heuvel et al., 2008). De esto se desprende que aquellas regiones que constantemente actúan juntas configuran una red funcional en el estado de reposo, mostrando una intensa correlación entre las regiones cerebrales que la conforman, misma que puede verse porque existe en ellas un alto nivel de actividad neuronal espontánea continuada en estas regiones, aunque anatómicamente se encuentran separadas.

2.4.3- Análisis de Datos de Resonancia Magnética Funcional en estado de reposo.

Para determinar la existencia y el grado de conectividad funcional entre regiones del cerebro, existen métodos que es posible clasificar en dos grandes grupos: los métodos dependientes de un modelo y los métodos sin modelo.

El método más representativo dependiente de un modelo, es el método de semilla. Para este tipo de análisis se requiere seleccionar una región de interés a la que denominamos “semilla”. Esta semilla será correlacionada con las series temporales de otras regiones cerebrales para crear un mapa de conectividad asociado a esta región. La semilla se establece previamente, sea mediante un experimento de fMRI dependiente de tarea o a través del análisis de la literatura que indique la relevancia de esa región para el tema que se está estudiando. En este caso, el mapa de conectividad resultante solo será con referencia a la región semilla y no es el método más conveniente en el caso de que lo que se desee estudiar sean patrones de conectividad funcionales en todo el cerebro.

De ser este el caso, es más conveniente la utilización de métodos sin modelo, pues permiten examinar patrones generales de conectividad entre distintas regiones cerebrales (Van den Heuvel & Hulshoff, 2010) Algunos de los métodos sin modelo que se utilizan en fMRI en estado de reposo, son:

- PCA – Análisis de Componentes Principales
- ICA- Análisis de Componentes Independientes
- Análisis de agrupamiento jerárquico (laplaciano y de particionamiento normalizado)

Entre los métodos sin modelo, el ICA es frecuentemente utilizado. En el ICA lo que se busca es la existencia de orígenes espaciales de señales en estado de reposo que tengan la máxima independencia entre sí. (Van den Heuvel & Hulshoff, 2010)

Otro método es el agrupamiento, mediante éste es posible establecer subgrupos de datos con un alto nivel de semejanza y grupos de datos en diferentes subconjuntos que muestran un bajo nivel de semejanza. El objetivo principal del agrupamiento es el de maximizar el nivel de semejanza entre datos puntuales.

Un aspecto notable y que da sustento tanto a los métodos de análisis dependientes de modelo como a los métodos sin modelo son las coincidencias encontradas utilizando

cualquiera de ellos. De esta forma, las mismas redes en estado de reposo han sido encontradas y descritas utilizando diferentes métodos.(Beckman et. al., 2005; Birn et. al., 2008)

2.4.4- Redes en estado de Reposo

Diversos estudios (Beckman et al., 2005; Fox & Raichle, 2007; Fox et al, 2005) han descrito que, en estado de reposo puede observarse un alto nivel de conectividad funcional continuada entre regiones cerebrales que anatómicamente se encuentran separadas, formando redes que se denominan *redes en estado de reposo*. Consistentemente, se han reportado ocho redes, que son:

- Red motora primaria
- Red visual primaria
- Red visual extra estriada
- Red frontoparietal izquierda
- Red frontoparietal derecha
- Red de modo por defecto
- Red Temporal-Insular
- Red frontal

Es notable que además de que se han utilizado distintos métodos de análisis, también se han utilizado distintos tipos de escáner y diferentes teslajes, (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Fox & Raichle, 2007) no obstante lo cual, los estudios han sido consistentes al identificar las mismas redes, lo que confirma la formación de éstas.

Además, las redes descritas, muestran una tendencia a coincidir con redes funcionales que son conocidas, relacionando áreas cerebrales que participan en una misma

función, según lo que ya se conoce. Este es el caso de las redes motoras primarias, las redes visuales primarias y las redes frontoparietales que tienen un papel relevante en el proceso de atención. (Birn et al., 2008; Cordes et al., 2000; De Luca et al., 2006)

2.4.5- Organización de la Red Cerebral

Si entendemos al cerebro como una red formada por las interconexiones que la conforman, entonces, en el estudio de las funciones cerebrales, es necesario comprender la organización de esta red global. La teoría de grafos se ha propuesto como una herramienta conceptual para el estudio de la topología de redes complejas, que aporta información sobre la organización tanto global como local de las redes de conectividad funcional del cerebro (Bullmore & Sporns, 2009).

Algunas de las cuestiones principales sobre el funcionamiento cerebral que permite abordar el análisis de grafos son:

- La organización de las conexiones funcionales entre regiones
- El grado de eficiencia con que el cerebro puede integrar la información de distintos subsistemas
- Qué regiones juegan un papel relevante en cuanto a la eficiencia de la comunicación

Antes de abordar algunas de las propiedades de los grafos, es necesario tener en cuenta las siguientes definiciones:

- Grafo
- Nodo
- Conexión
- Vecindad

-Distancia

Grafo: Un grafo es una descripción abstracta de los elementos de un sistema. También es posible definirlo como el conjunto de nodos, (o elementos) y el conjunto de las conexiones entre ellos, que juntos conforman una red. Las conexiones entre los nodos pueden ser binarias o ponderadas (weighted). En un grafo binario, las conexiones entre los nodos solo se consideran presentes o ausentes. De esta forma, el estatus de la conexión entre un grafo i y un grafo j es $= 1$, si dicha conexión existe, mientras que el estatus es $= 0$, si no existe. En un grafo ponderado, las conexiones pueden tomar valores fraccionarios entre 0 y 1, dependiendo del peso o valor de conectividad.

Nodo: Un nodo es un elemento en una red. En el contexto de la teoría de grafos aplicada al análisis de la red cerebral, un nodo puede ser la representación de una neurona, un grupo de neuronas, una región cerebral, un voxel o un electrodo de registro, por ejemplo. Los nodos también pueden ser referidos como *vértices*.

Conexión: Un par de nodos están vinculados por una conexión. Las conexiones pueden ser directas o indirectas. Son directas si las conexiones son únicas (una sola conexión vincula dos nodos), y son indirectas si la conexión entre dos nodos está mediada por nodos intermedios y los vínculos entre cada uno de ellos. Las conexiones también pueden ser binarias o ponderadas. Son binarias si solo se toma en cuenta la existencia o no existencia de la conexión, y son ponderadas si se toma en cuenta el peso de cada conexión. Las conexiones pueden ser referidas como *vínculos* o *enlaces*. Es necesario notar que, en el contexto de la conectividad funcional, las conexiones no se refieren a enlaces estructurales (axonales p. ej), sino a vínculos funcionales entre dos nodos.

Vecindad, nodos vecinos: Se considera que existe vecindad entre el nodo i y el nodo j , si entre ellos existen conexiones directas o indirectas. Un vecindario de nodos, son todos los nodos que están conectados entre ellos.

Distancia: La distancia entre un par de nodos, se define como la longitud del camino mínimo ente ellos. Si no existe tal camino, la distancia es infinita. La longitud se refiere al número de pasos o nodos intermedios que conectan a un nodo con otro. Es

importante tener en cuenta que el concepto de *distancia* en la teoría de grafos es un concepto topológico que no se refiere a la separación espacial entre los nodos en unidades métricas o geográficas.

Desde el enfoque de la teoría de grafos, una red se define como un grafo $G = (V, E)$ Donde V es el conjunto de nodos correspondientes a las regiones cerebrales y E son las conexiones funcionales entre esas regiones cerebrales. Los nodos de la red cerebral pueden establecerse conforme a una plantilla predefinida, por ejemplo, las áreas de Brodmann o algún atlas, o bien voxeles o agrupamientos de voxeles de la red. El nivel de conectividad entre dos regiones (o dos nodos) se calcula correlacionando las series temporales de cada par de nodos o regiones cerebrales, creando así una matriz de correlación. La existencia de una conectividad funcional entre dos regiones se determina estableciendo un valor de corte umbral predefinido o mediante la aplicación de un método ponderado. Esto permite una representación gráfica de la red funcional cerebral y posibilita examinar su organización utilizando la teoría de grafos.

La teoría de grafos se aplica en general para el análisis de la organización de redes complejas, por ejemplo, redes de internet, rutas de transporte o sistemas biológicos. Su uso aplicado en el análisis de datos de neuroimagen es reciente y aún se están estudiando y diseñando medidas de organización de grafos.

Para el análisis de la organización de redes, se utilizan medidas o propiedades de los grafos, como:

- Coeficiente de agrupamiento
- Longitud de la trayectoria característica
- Trayectoria mínima o camino mínimo
- Grado del nodo
- Grado ponderado de conectividad del nodo (Weighted Degree)
- Distribución de grados

- Centralidad
- Modularidad

Coeficiente de agrupamiento:

Informa sobre el nivel de conexión local de un grafo. Se expresa como la razón entre el número de conexiones entre los nodos adyacentes directos de un nodo y el número máximo de posibles conexiones entre los nodos adyacentes a éste.

Longitud de la trayectoria característica:

Describe la cercanía promedio en la que el grado de un nodo de la red está en conexión con cada uno de los otros nodos. Lo que informa sobre el nivel de conectividad global de la red y la eficiencia con la que puede integrarse información de distintos sistemas.

Trayectoria mínima o camino mínimo

Es el número mínimo de pasos o nodos que conectan a un nodo con otro. Es de esta forma, el camino más directo, y puede referirse también como *distancia mínima*.

Grado de conectividad del nodo (Degree)

Esta medida informa sobre el número de conexiones que tiene un nodo y así es posible ubicar qué nodos tienen un gran número de conexiones, constituyéndose como núcleos *hub* en la red cerebral.

Grado ponderado de conectividad del nodo (Weighted Degree)

La variante ponderada del grado, se define como la suma de todos los pesos de los enlaces vecinos y a veces se denomina también como la *fuerza del nodo (strength)*, (Rubinov & Sporns, 2010) la diferencia entre grado de conectividad y grado ponderado de conectividad es que el primero contempla el cómputo de las conexiones en forma binaria, mientras que el grado ponderado se refiere a la suma de los pesos de estas conexiones. Su fórmula de cálculo sería:

$$k_i^w = \sum_{j \in N} W_{ij}$$

Donde

K_i^w Es el grado ponderado de conectividad del nodo i

W_{ij} es el peso de cada una de las conexiones entre los nodos i e j

Distribución de grados:

Los grados de todos los nodos de la red componen la distribución de grados de la red, lo que habla de si la red contiene nodos con grados similares, o si los grados de los nodos varían en un amplio rango. La distribución de grados es un importante marcador del desarrollo de la red y de su capacidad de recuperación.

Centralidad:

Al calcular la centralidad, es posible conocer cuántos de los caminos más cortos de la red pasan por un nodo específico. Un alto nivel de centralidad, indica que el nodo facilita las vías más cortas, por lo que tiene un papel relevante en la eficiencia global de la red.

Modularidad:

Indica el grado en el que se conectan grupos de nodos, formando subredes dentro de la red total.

El conjunto de los valores de grafos descritos, permite comprender la estructura de una red y sobre ello se puede identificar una organización o topología de la red. Algunas de estas topologías caracterizan a las redes como:

- Redes regulares
- Aleatorias

- De “mundo pequeño”
- De escala libre
- Modulares

Redes regulares:

Se caracterizan por tener un Coeficiente de Agrupamiento (C) alto y una longitud de trayectoria (L) alta. Lo que indica una longitud de trayectoria alta, es que se requiere de un gran número de pasos para ir de un nodo a otro, situado en el extremo opuesto del grafo.

Redes Aleatorias:

Un grafo con una organización aleatoria resulta de una distribución aleatoria de las conexiones de la red. Este es el caso opuesto a las redes regulares, ya que aquí tanto el coeficiente C, como la longitud de trayectoria L son bajas.

Redes de “mundo pequeño”

Son un tipo de redes que podrían considerarse intermedias entre regulares y aleatorias, ya que su coeficiente C es alto, mientras que su longitud de trayectoria L es baja. Lo que ocurre aquí es existe un nivel alto de agrupamiento local y una distancia media a recorrer corta en el conjunto de la red. Esta topología especial da como resultado una gran eficiencia local y global. Redes que ejemplifican esta topología son las redes de internet, redes de proteínas, y redes sociales.

Redes de escala libre:

En este tipo de redes, en promedio un nodo tiene pocas conexiones, aunque con excepción de algunos nodos que se encuentran intensamente conectados. Estos nodos con un amplio número de conexiones se les denomina nodos *hub*. Aquí, los nodos *hub* tienen un papel central en tanto mantienen en un valor mínimo la distancia global recorrida en la red. Esta gran relevancia de los nodos *hub* en las redes de escala libre las hace altamente vulnerables a ataques especializados dirigidos a nodos *hub*.

Redes modulares:

En las redes modulares existen subgrupos de nodos conectados principalmente con nodos adyacentes, formando comunidades, y hay pocas conexiones con otros nodos de la red. Por lo tanto, se caracterizan por el elevado nivel de modularidad de los nodos.

2.4.6- Análisis de grafos aplicado al estudio de la red funcional cerebral.

Para el modelado de redes en el contexto de la Resonancia Magnética funcional en estado de reposo, se ha estudiado su organización y se ha encontrado que, en el estado de reposo la conectividad funcional es altamente eficiente (Achard & Bullmore, 2007; Watts & Strogatz, 1998) Lo que estos estudios proponen es que una forma de comprender el patrón de organización de la red cerebral es mediante el modelo de “mundo pequeño”.

Las redes de mundo pequeño muestran un alto nivel de conexiones locales y una longitud de trayectoria baja entre los nodos de la red. El resultado de esta organización es un alto nivel de eficiencia local y al mismo tiempo, un alto nivel de eficiencia global.

Eficiencia

La eficiencia de una red es una medida de la capacidad con que se intercambia información entre los nodos de la red. La eficiencia puede calcularse a escala global o a escala local dentro de la red. En realidad, no hay dos tipos diferentes de análisis para las escalas global y local, sino que ambas medidas tienen un significado físico muy preciso, que es la eficiencia en el transporte de información.

Eficiencia Global

La eficiencia global es una de las medidas que permite captar la capacidad de la red para participar en interacciones globales que dan como resultado la integración de toda la red.

La eficiencia global se define como el promedio de la inversa de la matriz de distancia, o como el promedio de la inversa de todos los caminos mínimos.

Fórmula (Latora & Marchiori, 2001):

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n - 1},$$

Donde

E_i es la eficiencia del nodo i

N es el conjunto de todos los nodos en la red y n es el número de nodos

(i, j) es la conexión entre los nodos i e j

Una red completamente conectada tiene la máxima eficiencia global si todas las distancias son iguales a uno (es decir, que todos los pares de nodos están unidos por una conexión), mientras que una red completamente desconectada tiene un mínimo de eficiencia global dado que todas las distancias entre los nodos son infinitas (no hay conexiones entre ellas)

Una alta eficiencia indica que los pares de nodos, en promedio, tienen cortas distancias de comunicación y que se pueden comunicar información entre ellos en pocos pasos.

Tomando como referencia lo que ocurre en las vías de comunicación estructurales que son más cortas o que están compuestas de menos pasos generalmente éstas permiten la transmisión de señal con menos ruido, interferencia o atenuación. Así, si tenemos dos redes de igual tamaño y con igual densidad de conexiones, una mayor eficiencia probablemente refleja una mejor comunicación global en la red correspondiente.

Por tanto, una red con alta eficiencia coloca todos sus nodos a distancias cortas unos de otros, lo que les permite interactuar de forma más directa, esto promueve una alta integración funcional.

Eficiencia Local

La eficiencia local puede definirse como el promedio de eficiencia de los subgrafos locales. Esta medida desempeña un papel similar al del coeficiente de agrupamiento C . La eficiencia local, revela hasta qué punto el sistema es tolerante a fallos, dado que muestra el grado de eficiencia de la comunicación entre los nodos vecinos de i cuando i es removido

Fórmula (Latora & Marchiori, 2001):

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)},$$

Donde

$E_{loc,i}$ es la eficiencia local del nodo i

$d_{jh}(N_i)$ es la longitud del camino mínimo entre los nodos j y h , es decir solo las conexiones entre los nodos vecinos de i

2.5 INTELIGENCIA Y FUNCIONES EJECUTIVAS

La inteligencia comprende “la habilidad para razonar, planear, resolver problemas, pensar de manera abstracta, comprender ideas complejas, aprender rápidamente así como aprender de la experiencia” (Deary et al., 2010) En este estudio, se consideró que, siendo las Funciones Ejecutivas (FE) habilidades para regular el pensamiento y las acciones, tales como la planeación, el control conductual, la flexibilidad mental, la memoria de trabajo y la fluidez; las FE podrían ser el sustrato de un mayor Coeficiente de Inteligencia (CI) y que podría existir evidencia de esto desde la infancia. Sin embargo, es preciso aclarar que actualmente existe un debate sobre si las FE pueden explicar un mayor CI (Ardila et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012) Para la realización de este estudio se consideró que un mejor desempeño en cuanto a las FE podría estar

relacionado con un mayor grado de CI y por lo tanto, con la capacidad de adaptarse a los cambios de la vida diaria.

Siguiendo el modelo de unidad y diversidad (Miyake & Friedman, 2012) es posible considerar que las FE pueden ser englobadas en tres factores para su análisis, estos factores son:

- a) Ajuste Atencional: La capacidad de mantener la atención dirigida hacia una tarea
- b) Factor de Cambio Específico: Flexibilidad de cambio entre diferentes tareas o conjuntos mentales
- c) Factor de Actualización Específico: El proceso para adicionar o borrar rápidamente información de la memoria de trabajo

La literatura sobre desarrollo disponible, aborda la relación entre el CI y la conectividad de las redes fronto-parietales. Tomando en consideración que la conectividad funcional a lo largo del desarrollo mostraba una tendencia a reforzar las conexiones entre regiones frontales y parietales, se analizó la relación entre las redes frontoparietales y la ejecución en las pruebas de FE, dado que en el transcurso de desarrollo de la infancia a la adolescencia, existen una serie de cambios que permiten a la persona mejorar sus habilidades de regulación tanto de pensamiento como de acciones, es decir, hay una maduración de las FE.

2.5.1- Conectividad cerebral relacionada con la función cognitiva.

El estudio de la organización de la red cerebral ha llevado a buscar correlatos entre la eficiencia de la red (tanto local como global) y la función cognitiva. Es así, que, como ya se mencionó se ha propuesto que es posible encontrar una relación positiva entre la eficiencia de la red y el rendimiento intelectual, tomando como medida de éste, el CI.

Estudios que se inscriben en esta propuesta son los de Song et al., (2008) que se enfoca en el análisis de conexiones funcionales específicas y encuentra correlaciones entre algunas de ellas y el rendimiento intelectual. Van den Heuvel et al. (2009) muestran que redes organizadas de forma más eficiente corresponden a personas con un mayor CI. Debido a que estos estudios se realizaron mediante fMR en estado de reposo, se consideró que los patrones de conectividad funcional pueden ser un potente predictor de la función cognitiva. Utilizando una técnica distinta, el Electro Encefalograma (EEG) Micheloyannis et al., (2006) observaron que una longitud de trayectoria más corta guardaba relación con sujetos con un mayor nivel de estudios, comparados con sujetos con un nivel de estudios más bajo. Por otra parte, estudios estructurales han mostrado que el rendimiento intelectual se relaciona positivamente con la calidad de tractos de sustancia blanca entre regiones (Chiang et al., 2009). y con el nivel de organización global de los tractos de sustancia blanca entre distintas regiones cerebrales (Li et al., 2009) Todos estos datos apoyan la idea de la eficiencia de patrones estructurales y funcionales de conectividad en relación a la capacidad cognitiva.

2.5.2- Estudios sobre Inteligencia y Conectividad Funcional

La teoría de la integración Parieto-Frontal (P-FIT) (Jung & Haier, 2007), señala que una mayor inteligencia se asocia con una mejor y más rápida transferencia de información entre la corteza parietal y frontal. También señala que las diferencia individuales en redes distribuidas del cerebro, que incluyen la corteza primaria sensorial, corteza cingulada anterior y las zonas parietal y frontal, predicen diferencias individuales en la inteligencia.

Song et al. (2008) analizaron la conectividad funcional de la corteza prefrontal dorsolateral bilateral y reportaron que la conectividad funcional entre las regiones parietales y frontales está particularmente asociada con la inteligencia.

Al respecto, Van den Heuvel et al. (2009) utilizaron datos de fMRI en estado de reposo y realizaron análisis de grafos, sus hallazgos señalaron una fuerte asociación positiva entre la eficiencia global de las redes cerebrales y el desempeño intelectual. Los efectos más pronunciados se observaron en las regiones parietales y frontales en donde se encontró que la longitud de las rutas entre ambas regiones, era mayor en los sujetos con un menor CI.

Siguiendo la P-FIT, Langeslag et. al. (2013), consideraron que si bien existe evidencia de que las diferencias individuales entre niveles de inteligencia en adultos se relacionan con una fuerte interacción entre las regiones parietal y frontal del cerebro, era necesario esclarecer en qué momento del desarrollo emerge la relación entre estas regiones. Para ello realizaron un estudio utilizando los datos de Resonancia Magnética en estado de reposo de 115 niños (mujeres y hombres) entre 6 y 8 años. En términos generales, se encontró que desde ese rango de edad la conectividad entre estas regiones ya se encuentra fuertemente relacionada con la inteligencia.

En un estudio realizado por Li y Tian (2014) mediante fMRI en estado de reposo se encontró que en niños entre 8 a 11 años de edad, existen correlaciones positivas entre el CI y el giro angular derecho y el giro frontal inferior en la red fronto-parietal derecha, mientras que en adolescentes entre 12 a 16 años de edad, se encontró correlación significativa en la red fronto-parietal izquierda, misma que no era significativa en los niños.

Tomando en cuenta algunas consideraciones teóricas, los tres factores que engloban a las FE probablemente son sustentados por el solapamiento de distintos sistemas cerebrales (Miyake & Friedman, 2012):

- a) El ajuste atencional se relaciona principalmente con áreas de la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFDL) que se extiende hacia el área 10 de Brodmann a través de la corteza prefrontal dorsolateral media (Banich, 2009),

potencialmente se incluye también el cíngulo anterior y el opérculo frontal. (Wager et al., 2004)

- b) El factor de cambio específico, puede emplear regiones más posteriores de la misma CPFDL, así como regiones parietales (Wager et al., 2004) .
- c) El factor de actualización específico se ha sugerido que involucra conexiones fronto-estriatales y que requiere inputs de los núcleos basales (Mc.Nab F, & Klingberg T. 2008).

3. JUSTIFICACIÓN

La adolescencia se considera como el paso de la infancia hacia la adultez, y se caracteriza por ser un proceso crítico de maduración, particularmente reflejado en habilidades cognitivas, roles sociales y procesos de identidad.

Según el informe *La Salud de los adolescentes del mundo* de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2014), dos de las principales causas de mortalidad entre adolescentes de 10 a 19 años de edad son el suicidio y la violencia interpersonal, mismas que podrían estar relacionadas con algún trastorno de tipo psiquiátrico. Con respecto a la morbilidad en adolescentes a nivel mundial destacan los trastornos depresivos unipolares, trastorno de ansiedad y consumo de alcohol como los principales trastornos no somáticos que afectan la salud de los adolescentes en el mundo. Al indagar sobre la percepción de los adolescentes, los problemas de salud que ellos encontraron más amenazantes fueron los de salud mental, seguidos de las adicciones. Y, aunque lógicamente, existen diferencias entre las regiones del mundo, en general, el informe menciona que se observó una notable consistencia a través de las edades, sexos y regiones y entre los países de bajos y medianos ingresos y los países de altos ingresos, por lo que uno de los puntos de análisis que se señalan es que los patrones de mortalidad y morbilidad en la adolescencia pueden reflejar la transición de la infancia a la edad adulta y el impacto de los procesos de desarrollo que tienen lugar durante este período.

Dada la magnitud del proceso de maduración cerebral en este periodo, no es de sorprender que la mayoría de los trastornos psiquiátricos considerados trastornos del desarrollo, se vean expresados por primera vez en esta etapa (Di Martino, 2014) Por ello, caracterizar los procesos de maduración de las propiedades de conectividad funcional cerebral es de gran relevancia para entender el desarrollo normal, con implicaciones relevantes para la detección temprana de sus alteraciones, cuando los procesos de intervención son más eficientes. En este sentido, cabe preguntarse en primer lugar, si es posible confirmar en los participantes que conforman la muestra de este estudio las relaciones entre conectividad funcional y procesos de desarrollo cerebral y maduración que plantea la literatura revisada.

Al revisar la literatura sobre conectividad funcional y procesos de desarrollo se encontraron aspectos poco estudiados y que este trabajo pretende abordar. Una parte importante para este proyecto fue la conformación de una base de datos de imagen y neuropsicológicos de niños y adolescentes de una muestra transversal y una muestra longitudinal. Estos datos pueden ser aprovechados para investigaciones posteriores sobre aspectos específicos del desarrollo. Para este trabajo, fue relevante la caracterización de aspectos generales que pudieran aportar una base sobre la que sea posible seguir profundizando y encontrar estrategias para abordar las interrogantes que surgen de este análisis general.

Para satisfacer los objetivos específicos de esta investigación, se decidió realizar dos tipos de análisis: para el primer objetivo se analizó el efecto de la edad en la conectividad funcional de todo el cerebro en la muestra transversal. Para el segundo objetivo se realizó un análisis de correlación entre los puntajes de las pruebas neuropsicológica en cuanto a FE y la medida de conectividad funcional en las redes Frontoparietales bilaterales, para este análisis solo fue posible utilizar los datos del primer momento de la muestra longitudinal.

4. HIPÓTESIS

La edad de los participantes tendrá un efecto significativo en el Grado Ponderado de Conectividad (WD) en regiones cerebrales específicas.

Podrá observarse correlación positiva entre la magnitud de la conectividad funcional y las puntuaciones en las pruebas de funciones ejecutivas de los participantes en las redes relevantes para las funciones exploradas.

5. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente investigación son:

- a) Caracterizar la maduración de las propiedades de conectividad funcional cerebral durante la infancia/adolescencia (entre 6 y 19 años de edad), y
- b) Documentar cómo dichas propiedades se relacionan con funciones ejecutivas específicas

6- PARTICIPANTES, MATERIAL Y MÉTODOS

6.1- PARTICIPANTES

Los participantes en este estudio se retomaron de una base de datos de un trabajo previo de investigación (Moreno et al., 2015), algunos de estos participantes fueron recontactados y además se adquirieron datos de imagen de 11 voluntarios que no habían formado parte de esta base de datos.

6.1.1- Descripción de la Muestra

Los datos de setenta y siete niños y adolescentes de ambos sexos entre 6 a 19 años de edad, clínicamente sanos, de nivel socioeconómico medio y que se encontraban cursando estudios de nivel de escolaridad entre primer grado de primaria y nivel medio superior, se tomaron en cuenta para conformar dos muestras: una longitudinal y otra transversal. La muestra longitudinal se compone de la siguiente forma: Una base de datos de 66 participantes en edades entre 6 y 9 años, que habían sido reclutados para un estudio previo (Moreno et al., 2015), se retomó para conformar una muestra longitudinal. Se logró recontactar a 27 participantes, (20 mujeres, 7 hombres) en dos momentos: en el primer momento la media de edad fue de 8.61 +- 0.75 (niños) y en el segundo momento (5 años después) de 13.65 +- 0.86

Para conformar la muestra transversal se suman los datos de imagen de la muestra longitudinal de 27 participantes en los dos momentos, teniendo así, 54 datos de imagen, más 33 datos que solo tenían datos de un punto temporal (el primer momento) y 6 de participantes que solo tuvieron imágenes del segundo momento. Adicionalmente, se sumaron 11 datos de participantes que no estaban registrados en la base de datos con que se inició este estudio. En esta forma, se logró obtener una muestra transversal de 104 datos de imagen (66 mujeres, 38 hombres) con un promedio de edad de 10.64 +- 2.82 años. La composición de la muestra longitudinal y transversal se muestran con mayor detalle en la tabla 1.

De todos los participantes, se realizó adquisición de imágenes por fMR en estado de reposo, para hacer un comparativo de los cambios que ocurren en diferentes periodos de edad y desarrollo.

Edad (años)	Muestra transversal						
	Muestra longitudinal		Solo con 1 punto		Nuevos Contactos (NC)	No. de participantes por edad	% de participantes por edad
	1er momento	2do momento	1er momento	2do momento			
6	1		0			1	0,96
7	3		11			14	13,46
8	15		13			28	26,92
9	8		9		1	18	17,31
10					0	0	0,00
11				1	2	3	2,88
12		6		1	2	9	8,65
13		9		3	1	13	12,50
14		11		1	0	12	11,54
15		1			3	4	3,85
16		0			1	1	0,96
17		0			0	0	0,00
18		0			0	0	0,00
19		0			1	1	0,96
n=	27	27	33	6	11	104	100,00
Promedio y D.E	8.61 ± 0.75	13.65 ± 0.86	8.34 ± 0.77	13.03 ± 1.18	13.88 ± 2.78	10.64 ± 2.82	
Femenino	20	20	15	3	8	66	63,46
Masculino	7	7	18	3	3	38	36,54

Tabla 2. Participantes que componen las muestras longitudinal y transversal del estudio. La segunda y tercera columna muestran los datos de la muestra longitudinal, mientras que de la segunda a la séptima se describen los datos de la muestra transversal.

6.1.2- Selección de la muestra. Criterios de inclusión y exclusión

Para conformar la muestra del estudio previo que se ha referido, (Moreno et al., 2015), se hizo una invitación general en las escuelas primarias locales para participar en dicha investigación. Se explicó a los padres las características y criterios de inclusión y se sugirió a los padres que hablaran con sus hijos acerca de si querían participar en las entrevistas y sesiones de resonancia magnética. Para los interesados en participar, se les brindó información más detallada y una explicación cuidadosa de las metodologías experimentales. Se invitó a los padres a disipar sus dudas y una vez informados, se les solicitó su firma en una carta de consentimiento informado. Se llevaron a cabo entrevistas estructuradas y una exploración médica general para descartar a aquellos sujetos que no cumplieran con los criterios de inclusión. Para el segundo momento de

la muestra, los participantes fueron contactados telefónicamente o por correo electrónico. Se les explicó que se estaba realizando un estudio longitudinal y los procedimientos a seguir. Se obtuvo así la anuencia de los participantes y sus padres, quienes firmaron los formatos requeridos, y fueron nuevamente entrevistados para conocer información sobre el desarrollo de los participantes.

Los 11 voluntarios que no habían formado parte del primer estudio, fueron contactados por relación con los participantes de la muestra inicial o por invitación a través de eventos de divulgación científica. El procedimiento para la participación fue similar al de la muestra inicial, se contó con el consentimiento de los participantes y sus padres y solo en los casos de los mayores de edad, fueron ellos mismos quienes otorgaron su consentimiento.

Los criterios de inclusión fueron:

- Rango de edad de entre 6 y 19 años al momento de las evaluaciones.
- Encontrarse realizando estudios de nivel primaria, secundaria o inicio del bachillerato, grado escolar acorde a la edad de los participantes.
- Encontrarse en estado físico saludable.
- Gestación a término.
- Consentimiento informado por escrito con firma de los padres.

Criterios de exclusión:

- Presencia de déficits neurológicos.
- Antecedentes de problemas de neurodesarrollo.
- Problemas de aprendizaje o de lenguaje.
- Desempeño en test Guestáltico Visomotor Bender por debajo del nivel esperado de acuerdo a la edad, según la escala de maduración infantil.
- Haber repetido uno o varios años escolares.

-Contraindicaciones para el estudio de MR (presencia de prótesis o implantes metálicos, claustrofobia, etc.).

Criterio de eliminación:

-Presencia de artefactos en las imágenes de MR obtenidas.

6.1.3- Bioética y Consentimiento Informado

Los padres de cada niño respondieron la entrevista estructurada y clínica y leyeron y firmaron una carta de consentimiento informado de acuerdo con los métodos y cartas autorizadas en el proyecto titulado *Estudio de Imagen de Resonancia Magnética Cerebral para la creación de una Atlas Infantil*, para el primer momento de la muestra, y para el segundo momento y nuevos contactos, *Investigación de la Conectividad Funcional Cerebral en niños y adolescentes en edad escolar*. Ambos proyectos siguieron los principios expresados en la Declaración de Helsinki y fueron autorizados por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología

6.2- MATERIAL

Para la realización de este estudio, se realizó evaluación neuropsicológica y adquisición de imágenes cerebrales por MR utilizando los siguientes aparatos e instrumentos:

6.2.1- Aparatos

Los participantes fueron escaneados utilizando un equipo de MR de 3.0 Teslas G.E. Discovery MR750 (General Electric, Waukesha, WI) con una bobina de cabeza de 16 canales.

6.2.2- Instrumentos para la Evaluación Neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica se realizó con una batería de pruebas que incluyó:

- Test Gestáltico Visomotor de Bender (Bender, 2003)
- Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) (Matute et. al, 2007)
- Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE) (Flores et. al, 2012)
- Batería Neuropsicológica Breve (Neuropsi) (Ostrosky-Solís, 2003)
- Escala de Inteligencia de Weschler para Niños (WISC) (Wechsler, 1991)
- Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI) (Hathaway & McKinley, 1995)
- Escala Breve de Inteligencia (SHIPLEY-2) (Shiple, 2014)
- Escala autoaplicable para identificar el estadio de la pubertad

6.3 MÉTODOS

6.3.1 Procedimiento para la evaluación neuropsicológica y adquisición de imágenes:

Como ya se mencionó, el primer momento de la muestra está conformado con los datos de un estudio previo de investigación realizado en 2010. Los procedimientos para la evaluación neuropsicológica y adquisición de imágenes fueron similares a los que se describen aquí para el segundo momento de la muestra así como para los participantes de primer ingreso al estudio. Se invitó a los sujetos a participar en un estudio de investigación consistente en 2 sesiones: En la sesión 1, se aplicó la batería de pruebas psicológicas en donde se incluyó la prueba que evalúa específicamente funciones ejecutivas (BANFE). En la segunda sesión se realizó la adquisición de imágenes anatómicas y funcionales del cerebro por Resonancia Magnética Funcional en estado

de reposo. En la mayoría de los casos se logró que el tiempo que transcurriera entre ambas sesiones fuera entre una y dos semanas.

6.3.1.1- Evaluación Neuropsicológica

En la primera sesión se aplicó la batería de pruebas neuropsicológicas ya descrita en el apartado 6.2.2 Instrumentos para la Evaluación Neuropsicológica que evaluó lo siguiente:

Integridad de la función visomotora: Mediante el test Gestáltico Visomotor Bender (Bender, 2003) se evaluó la percepción visual y la habilidad motora manual lo que sirvió como indicador del desarrollo de la inteligencia infantil y para la detección de deficiencia mental. Este test se aplicó solo en el primer momento de la muestra, con el fin de determinar la aptitud de los niños para resolver las posteriores evaluaciones en forma adecuada.

Habilidades cognitivas: Habilidades perceptuales, escritura, habilidades metalingüísticas, habilidades espaciales, lenguaje, lectura, metalenguaje, atención, habilidades conceptuales.

Funciones ejecutivas: Fluidez cognitiva, Flexibilidad cognoscitiva, Planeación y organización, capacidad inhibitoria, metamemoria y memoria de trabajo.

Coefficiente de inteligencia (CI): Se obtuvieron los puntajes de CI con la escala Shipley-2 y Weschler. El coeficiente de inteligencia solo fue obtenido para el segundo momento de la muestra y nuevos contactos. No en todos los casos fue posible obtener ambos puntajes.

Inventario de personalidad: Para los adolescentes de 12 años y mayores se aplicó el test MMPI (Hathaway & McKinley, 1995) dirigido a identificar los principales problemas personales, sociales y conductuales, así como la psicopatología del adolescente. Este

test se aplicó con el objetivo de descartar de la muestra adolescentes con indicadores de psicopatología.

6.3.1.2- Adquisición de Imágenes

Durante la segunda sesión los participantes fueron escaneados utilizando un equipo de resonancia magnética perteneciente a la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM, Campus Juriquilla.

Durante la sesión de escaneo se adquirieron imágenes estructurales y funcionales en estado de reposo. Se instruyó a los sujetos a que permanecieran dentro del resonador, de manera relajada, con los ojos cerrados y dejando que sus pensamientos fluyeran libremente. Previo a la sesión de escaneo se explicó a los padres de los participantes de los procedimientos y objetivos de la investigación y ellos firmaron la carta de consentimiento informado, a excepción del caso de una participante mayor de edad, quien firmó ella misma el consentimiento informado.

La adquisición de imágenes incluyó:

- Imagen estructural: Una secuencia de alta resolución en 3D estructural con contraste tipo T1 y con secuencia de pulso SPGR (Spoiled Gradient Recalled Echo). Esta secuencia tuvo una duración de 5 minutos, con un tiempo de repetición (TR) de 8.1 ms y un tiempo de eco (TE) de 3.2 ms. Se utilizó un ángulo de inclinación de 12.0° para el pulso de radiofrecuencia y una ventana de 256 mm en una matriz de 256x256, dando una resolución espacial de 1x1x1 mm³ para las imágenes.
- Imagen funcional: Mientras los participantes permanecían en estado de reposo con los ojos cerrados, se realizó una secuencia de pulsos con contraste tipo T2* sensible al efecto BOLD. Se adquirieron imágenes eco-planares, con un tiempo de repetición (TR) de 2000 ms y un tiempo de eco (TE) de 40 ms. Para el primer

momento de la muestra se obtuvieron 150 volúmenes, y para el segundo momento de la muestra así como para los nuevos contactos se obtuvieron 200 o 300 volúmenes. En todos los casos la resolución espacial de las imágenes fue de $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$.

6.3.2- Análisis de Datos

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

6.3.2.1- Preprocesamiento

Un estudio realizado por Satterthwaite et al., 2013, señala que, en estudios de neurodesarrollo los participantes, a menor edad, suelen tener un promedio de movimiento mayor dentro del escáner. Además, Van Dijk et al., (2012); Power et al., (2012) y Satterthwaite et al., (2012) han observado que el artefacto que produce el movimiento, reduce la conectividad funcional entre regiones distantes anatómicamente, y la aumenta entre regiones contiguas, lo que puede dar lugar a una malinterpretación de los datos. Por lo tanto, se consideró importante limitar el efecto del movimiento, tanto en el preprocesamiento, como en los análisis posteriores.

Las imágenes de resonancia magnética con que se realizó el análisis fueron preprocesadas de la siguiente forma:

Para los volúmenes funcionales:

- Corrección de adquisición intercalada (*slice-timing correction*).
- Se realizó una corrección de movimiento por medio de la herramienta MCFLIRT (*Motion Correction FMRIB's Linear Image Registration Tool*).

- Se removieron los tejidos que no formaban parte del cerebro con la herramienta BET (*Brain Extraction Tool*).

Para el volumen estructural:

- Se realizó descarte de tejidos no cerebrales utilizando BET
- Se hizo una corrección de las variaciones de intensidad y segmentación del parénquima cerebral en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo utilizando FAST (*FMRIB'S Automated Segmentation Tool*)

Proceso de Corregistro y Normalización:

- Se realizó un corregistro lineal del volumen funcional al volumen estructural de mayor resolución con FLIRT (*FMRIB's Linear Image Registration Tool*)
- Posteriormente se realizó corregistro lineal y no lineal con una imagen estructural estándar del Instituto Neurológico de Montreal 152 (*Montreal Neurological Institute, MNI*). Esto se realizó mediante las herramientas FLIRT (*FMRIB's Linear Image Registration Tool*) y FNIRT (*FMRIB's Nonlinear Image Registration Tool*), respectivamente.

Estimación de movimiento relativo:

- Utilizando la rutina MCFLIRT se generó una matriz con la estimación derivada del movimiento para cada volumen temporal. Se consideran seis parámetros de movimiento: tres de traslación y tres de rotación. Éstos fueron simplificados a un solo vector mediante la raíz cuadrada promedio (RMS) para cada desplazamiento entre volúmenes subsiguientes para todo el cerebro. Se obtuvo el desplazamiento relativo RMS (Satterthwaite et al., 2013) que toma en cuenta el volumen previo en vez del volumen de referencia (que sería desplazamiento absoluto)

Extracción de artefactos potenciales mediante la regresión de variable confusorias:

- En vez 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. (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 total).
- Con el fin de controlar mejor el efecto del movimiento, los volúmenes con un RMS mayor a 0.25 mm también fueron incluidos como variables confusorias (Satterthwaite et al., 2013).
- Se efectuó un filtrado temporal de paso alto para remover fluctuaciones de frecuencias menores a .01 Hz y mayores a 0.08 en la señal. Esto sirve para limitar el efecto de ruido fisiológico, como la respiración (0.1-0.5 Hz) y el pulso cardíaco (0.6 -1.2 Hz) (Cordes et al., 2001) La extracción de frecuencias bajas (<0.01 Hz) sirve para eliminar la inestabilidades producidas por el escáner. (Smith et al., 1999)

No se realizó suavizado espacial para evitar la influencia de un hemisferio sobre otro en la línea media (Nielsen et al., 2013) y para evitar el solapamiento de información entre regiones que aunque sean contiguas mantienen propiedades anatómico-funcionales distintas.

6.3.2.2- Cálculo de medidas de grafos (Weighted Degree)

Para cada participante se calculó la señal promedio de las 116 regiones cerebrales y cerebelares (Tzourio-Mazoyer, 2002). Se calculó la correlación de Pearson de la señal temporal BOLD por cada par de regiones de cada uno de los participantes, después se

aplicó un umbral a partir de la matriz de correlaciones promedio de toda la muestra, basado en sus propiedades de red de “escala libre” (*scale free*). Las redes de escala libre, se caracterizan porque existe una relación exponencial entre la probabilidad de estar conectado al resto de nodos respecto del total de nodos de la red, esta distribución es común en redes naturales y redes sociales. (Barabási et al., 1999).

En el rango de 0.05 a 0.7, en intervalos de 0.05 se evaluó qué umbral tenía un mejor ajuste exponencial de “escala libre” (Langfelder & Horvath, 2008; Van den Heuvel et al., 2008). Se decidió establecer el umbral de 0.35, dado que mostró el mejor ajuste ($R^2 > 0.85$). Para el cálculo del Weighted Degree, las correlaciones por debajo de ese umbral se computaron como 0 en todas las matrices de conectividad por cada participante, con lo que solo el 17.2% de las conexiones sobrepasaron el umbral. Se utilizó la fórmula para el cálculo de Weighted Degree descrita en el apartado 2.4.5 Organización de la Red Cerebral.

Debido a 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 de las medidas de conectividad funcional (Gao et al., 2014) implementado en *R* con el paquete “lme4” (Bates, 2010). Además, en el modelo se incluyó el promedio de RMS por sujeto como covariable. La significancia de los efectos se calculó 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 predictoría del modelo.

Se utilizó el nivel de significancia de 0.05, aplicando una corrección para múltiples comparaciones basad en la tasa de descubrimiento de falsos positivos o FDR (Benjamini & Hochberg, 1995)

6.3.2.2 Análisis de correlación entre las FE y la CF en las redes frontoparietales

Para este análisis se tomaron en consideración solo 47 imágenes del primer momento de la muestra. Lo que se buscó fue establecer medidas de correlación entre la conectividad funcional y funciones ejecutivas destacadas.

Se consideraron los puntajes estándar (percentiles) obtenidos en las tareas que evalúan funciones ejecutivas de la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): Fluidez Gráfica, Flexibilidad Cognoscitiva y Planeación y Organización. Estos puntajes estándar se utilizaron para analizar la relación entre conectividad funcional y funciones ejecutivas.

Se realizó análisis de componentes independientes, (Análisis grupal con concatenación temporal de componentes independientes (*temporal-concatenation group independent component analysis, TC-GICA*)). El TC-GICA se basa en una concatenación temporal de todos los datos individuales de RMf (es decir, los obtenidos por cada participante), para realizar un análisis ICA a partir de este set de datos y así obtener componentes de conectividad funcional a nivel grupal.

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

El siguiente paso consistió en realizar análisis de regresión lineal para cada voxel que representa al cerebro, con el fin de identificar relaciones significativas entre la conectividad funcional del mapa espacial seleccionado y los puntajes de los participantes en los dominios de funciones ejecutivas de la ENI (Fluidez, Flexibilidad y Planeación). La edad y el sexo de los participantes se introdujeron como variables de confusión.

Los mapas seleccionados para realizar el análisis de regresión lineal fueron los de las redes frontoparietal derecha y frontoparietal izquierda.

Los análisis estadísticos y de regresión lineal que involucraron a los datos de RMf se llevaron a cabo para cada voxel que representa al cerebro, mediante el comando Randomise de FSL y tomando como nivel de significancia $p < 0.01$ sin corregir para múltiples comparaciones (método de threshold free cluster enhancement)

En los casos en que la conectividad funcional de las redes frontoparietal derecha y frontoparietal izquierda mostraron una relación lineal significativa con los puntajes de las FE, se obtuvieron las coordenadas de los valores máximos de conectividad mediante el comando *Cluster* (es decir, de las regiones cerebrales aisladas que mostraron los valores más altos de significancia)

7- RESULTADOS

7.1- WEIGHTED DEGREE.

A continuación se muestran los resultados obtenidos de Weighted Degree en relación a Edad y Sexo.

7.1.1- Efecto de la Edad

Se observó un efecto negativo significativo ($p < 0.05$) con corrección FDR en 56 regiones ubicadas en vermis cerebeloso, regiones occipitales, ganglios basales, cerebelo, regiones parietales y regiones frontales, así como las correspondientes al tálamo y al hipocampo. Puede observarse que el efecto del aumento de la edad es la disminución del Weighted Degree en todas las regiones enlistadas. (v. tabla 2 y figura 1)

	ROI	t_beta	pval_fdr
5	Frontal_Sup_Orb_L	-4,9507149	0,00014148
6	Frontal_Sup_Orb_R	-2,73376913	0,02021592
8	Frontal_Mid_R	-2,4180591	0,03668151
9	Frontal_Mid_Orb_L	-5,64652269	7,9162E-05
10	Frontal_Mid_Orb_R	-2,43486198	0,03668151
15	Frontal_Inf_Orb_L	-2,92925128	0,01394286
20	Supp_Motor_Area_R	-2,72069286	0,02021592
25	Frontal_Med_Orb_L	-3,09255408	0,01007333

27	Rectus_L	-4,46576675	0,00033887
28	Rectus_R	-2,96098708	0,01307264
31	Cingulum_Ant_L	-2,77489038	0,02021592
37	Hippocampus_L	-4,02113516	0,00098443
38	Hippocampus_R	-3,26475379	0,00674712
43	Calcarine_L	-2,79480065	0,01906207
44	Calcarine_R	-3,17303687	0,00774019
45	Cuneus_L	-3,63751332	0,0026374
46	Cuneus_R	-4,25762296	0,00051828
47	Lingual_L	-2,59583612	0,02676313
48	Lingual_R	-2,39893203	0,037853
49	Occipital_Sup_L	-3,72205066	0,0022517
50	Occipital_Sup_R	-4,36031409	0,0004801
52	Occipital_Mid_R	-4,45002201	0,00042022
54	Occipital_Inf_R	-2,43943301	0,03668151
56	Fusiform_R	-2,64711735	0,02404394
57	Postcentral_L	-3,0916577	0,01147874
58	Postcentral_R	-2,97697108	0,01730137
60	Parietal_Sup_R	-2,55139543	0,02999508
63	SupraMarginal_L	-4,27769481	0,00051828
68	Precuneus_R	-2,75595651	0,02021592
69	Paracentral_Lobule_L	-3,39495504	0,00510403
70	Paracentral_Lobule_R	-2,51736388	0,03108256
71	Caudate_L	-2,84993219	0,0168571
72	Caudate_R	-3,63088741	0,0026374
73	Putamen_L	-2,37053268	0,04000746
75	Pallidum_L	-3,19776539	0,0074142
77	Thalamus_L	-4,88358507	0,00014148
78	Thalamus_R	-4,34615793	0,00042022
79	Heschl_L	-2,87683747	0,02021592
92	Cerebelum_Crus1_R	-2,49714732	0,03219658
93	Cerebelum_Crus2_L	-2,91762659	0,01402151
95	Cerebelum_3_L	-3,12084092	0,01096113
100	Cerebelum_6_R	-4,21487049	0,00051828
101	Cerebelum_7b_L	-3,4662318	0,00445781
102	Cerebelum_7b_R	-4,54019568	0,00028585
103	Cerebelum_8_L	-3,78744735	0,0026374
104	Cerebelum_8_R	-3,94756261	0,00130688
105	Cerebelum_9_L	-3,65521086	0,0026374
106	Cerebelum_9_R	-2,7443373	0,02251214
107	Cerebelum_10_L	-2,6515473	0,02484553
108	Cerebelum_10_R	-3,58451945	0,0026374
110	Vermis_3	-2,28785436	0,04850021
112	Vermis_6	-3,41127731	0,0049204
113	Vermis_7	-4,90147459	0,00021545
114	Vermis_8	-3,62862038	0,0026374

115	Vermis_9	-2,50592372	0,03591675
116	Vermis_10	-5,05114651	0,00014148

Tabla 3. Regiones que mostraron un efecto negativo significativo ($p < 0.05$) con corrección fdr, al calcular el Weighted Degree de cada región del Atlas AAL en relación a la edad de los sujetos.

7.1.2 Efecto del Sexo

No se encontraron diferencias significativas entre los sexos al comparar el Weighted Degree de cada una de las 116 regiones del Atlas AAL

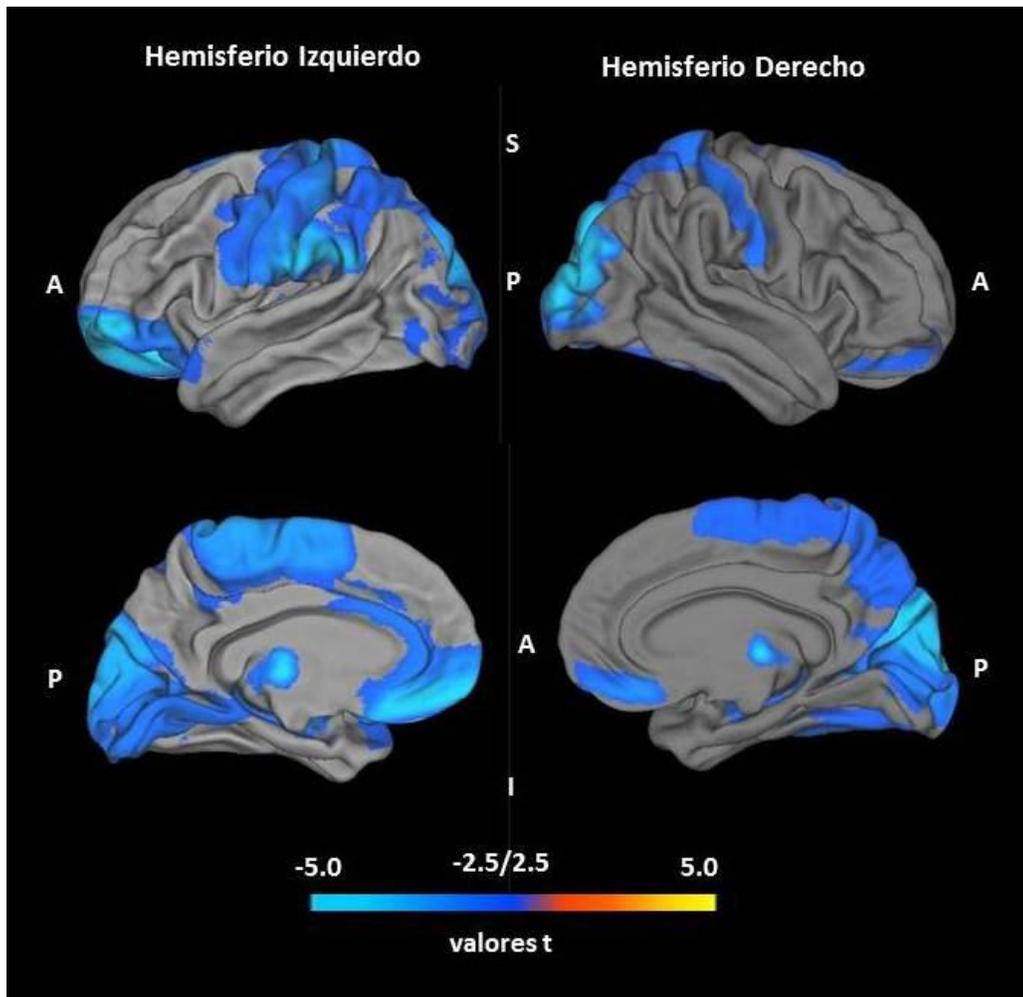


Figura 1. Gráfica de las regiones que mostraron un efecto significativo de la edad en relación al WD. Los tonos fríos representan efecto negativo y los tonos cálidos, efecto positivo. Como puede apreciarse, en

todos los casos significativos el efecto fue negativo, en mayor o menor grado.

7.2- CORRELACIÓN ENTRE LAS FE Y LA CF EN LAS REDES FRONTOPARIETALES

En las redes Fronto Parietal Derecha y Fronto Parietal Izquierda se encontraron relaciones lineales positivas significativas con los puntajes de número de categorías completadas de la prueba de Flexibilidad Cognoscitiva incluida en la ENI (adaptación de Wisconsin Card Sorting Test)

Se encontraron correlaciones positivas significativas entre la conectividad funcional de las redes Frontoparietal Derecha y Frontoparietal Izquierda y la puntuación de número de categorías completadas de la prueba de Flexibilidad Cognoscitiva ($p < 0.01$ sin corregir).

Para estos mismos puntajes, las coordenadas de los valores máximos de conectividad dentro de las redes que mostraron un mayor coeficiente de correlación se encontraron en el Giro Superior Frontal en la Red Frontoparietal Derecha, y en el Precúneo en la Red Frontoparietal Izquierda ($p < 0.05$ corregida). (v. Figura 2)

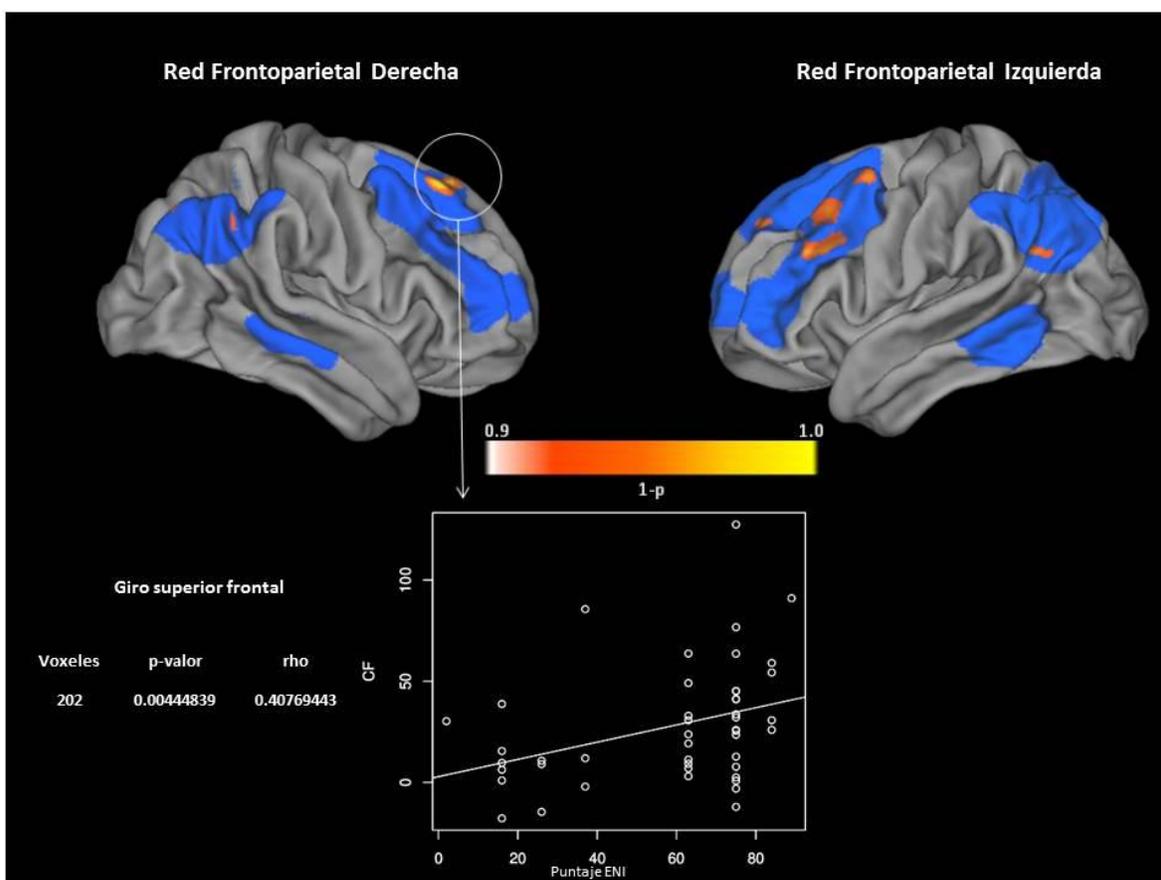


Figura 2. Correlaciones positivas (rojo-amarillo) de las redes frontoparietales (azul) con el puntaje número de categorías en el test de flexibilidad cognitiva ($p < 0.01$ sin corregir)

8- DISCUSIÓN

El análisis sobre el efecto de la edad, involucró las 116 regiones en que se divide el cerebro según el atlas AAL. Se ha decidido orientar la discusión en base a lo que puede observarse en cada lóbulo, que serían las grandes divisiones en que es posible agrupar distintas regiones cerebrales.

Lóbulo Frontal

Una de las subdivisiones del lóbulo frontal es la corteza prefrontal, que como se ha mencionado, junto con la corteza parietal, sufren cambios importantes en el periodo de la adolescencia. El estudio de Giedd et al. (1999) muestra una curva de volumen de crecimiento en la materia gris de la corteza frontal con un pico a los 12 y 11 años para hombres y mujeres respectivamente, que posteriormente, decae gradualmente con la edad. Funcionalmente, Dosenbach et al., (2010) encontraron en la corteza anterior prefrontal derecha la región con mayor poder de predicción en cuanto a un índice de maduración.

La región dorsolateral de la corteza prefrontal, se asocia a funciones cognitivas como la percepción, la memoria y la planeación motora, mientras que las regiones orbital y medial participan principalmente en el comportamiento social y emocional. Al lóbulo frontal se atribuyen las funciones de autorregulación y autoconciencia.

Los resultados muestran que en 14 regiones frontales de las 30 que se definen en AAL, el efecto de la edad fue la disminución del grado de conectividad del nodo, lo que remite a considerar que esta disminución está dada por un proceso de refinamiento de las conexiones estructurales, o funcionales de esta zona. En el estudio de Dosenbach et al., (2010) se vio que las conexiones funcionales entre pares de nodos que aumentaban su fuerza significativamente con la edad eran principalmente las que conectaban nodos anatómicamente distantes, sobre todo en el eje anteroposterior. En muchos casos, se trataba de conexiones entre regiones frontales y parietales. Esto apoya la teoría de la Integración Parieto-Frontal. El propósito del análisis realizado en este trabajo, no fue determinar la fuerza de las conexiones entre pares de nodos, sino distinguir cuáles son los cambios que pueden observarse con la edad en cuanto al grado de nodo (WD) por región. Como se vio, es claro que en regiones frontales la edad tiene un efecto importante en la disminución de Weighted Degree y una posible explicación a esto es que el restar las conexiones de corto alcance que en gran medida podrían estar explicadas por la poda sináptica, esto sea lo que provoca el efecto negativo de la edad en los resultados.

Si esto fuera así, podría pensarse que precisamente el rango de edad de la muestra reclutada para este estudio es una etapa en la que necesariamente debe existir una fuerte transformación de la conectividad de las áreas frontales, ya que están relacionadas con dos de los procesos que en el apartado sobre adolescencia se resaltaron. Por una parte un desarrollo de la capacidad cognoscitiva al poder manejar planteamientos abstractos y por otra parte un refinamiento de la autoconciencia y de la capacidad de interpretar las intenciones de los demás (cognición social, lo cual se relaciona con la actividad en áreas frontales especialmente con la corteza prefrontal dorsomedial (CPFdM)

Se sabe también que los lóbulos frontales, tienen un importante papel en la regulación del pensamiento, es decir, en las funciones ejecutivas. Los resultados del análisis de correlación entre FE y CF en las redes frontoparietales que se realizó tan solo con una parte de la muestra permitió observar que un mejor desempeño en pruebas de funciones ejecutivas si puede estar relacionado con la conectividad en regiones que forman parte de las redes frontoparietales, por lo que la reestructuración de la conectividad de las regiones frontales, para aumentar su eficiencia tendría que ser una de las prioridades del proceso de maduración.

Lóbulo Temporal

En los estudios revisados el desarrollo en cuanto a materia gris de la corteza temporal también siguió un curva similar a las regiones frontales y parietales, pero con la diferencia de que su pico se alcanzaba a una edad más avanzada, en el estudio de Giedd et al. (1999) se ubicó alrededor de los 17 años tanto en hombres como en mujeres. En cuanto a la maduración funcional en el estudio de Dosenbach et al. (2010) las regiones de interés en el lóbulo temporal no se identificaron con un poder de predicción importante en cuanto al índice de maduración.

Lo que se conoce sobre el lóbulo temporal dorsolateral es su importancia en el procesamiento auditivo y en el análisis del habla, lo que es indispensable para comprender el lenguaje articulado, nuestro medio de comunicación social fundamental. La región ventromedial del lóbulo temporal contiene partes importantes del sistema

límbico, y por tanto, contribuye en la asignación del tono emocional.

Las estructuras comprendidas en el área temporal del cerebro, donde el WD mostró un efecto negativo con la edad fueron el hipocampo, el giro fusiforme (bilaterales) y el área de Heschl izquierda. El hipocampo tiene un papel importante en la formación de memoria a largo plazo, y por tanto, en los procesos de aprendizaje, y forma parte del sistema límbico, y por ello es relevante en la formación de la memoria declarativa asociada a acontecimientos, lugares y estímulos novedosos (VanElzakker et al, 2008). El giro fusiforme se encuentra asociado al reconocimiento facial. Al parecer, el giro fusiforme izquierdo primero hace un reconocimiento del patrón general de un rostro y posteriormente el derecho hace un reconocimiento de los rasgos específicos. El área de Heschl corresponde al área auditiva primaria, sus funciones son detectar cambios de frecuencia y ubicación de la fuente sonora, posteriormente, estos datos serán procesados en la corteza auditiva secundaria, lateralmente se encuentra unida al área 22 de Brodmann o área de Wernicke, que se sabe tiene un papel preponderante en la recepción del lenguaje, llama la atención que en los resultados se observa un efecto de la edad significativo solo en el área de Heschl izquierda, que es el hemisferio dominante del lenguaje para la mayoría de las personas. La curva de densidad de materia gris en el área temporal alcanza su pico máximo alrededor de los 17 años, y posteriormente decae gradualmente, lo que puede implicar procesos de poda sináptica pero en la adolescencia tardía en ésta área cerebral y vemos que en algunas estructuras dentro del área temporal puede haber un refinamiento de las conexiones funcionales que pudieran estar más dirigidas a funciones relevantes para la interacción social en un nivel más avanzado, lo que puede explicar que sea importante el reconocimiento de aspectos específicos en los rostros, y de estímulos auditivos posiblemente asociadas al lenguaje y del establecimiento de aprendizajes a largo plazo, quizá mas asociados a la interacción social.

Lóbulo Parietal

La curva de maduración del volumen de materia gris descrita por Giedd et al. (1999)

para el lóbulo parietal, sigue una forma similar a la descrita para el lóbulo frontal aunque su crecimiento es menos pronunciado antes de la pubertad, el pico máximo se alcanza en las mujeres a los 10 años y en los hombres a los 12. En el análisis de maduración de la conectividad funcional de Dosenbach et al. (2010) el precúneo fue la segunda área identificada en cuanto a su poder de predicción de un índice de maduración, aunque también otras regiones, como el giro poscentral, mostraron un poder de predicción importante.

El precúneo, como ya se mencionó, es un área que se encuentra altamente conectada estructural y funcionalmente. El precúneo recibe la entrada sensorial multimodal desde la corteza parietal y también del surco intraparietal. Posee fuertes conexiones con el lóbulo frontal (áreas premotora y motora y áreas prefrontales), estas conexiones, según lo reportado, son las que se afinan y fortalecen con el curso del desarrollo, y también están relacionadas con un mejor desempeño cognitivo una vez ya establecidas. El precúneo además tiene conexiones con el tálamo dorsal, la zona pretectal, el colículo superior, la formación reticular y con los campos oculares frontales. Por sus conexiones, lo que se sabe hasta ahora es que el precúneo participa de manera importante en cuatro funciones generales: la conciencia, el movimiento en el espacio, la autoconciencia, la recuperación de la memoria episódica y las imágenes visoespaciales.

Con respecto al giro poscentral o corteza somatosensorial primaria, ha sido ampliamente estudiada debido a que es la que recibe la información somática (tacto, temperatura, propiocepción y nocicepción).

El lóbulo parietal en general, participa más allá del procesamiento de una sola modalidad sensorial. En el lóbulo parietal se integran percepción del espacio externo, imagen corporal y atención.

En los resultados reportados en este estudio se encuentra un efecto significativo de la edad en el WD de regiones parietales como el giro poscentral bilateral y el precúneo derecho. Se piensa que una comunicación más eficiente entre regiones parietales y frontales, puede dar lugar a un mejor desempeño cognitivo, en tanto la información que llega a la corteza parietal es procesada y la comunicación con áreas frontales permite

un mejor control de la conducta, toma de decisiones, planeación. Es por esto que a la integración de estas áreas se les asocia con la inteligencia y también con el mejor desempeño en funciones ejecutivas.

El análisis de redes realizado en la muestra en este estudio efectivamente mostró que existe correlación positiva y significativa en clusters en regiones que conforman las redes frontoparietales, tanto izquierda como derecha.

Conforme a lo que se ha venido proponiendo, la disminución del WD que se ve a lo largo del desarrollo de la infancia a la adolescencia, puede ser una evidencia de **los** que la poda sináptica está ocurriendo principalmente en las regiones señaladas y que esto puede estar reflejando cambios en la conectividad tendientes a la mejora de la comunicación fronto-parietal que redundaría en mejores habilidades no solo en lo que concierne a las funciones especializadas de la región en cuestión sino a un mejoramiento en la regulación del pensamiento y las acciones, es decir, en las funciones ejecutivas.

Lóbulo Occipital

Se ha descrito que la densidad de materia gris en el lóbulo occipital aumenta en forma lineal con el aumento de edad, según lo observado por Giedd et al. (1999) no hubo evidencia de una disminución o nivelación significativa. Funcionalmente, el estudio de Dosenbach et al, (2010) encontró algunas regiones occipitales con un mediano poder de predicción sobre la maduración. La corteza occipital está dedicada a la visión, en ella se encuentran la corteza visual primaria, secundaria y terciaria. El hecho de que ésta área del cerebro muestre un desarrollo más lineal y positivo con el curso de la edad quizá puede hablar de un mejoramiento de habilidades perceptuales visuales como resultado de los requerimientos de un sistema de procesamiento de información más especializado, así como de las demandas del medio externo. El efecto negativo de la edad que puede apreciarse en cuatro regiones occipitales de las seis definidas por el atlas AAL, podría dar cuenta de un proceso de depuración de sinapsis, que se está dando de manera gradual durante el periodo de edad analizado.

Cerebelo

En un estudio realizado por Tiemeier et al. (2009) sobre la maduración en cuanto al volumen de materia gris en el cerebelo, se vio que al igual que en regiones frontales, parietales y temporales, la curva de maduración del cerebelo también seguía una forma de U invertida. En el caso del cerebelo además se advirtieron diferencias importantes en el desarrollo entre hombres y mujeres, el pico más alto de maduración en los hombres se ubicaba en los hombres alrededor de los 12 años de edad y en las mujeres, alrededor de los 16. Funcionalmente, Fair et al., 2009, reportan cómo la conectividad funcional del cerebro alrededor de los 8 años está casi totalmente separada de la red cerebral, y con el desarrollo, las regiones cerebelares se integran gradualmente a la red. Durante la adolescencia, las conexiones de las regiones cerebelares con el resto de la red aún son escasas, pero se irán integrando hasta que alrededor de los 22 años, se encontraran altamente conectadas entre sí y con todas las demás regiones de la red cerebral.

Tradicionalmente, al cerebelo se le asocia con las funciones motoras como equilibrio, control motor, y capacidad de aprender secuencias motoras complejas. Sin embargo, con el paso del tiempo, la investigación científica ha encontrado que el cerebelo también juega un papel importante en las funciones cognitivas superiores, y en los procesos emocionales. Estudios histológicos han demostrado conexiones con la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza frontal medial, parietal y temporal superior. (Middleton & Strick, 2001, Ramnani, 2006).

En el estudio realizado, 18 regiones cerebelares, de las 26 que contempla el atlas AAL, mostraron efecto negativo significativo de la edad en cuanto al WD. Nuevamente, podemos pensar que puede haber procesos de reconfiguración de la conectividad estructural y funcional que ocurren con el desarrollo que estén originando esta disminución del WD con la edad en dichas regiones. En la actualidad aún no son claros los procesos cognitivos y emocionales en los que participa el cerebelo, sin embargo cada vez hay más literatura que reporta que la función del cerebelo puede ser más importante de lo que anteriormente se había considerado en ellos.

9- CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio en general, están planteando interrogantes a las que sería importante responder con futuros estudios, pues además son temas que en la literatura no se encuentran ampliamente abordados, lo cual es sorprendente si se considera que los estudios sobre el desarrollo cerebral normal entre la infancia y la adolescencia puede tener importantes repercusiones, para la mejor comprensión de procesos de aprendizaje, estados patológicos, procesos de maduración. Por otra parte a nivel de la aplicación y desarrollo de herramientas y técnicas de análisis, pueden también brindar claves o interrogantes que contribuyan al mejoramiento de las mismas. Los resultados de estudios de neuroimagen sobre el desarrollo normal pueden y deberían tener la función en este momento de generar cada vez más investigación desde las distintas disciplinas del conocimiento, dado que lo que vemos a nivel del funcionamiento cerebral puede ser tan solo un impulso para seguir investigando. Aunque en este estudio se ha considerado que la conectividad estructural puede ser la explicación de lo que se refleja en la conectividad funcional por medio del análisis y medidas de grafos, existen una serie de cuestiones que deben responderse. No toda la conectividad funcional puede ser explicada por conexiones funcionales, pero entonces cómo puede explicarse de una mejor manera la conectividad funcional. Por otra parte, cuáles son los mecanismos que a nivel celular explican los cambios que se reportan que ocurren en la CF a lo largo del desarrollo, y también qué agentes externos (factores sociales) inciden en los cambios que ocurren en la maduración cerebral y cuáles de ellos pueden explicar diferencias individuales o a nivel de grupo en la maduración. Además, cuáles de ellos pueden desencadenar procesos patológicos o por debajo o por arriba de un rango de normalidad que sólo se podrán explicar a través de la caracterización de los procesos normales de maduración.

10- REFERENCIAS

Aberastury A . & Knobel, M. 1984. La Adolescencia Normal. Buenos Aires: Paidós.

Achard S. & Bullmore E. 2007. Efficiency and cost of economical brain functional networks. PLoS Comput Biol. UK, 3, e17.

Ardila A, Pineda D, Rosselli M. 2000. Correlation Between Intelligence Test Scores and Executive Function Measures. Arch Clin Neuropsychol, USA, 15, 31–36.

Bates DM. 2010. lme4: Mixed-effects modeling with R. En línea. Disponible en <http://lme4.r-forge.r-project.org/IMMwR/lrgprt.pdf>

Banich, MT. 2009. Executive function: the search for an integrated account. Curr. Dir. Psychol. Sci. USA, 18, 89–94.

Barabási A, Albert R, Jeong H. 1999. Mean-field theory for scale-free random Networks. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, USA, 272, 173-187.

Beckmann CF, De Luca M, Devlin JT, Smith SM. 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. Biol. Sci. UK, 360, 1001–13.

Behzadi Y, Restom K, Liau J, Liu TT. 2007. A Component Based Noise Correction Method (CompCor) for BOLD and Perfusion Based fMRI. Neuroimage USA, 37, 90-101

Bender, L. 2003. Test gestáltico visomotor. Usos y aplicaciones clínicas. Buenos Aires: Paidós.

Benjamini Y & Hochberg Y. 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. J.R Statist. Soc. B. Israel, 57, 289-300.

Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. 2006. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage. USA*, 31,1536–48.

Birn RM, Smith MA, Jones TB, Bandettini PA. 2008. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage. USA*, 40, 644–54.

Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. 1997. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed. USA*, 10,165–70.

Blakemore SJ & Choudury S. 2006. Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *J Child Psychol Psychiatry. UK*, 47, 296-312.

Bullmore E. & Sporns O. 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci. UK*, 10, 186–98.

Castro L, Cabanas P, Barreiro J, Pombo M. 2007. Pubertad precoz y talla final. En *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Avances en Endocrinología Pediátrica*. (pp. 31-49) Barcelona: J&C Ediciones Médicas SL.

Chai XJ, Castañón AN, Ongür D, Whitfield-Gabrieli S. 2012. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage, USA*, 59, 1420-1428.

Chiang MC, Barysheva M, Shattuck DW, Lee AD, Madsen SK, Avedissian C, et al. 2009. Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *J Neurosci. USA*, 29, 2212–24.

Coleman JC.1994. *Psicología de la adolescencia*. Madrid: Ediciones Morata.

Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, et al. 2000. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol. USA*, 21, 1636–44.

Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH. 2001. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting state” data. *AJNR Am J Neuroradiol. USA*, 22,1326-33.

Craik F. & Bialystok E. 2006. Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci. Canada*,10,131–138.

Crone EA, Wendelken C, Donohue S, Van Leijenhorst L, Bunge SA. 2006. Neurocognitive development of the ability to manipulate information in working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 9315–9320.

Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. 2006. Consistent resting state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*,103, 13848–13853.

De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. 2006. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage, UK*, 29,1359–67.

Deary IJ, Penke L, Johnson W. 2010. The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci, UK*, 11, 201–211.

Di Martino A, Fair D, Kelly C, Satterthwaite T, Castellanos F, Thomason M, et al. 2014. Unraveling the miswired connectome: a developmental perspective. *Neuron. USA*, 83, 1335-53.

Dosenbach N, Nardos B, Cohen A, Fair D, Power J, Church J, et al. 2010. Prediction of Individual Brain Maturity Using fMRI. *Science. USA*, 329, 1358–1361.

Epstein, Seymour. 1994. Integration of the cognitive and the psychodynamic unconscious. *Am Psychol. USA*, 49, 709-724.

Fair D, Dosenbach N, Church J, Cohen A, Brahmbhatt S, Miezin FM, et al. 2007. Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 104, 13507–13512.

Fair D, Cohen A, Power J, Dosenbach N, Church J, et al. 2009. Functional Brain Networks Develop from a “Local to Distributed” Organization. *PLoS Comput Biol* 5, USA, e1000381.

Flores JC, Ostrosky-Solís, F, y Lozano, A. 2012. BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. México D.F: Manual Moderno.

Fox MD & Raichle ME. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci. USA*, 8, 700–11.

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 9673–8.

Gao W, Alcauter S, Elton A, Hernandez-Castillo CR, Smith JK, Ramirez J, et al. Functional Network Development During the First Year: Relative Sequence and Socioeconomic Correlations. *Cereb Cortex. USA*, 25, 2919-2928.

Gazzaniga M, Ivry RB, Mangum GR. 2009. Cognitive neuroscience: The biology of the mind. New York: WW Norton & Company.

Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. 1999. Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nature Neurosci. USA*, 2, 861–863.

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. 2004. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 8174-8179.

Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, et al. 2008. Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biol. Switzerland*, 6, e159.

Hathaway SR. & McKinley JC. 1995. *Inventario Multifásico de la Personalidad Minnesota-2 MMPI-2. Manual para aplicación y calificación.* México: El Manual Moderno.

Huttenlocher, PR. 1979. Synaptic density in human frontal cortex: developmental changes and effects of aging. *Brain Research. USA*, 163, 195–205.

Iglesias J, Eriksson J, Grize F, Tomassini M, Villa A. 2005. Dynamics of pruning in simulated large-scale spiking neural networks. *BioSystems. Switzerland*, 79, 11–20

Johnson MH. 2001. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci. USA*, 2, 475-83

Jung RE & Haier RJ. 2007. The parieto-frontal integration theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci. USA*, 30, 135–154.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. 2013. *Principles of Neural Science. Fifth Edition.* New York: McGraw-Hill.

Keating, DP. 2004. Cognitive and brain development. En RM. Lerner y LD. Steinberg. (Eds.) Handbook of adolescent psychology. (pp. 45-84). New Jersey: Wiley.

Klaczynski PA. 2000. Motivated scientific reasoning biases, epistemological beliefs, and theory polarization: A two-process approach to adolescent cognition. Child Dev. USA, 71, 1347-1366.

Kolb B, & Whishaw IQ. 2003. Fundamentals of human neuropsychology. New York: Worth Publishers.

Langeslag S, Schmidt M, Ghassabian A, Jaddoe VW, Hofman A, Van der Lugt A, et al. 2013. Functional connectivity between parietal and frontal brain regions and intelligence in young children: The Generation R study. Hum. Brain Mapp. Netherlands, 34, 3299–3307

Langfelder P. & Horvath S. 2008. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. BMC bioinformatics. USA, 9, 559.

Latora, V. & Marchiori, M., 2001. Efficient behavior of small-world networks. Phys. Rev. France, 87, 198701.

Lee PA & Houk CP. 2007. Puberty and its disorders. En F. Lifshitz (Ed.). Pediatric Endocrinology. (pp. 273-303). New York: Informa Healthcare USA.

Li Y, Liu Y, Li J, Qin W, Li K, Yu C, et al. 2009. Brain anatomical network and intelligence. PLoS Comput Biol. China, 5, e1000395.

Li C. & Tian L. 2014. Association between resting-state coactivation in the fronto-parietal network and intelligence during late childhood and adolescence. American Journal of Neuroradiology. China, 35, 1150-1156.

McNab F, & Klingberg T. 2008. Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nat. Neurosci. Sweden*, 11, 103–107.

McGivern RF, Andersen J, Byrd D, Mutter KL, Reilly J. 2002. Cognitive efficiency on a match to sample task decreases at the onset of puberty in children. *Brain Cogn. USA*, 50, 73–89.

Macrae, CN, & Bodenhausen GV. 2000. Social cognition: Thinking categorally about others. *Annu. Rev. Psychol*, 51, 93-120.

Marquillas, JB. 2013. *Adolescencia*. Barcelona: Ediciones Mayo.

Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solís F. 2007. *Evaluación Neuropsicológica Infantil [Child Neuropsychological Evaluation]*. México: Manual Moderno UNAM-Univ Guadalajara.

Micheloyannis S, Pachou E, Stam CJ, Vourkas M, Erimaki S, Tsirka V. 2006. Using graph theoretical analysis of multichannel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis. *Neurosci Lett. Greece*, 402, 273–277.

Miyake, A. & Friedman, NP. 2012. The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions. *Curr. Dir. Psychol. Sci. USA*, 21, 8–14.

Middleton FA & Strick PL. 2001. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J. Neurosci., USA*, 21, 700-712.

Moreno MB, Concha L, González-Santos L, Ortiz JJ, Barrios FA . 2015. Correlation between Corpus Callosum Sub-Segmental Area and Cognitive Processes in School-Age Children. *PLoS ONE. Mexico*, 9, e104549.

Nielsen JA, Zielinski BA, Ferguson MA, Lainhart JE, Anderson JS. 2013. An Evaluation of the Left-Brain vs. Right-Brain Hypothesis with Resting State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging. PLoS One. USA, 2013, e71275.

Ostrosky-Solís F, Gómez ME, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. 2003. Neuropsi atención y memoria 6 a 85 años [neuropsi attention and memory 6 to 85 years]. México: American Book Store.

Piaget, J. 1976. Seis estudios de Psicología. México. Seix Barral.

Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. 2012. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. Neuroimage, USA, 59, 2142-2154.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A, White LE. 2012. Neuroscience, Fifth Edition. Sunderland: Sinauer Associates.

Ramnani N. 2006. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function Nat. Rev. Neurosci.UK, 7, 511-522

Rubinov, M. & Sporns, O. 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. Neuroimage. Australia, 52, 1059-1069.

Reyna, VF. 2004. How people make decisions that involve risk: A dual processes approach. Current Psychol Sci. USA, 13, 60-66.

Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, Ruparel K, Loughhead J, Calkins ME, 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. USA, 64, 240-256.

Satterthwaite TD, Wolf DH, Loughead J, Ruparel K, Elliott MA, Hakonarson H, et al. 2012. Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: Relevance for studies of neurodevelopment in youth. *Neuroimage*. USA, 60, 623-632.

Shibley WC, Gruber CP, Martin TA, Klein AM. 2014. *Shibley-2: Escala Breve de Inteligencia*. México: El Manual Moderno.

Smith AM, Lewis BK, Ruttimann UE, Ye FQ, Sinnwell TM, Yang Y, et al. 1999. Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *Neuroimage*, USA, 1999, 9, 526-533.

Song M, Zhou Y, Li J, Liu Y, Tian L, Yu, C, et al. 2008. Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage*. China, 41, 1168–1176.

Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW. 2001. Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci*. USA, 21, 8819–8829.

Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. 2003. Mapping cortical change across the life span. *Nat Neurosci*. USA, 6, 309–315.

Sporns, O. 2011. *Networks of the brain*. London: The MIT Press.

Supekar K, Musen M, Menon V. 2009. Development of Large-Scale Functional Brain Networks in Children. *PLoS Biol*, USA, 7, e1000157.

Tiemeier H, Lenroot RK, Greenstein DK, Tran L, Pierson R, Giedd JN. 2010. Cerebellum development during childhood and adolescence: a longitudinal morphometric MRI study. *Neuroimage*, USA, 49, 63-70.

Tomasi D & Volkow ND. 2010. Functional connectivity density mapping. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 9885-9890

Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, MacDonald D, Evans AC, Toga AW. 2000. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*. USA, 404, 190–193.

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N. 2002. Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*. France, 15, 273–289.

Van den Heuvel, MP. & Hulshoff Pol, HE. 2010. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity, *Euroneuro*. Netherlands, 20, 519-534.

Van den Heuvel MP, Mandl RC, Hulshoff Pol HE. 2008. Normalized group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS ONE*. Netherlands, 3, e2001.

Van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS y Hulshoff Pol HE. 2009. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J. Neurosci*. Netherlands, 29, 7619–7624.

Van Dijk KR, Sabuncu, MR, Buckner, RL. 2012. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity mri. *Neuroimage*. USA, 59, 431-438.

Vanderhaeghen P. & Cheng HJ. 2010. Guidance Molecules in Axon Pruning and Cell Death. *CSH Perspectives*. Belgium, 6, 1–18.

VanElzakker M, Fevurly RD, Breindel T, Spencer RL.2008. Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. *Learn. Mem.* USA, 15, 899-908.

Velanova K, Wheeler ME, Luna, B. 2009. The maturation of task set-related activation supports late developmental improvements in inhibitory control. *J. Neurosci. USA*, 29, 12558 –12567.

Wager TD, Jonides J, Reading S. 2004. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *NeuroImage. USA*, 22, 1679–1693.

Watts DJ & Strogatz SH. 1998. Collective dynamics of ‘smallworld’ networks. *Nature. USA*, 393, 440–2.

Wechsler D. 1991. *The Wechsler intelligence scale for children*. San Antonio T: The Psychological Corporation.

Winter B. Linear model and linear mixed effects models in R with linguistic applications. 2013. arXiv preprint arXiv, USA, 1308.5499.

World Health Organization. 2014. Health for the world’s adolescents. Documento en línea. Organización Mundial de la Salud.

Zillmer EA, & Spiers MV. 2001. *Principles of neuropsychology*. Belmont, CA: Wadsworth/Thomson Learning.

11- LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfica de las regiones que mostraron un efecto significativo de la edad en relación al WD

Figura 2. Correlación entre la CF de las redes frontoparietales y el desempeño en la prueba de FE.

12- LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Regiones de Interés definidas por el Atlas AAL y áreas cerebrales y cerebelares a las que pertenecen

Tabla 2. Participantes que componen las muestras longitudinal y transversal del estudio.

Tabla 3. Efecto de la edad en el Weighted Degree en las regiones del Atlas AAL.