

## Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas

*Résonance Magnétique Fonctionnelle (RMf) : Principes et applications en Neuropsychologie et Neurosciences Cognitives*  
*Ressonância Magnética Funcional (RMf): Princípios e aplicações para a neuropsicologia e neurociências*  
*Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): Principles and applications to Neuropsychology and Cognitive Neuroscience*

Jorge L. Armony<sup>1</sup>, David Trejo-Martínez<sup>2</sup> & Dailett Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto Universitario de Salud Mental Douglas y Departamento de Psiquiatría, Universidad McGill, Canadá.

<sup>2</sup> Módulo de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía, Hospital General de México.

<sup>3</sup> Maestría en Neuropsicología, Facultad de Psicología, UNAM, México.

### Resumen

La RMf constituye una herramienta sumamente importante tanto en el ámbito clínico-neuropsicológico como en el de las neurociencias cognitivas. En el campo clínico, esta técnica se utiliza principalmente para la localización de regiones funcionales, tales como las correspondientes a procesos motores o del lenguaje, aunque otras aplicaciones se encuentran actualmente en desarrollo. Su uso en la investigación ha permitido corroborar, extender y rechazar modelos teóricos acerca del funcionamiento del cerebro. El rápido desarrollo de esta técnica tanto en la labor clínica como en la investigativa genera la necesidad de conocer sus ventajas, alcances y limitaciones reales a fin de alcanzar conclusiones apropiadas y objetivas. Para esto, es de vital importancia comprender cómo se generan las imágenes, cuál es el tratamiento que requieren, de modo de evitar algunos de los errores comunes en cuanto a su uso e interpretación. Por lo tanto, el objetivo principal de este artículo es presentar una revisión general pero detallada de las distintas etapas involucradas en el diseño, adquisición, análisis e interpretación de experimentos de RMf.

Palabras clave: resonancia magnética funcional, RMf, principios, análisis, neurociencias cognitivas, neuropsicología.

### Résumé

La RMf est un outil très important dans les domaines de la Neuropsychologie clinique et des Neurosciences cognitives. En clinique, celle-ci est surtout utilisée à fin de localiser les régions fonctionnelles telles que celles associées au traitement moteur ou langagier, bien que des nouvelles applications soient en cours de développement. Son utilisation en recherche a permis la confirmation, le prolongement et le refus de modèles théoriques sur le fonctionnement du cerveau. La rapide croissance de l'utilisation de cette technique en clinique et en recherche engendre la nécessité de comprendre ses avantages et ses limites à fin d'arriver à des conclusions plus adéquates et objectives. Pour atteindre ce but, il est primordial de comprendre correctement comment les images sont générées et analysées pour éviter des erreurs courantes dans leur interprétation. Ainsi, le but principal de cet article est de présenter une recension générale mais détaillée de la démarche à suivre pour le design, l'acquisition, l'analyse et l'interprétation des études en RMf.

Mots clefs: résonance magnétique fonctionnelle, RMf, principes, analyse, neurosciences cognitives, neuropsychologie.

### Resumo

fMRI é uma ferramenta muito importante, tanto no campo da neuropsicologia clínica e neurociências cognitivas. No domínio clínico, é principalmente utilizada para localizar regiões funcionais, tais como os que estão associados com os processos a motor ou linguagem, embora novas aplicações estão a ser desenvolvidos. Seu uso em pesquisa permitiu a confirmação de extensão, e rejeição de modelos teóricos sobre as funções cerebrais. A crescimento rápido na utilização desta técnica em ambos ambiente clínico e na investigação, juntamente com a sua rápido desenvolvimento, gera a necessidade de compreender as vantagens e os limites desta técnica, a fim de permitir a conclusões mais adequadas e objectiva. Para conseguir isso, é vital para compreender corretamente como as imagens são geradas e analisadas, a fim de evitar alguns erros comuns em relação à sua interpretação. Assim, o objetivo principal deste artigo é apresentar uma revisão geral ainda detalhada das várias etapas envolvidas no projeto, aquisição, análise e interpretação de experimentos de fMRI.

Palavras-chave: Imagem por ressonância magnética funcional, fMRI, princípios, análise, neurociências cognitivas, neuropsicologia.

Artículo recibido: 29/03/2012; Artículo revisado: 26/04/2012; Artículo aceptado: 27/04/2012.

Toda correspondencia relacionada con este artículo debe ser enviada a Jorge L. Armony, Douglas Mental Health University Institute – Research 6875 LaSalle boulevard, Verdun, QC H4H 1R3, Canadá.

E-mail: [jorge.armony@mcgill.ca](mailto:jorge.armony@mcgill.ca)

DOI: 10.5579/rnl.2012.010

## Abstract

fMRI is a very important tool both in the field of Clinical Neuropsychology and Cognitive Neuroscience. In the clinical domain, it is mostly used to locate functional regions such as those associated with motor or language processes, although new applications are being developed. Its use in research has permitted the confirmation, extension and rejection of theoretical models about brain functions. The rapid growth in the use of this technique in both clinical environment and in research, together with its fast development, generates the need to understand the advantages and limits of this technique in order to allow for more appropriate and objective conclusions. To achieve so, it is vital to properly understand how the images are generated and analyzed, in order to avoid some common mistakes regarding their interpretation. Thus, the main objective of this article is to present a general yet detailed review of the various steps involved in the design, acquisition, analysis and interpretation of fMRI experiments.

Keywords: functional magnetic resonance imaging, fMRI, principles, analysis, cognitive neurosciences, neuropsychology.

La Resonancia Magnética Funcional (RMf) es una técnica de neuroimagen capaz de detectar los cambios fisiológicos ocurridos en el cerebro relacionados con procesos mentales, por ejemplo durante la ejecución de una tarea (Vaghela, Kesavadas & Bejoy, 2010). Esta técnica es fruto de décadas de investigación sobre las propiedades magnéticas de la materia, las cuales permitieron inicialmente el desarrollo de la Resonancia Magnética Nuclear y, más tarde, su aplicación a las ciencias biomédicas y, en particular, a las neurociencias. En la actualidad la RMf tiene mucha aceptación por ser una técnica no invasiva, y por tener una resolución temporal y espacial superior a otras técnicas de neuroimagen.

Dentro de las neurociencias, la RMf posee dos grandes campos de aplicación: la investigación básica de los procesos cognitivos y la práctica clínica. Aplicada a la investigación básica de las funciones cognitivas, esta técnica permite adentrarse en la relación entre el cerebro y la conducta, posibilitando explorar desde la percepción sensorial (Boly et al., 2008) hasta los procesos mentales más complejos, tales como la resolución de problemas matemáticos (Hanakawa, Honda, Okada, Fukuyama, & Shibasaki, 2003) o los juicios morales (Greene & Haidt, 2002). También posibilita el hacer distinciones de funcionalidad entre regiones cerebrales específicas, por ejemplo, diferenciar las áreas implicadas en el procesamiento de caras respecto a las involucradas durante el procesamiento de objetos (Dailey & Cottrell, 1999; Itier, Latinus, & Taylor, 2006). Asimismo, permite explorar diferencias entre poblaciones clínicas con la finalidad de identificar el correlato neuronal de un trastorno neurológico o psiquiátrico (Bandettini, 2009).

En la práctica clínica, la RMf es utilizada cada vez con mayor frecuencia en el planeamiento quirúrgico con el objetivo de precisar la representación cortical de funciones neurológicas concretas e identificar la distancia existente entre éstas y la lesión a tratar, permitiendo así establecer una trayectoria quirúrgica que posibilite la preservación de dichas funciones (Mao & Berns, 2002). Desde esta perspectiva, la RMf se erige como una posible alternativa no invasiva al test de Wada (Baxendale, 2009) en la determinación de la lateralidad del lenguaje, especialmente en pacientes epilépticos refractarios al tratamiento farmacológico con foco epileptógeno en el lóbulo temporal, disminuyendo con ello los riesgos postoperatorios de alteraciones en las funciones lingüísticas (Brazdil et al., 2005; Gutbrod et al., 2011; Jansen et al., 2006; Sabbat et al., 2003). Otra novedosa aplicación, aún en desarrollo, es la relacionada con el monitoreo de la recuperación de pacientes con daño cerebral, pues mediante la RMf se pueden valorar los cambios en la activación cerebral asociados a la implementación de un programa de

rehabilitación (Hamzei, Liepert, Dettmers, Weiller & Rijntjes, 2006; Ríos-Lago et al., 2004; Sánchez-Carrión, 2008).

La popularidad de esta técnica se hace notar en los innumerables artículos que hacen referencia a su aplicación y uso potencial (se calcula que actualmente son publicados aproximadamente tres estudios diarios que utilizan la RMf; Logothetis, 2008), así como la gran cantidad de referencias sobre su práctica en el ámbito cotidiano, incluyendo los medios de prensa, películas y series de televisión. El objetivo de este artículo es presentar en forma accesible a lectores no especializados los principios básicos de la RMf, y las posibilidades y limitaciones de su uso en las neurociencias cognitivas y la neuropsicología clínica. Para ello iniciamos con una descripción global de cómo es generada la señal y cómo se obtienen las imágenes, seguido de una breve descripción de los aspectos relacionados con el diseño experimental y el análisis estadístico, para finalmente concluir con algunos aspectos importantes a tener en cuenta en la interpretación de las imágenes y las orientaciones futuras en el uso de la RMf.

### ¿Cómo se generan las imágenes de resonancia magnética?

Para comprender cómo se puede utilizar la Resonancia Magnética (RM) para obtener imágenes del funcionamiento del cerebro humano es necesario primero comprender en cierto detalle las bases de la Resonancia Magnética Nuclear. En esta sección presentamos una descripción breve y simplificada de este proceso y de su aplicación en el campo de las neurociencias. Para más detalles sugerimos consultar algunos de las excelentes revisiones y libros de texto que se han publicado recientemente (Bernstein, King, & Zhou, 2004; Haacke, Brown, Thompson, & Ventaktesan, 1999; Liang & Lauterbur, 2000).

Como es de conocimiento general, la materia se encuentra compuesta por átomos, los cuales, a su vez, poseen un núcleo conformado, en su mayoría, por dos tipos de partículas elementales: neutrones y protones. Los primeros poseen carga eléctrica nula, en tanto que los segundos se encuentran cargados electropositivamente. Además de masa y carga eléctrica, los núcleos atómicos pueden poseer un momento angular intrínseco, llamado spin (del inglés giro; es llamado también “espín” en español). Si bien el spin es una propiedad asociada con la mecánica cuántica, resulta útil pensar en ella como una representación del movimiento de rotación del núcleo sobre su propio eje, semejante al que realizan los planetas. Sólo los núcleos con un número impar de protones o neutrones poseen spin. En particular, el núcleo del átomo de hidrógeno está constituido por solo un protón, por lo que posee un spin de magnitud 1/2. Una característica importante de los núcleos con spin es que también poseen

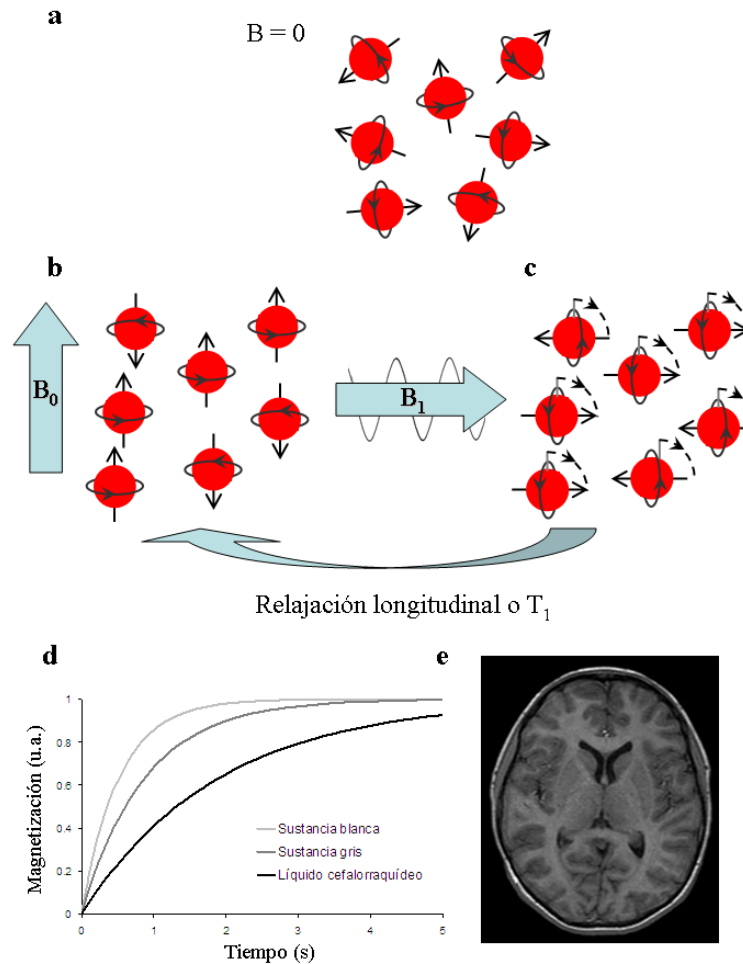


Figura 1. Proceso de relajación longitudinal o T1

(a) En ausencia de un campo magnético externo, los spins de los núcleos de hidrógeno apuntan en direcciones aleatorias, por lo que la suma vectorial es cero y, por ende, el momento magnético total de la muestra es nulo. (b) Al colocarse la muestra en un campo magnético  $B_0$ , los spins tienden a alinearse en la dirección de éste; una mayor cantidad lo hace en dirección paralela que antiparalela, generando así un momento magnético neto en dirección del campo externo (longitudinal). (c) Un breve pulso electromagnético  $B_1$  en dirección perpendicular a  $B_0$  inclina los spins al plano perpendicular reduciendo el momento magnético total longitudinal a cero. Al apagar el campo  $B_1$  los spins retornan gradualmente a su posición original, recuperándose de esta manera la magnetización en la dirección del campo externo  $B_0$ , proceso que se denomina relajación longitudinal o T1. (d) Este proceso tiene diferentes constantes de tiempo dependiendo del medio en el que se encuentren los protones (u.a.=unidades arbitrarias). (e) Mediante la medición de los valores de relajación longitudinal en distintas partes del cerebro se puede construir una imagen anatómica o de tipo T1.

propiedades magnéticas, a través de su momento magnético. El momento magnético (al igual que el spin) es un vector, por lo que además de una magnitud posee una dirección determinada. En ausencia de campos externos, los spins de un conjunto de átomos de hidrógeno apuntarán en direcciones aleatorias, por lo que la suma vectorial total será cero (por cada spin que apunte en una dirección habrá, en promedio, otro que apunte en la dirección opuesta, cancelando su contribución; ver Fig. 1a). En ese caso, el momento magnético total de la muestra será nulo. Sin embargo, si

colocamos la muestra en un campo magnético externo, los spins de los núcleos tenderán a alinearse en la dirección principal del campo, como la aguja de una brújula en el campo magnético terrestre, apuntando ya sea en la misma dirección que el campo (paralelo) o en dirección opuesta (antiparalelo) (Fig. 1b). Debido a que el spin requiere menos energía para mantenerse en posición paralela que antiparalela, habrá un exceso de núcleos en posición paralela, por lo que no llegarán a cancelarse con los que se alinean en la dirección

opuesta, resultando en un momento magnético neto distinto de cero, en dirección paralela al campo magnético exterior.

#### *Relajación longitudinal o T1*

Si absorbe la cantidad de energía adecuada, un spin en estado paralelo (baja energía) puede pasar al estado antiparalelo (alta energía). La energía necesaria para esta transición es proporcional a una constante que depende del núcleo en cuestión y a la magnitud del campo magnético externo. En RM, esa energía se genera utilizando un pulso de radiofrecuencia que oscila a la frecuencia necesaria (la energía de una onda electromagnética es proporcional a su frecuencia), conocida como frecuencia de Larmor. Si se emiten suficientes ondas electromagnéticas, la proporción de spins en estado antiparalelo pasará a ser igual al de aquellos en estado paralelo, por lo que el momento magnético total se reducirá a cero. En la visión clásica, este proceso es equivalente a la inversión de los spins en 90 grados, de modo que se encuentren en el plano perpendicular a la dirección del campo magnético externo (Fig. 1c) y, por lo tanto, el componente del momento magnético en la dirección del campo magnético externo es nulo.

Una vez que se apaga el pulso electromagnético, los spins vuelven a su estado original (Fig. 1b), con lo que se recupera la magnetización longitudinal (paralela al campo externo). El tiempo de este proceso, denominado relajación longitudinal, está asociado con una constante de tiempo T1, que depende directamente de las propiedades magnéticas del medio en el que se encuentran los núcleos. Es decir, los spins que se encuentran en distintas sustancias requieren distintos tiempos para retornar a su posición original. Por lo tanto, la medición del tiempo T1 en un espacio dado permite identificar el tipo de medio que lo constituye. En particular, en el cerebro se pueden identificar tres tiempos T1, correspondientes, en forma creciente, a la sustancia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo (Fig. 1d). Mediante la RM se puede entonces crear un “mapa” de constantes de tiempo T1, el cual, al transformarlo en una imagen en el que los valores están representados por una escala de colores o niveles de gris, nos permite obtener una imagen anatómica del cerebro (Fig. 1e).

#### *Relajación transversal o T2*

En presencia de un campo magnético externo, los spins no se alinean perfectamente en la dirección externa a éste, sino que rotan a su alrededor con un movimiento de precesión (Fig. 2a) similar al vaivén de los trompos cuando están por dejar de girar y a punto de caer por acción de la gravedad. Este movimiento de precesión, de frecuencia igual a la de Larmor (ver sección anterior), hace que, además de un momento magnético longitudinal en dirección del campo magnético externo, cada spin tenga un momento magnético transversal (que varía en el tiempo) en el plano perpendicular. En general, el momento magnético transversal neto es nulo debido a que la rotación de los distintos spins está fuera de fase y la suma vectorial es cero (Fig. 2b). Sin embargo, el pulso de radiofrecuencia que invierte los spins también hace que su rotación transversal entre en fase, generándose un momento magnético neto en este plano (Fig. 2c). Una vez que se apaga el pulso, y debido a las interacciones entre los núcleos, los spins pierden gradualmente su coherencia y, por lo tanto, el momento magnético transversal desaparece. Este

proceso de relajación transversal posee como tiempo característico la constante T2, que también depende del medio en el que se encuentran los núcleos (Fig. 2d). Entonces, utilizando una secuencia de adquisición de imágenes sensible a la relajación T2 se obtienen imágenes del cerebro del tipo anatómico (Fig. 2e) que complementan aquellas obtenidas por las secuencias T1 y que son particularmente útiles en aplicaciones clínicas, como la detección de tumores.

Es de notar que pequeñas inhomogeneidades en el campo magnético local pueden afectar el tiempo de relajación transversal. En efecto, diferencias en las propiedades magnéticas en una región dada, harán que los spins roten con diferentes frecuencias de Larmor (recordar que ésta es proporcional al campo magnético externo), acelerando la pérdida de fase entre los spins y, por lo tanto, reduciendo el tiempo de relajación. El efecto combinado de la interacción entre spins y la inhomogeneidad magnética local en la relajación transversal está dado por una constante de tiempo T2\*. Este factor es esencial para la adquisición de imágenes de resonancia magnética funcional, como se explica en la siguiente sección.

#### **Resonancia Magnética Funcional (RMf)**

Las imágenes de RMf se basan en la premisa de que al producirse algún proceso mental, las neuronas involucradas requieren de una mayor cantidad de energía. Ésta se obtiene principalmente del oxígeno, del cual se abastecen a través de la sangre que circula en los capilares cercanos. La hemoglobina concentrada en los glóbulos rojos es la encargada de transportar el oxígeno desde los pulmones al cerebro. Ante la demanda energética se incrementa la demanda local de oxígeno, causando un incremento gradual de sangre oxigenada (oxihemoglobina) que llega hacia esa región, lo que resulta en una disminución de la concentración de desoxihemoglobina (sangre sin oxígeno) en la microvasculatura que rodea la región activa. Una característica esencial de la molécula de hemoglobina es que sus propiedades magnéticas dependen de su unión con el oxígeno (Pauling & Coryell, 1936). Específicamente, la hemoglobina oxigenada es ligeramente diamagnética, es decir, presenta una débil repulsión ante un campo magnético, mientras que la hemoglobina sin oxígeno es paramagnética, o sea que posee una susceptibilidad magnética positiva y por ello es atraída hacia un campo magnético.

Recapitulando, la adquisición de imágenes de RMf asociada a procesos cognitivos es posible debido a tres factores: 1) la actividad neuronal en una región específica produce un incremento en el flujo de oxihemoglobina en dicha área; 2) la oxi- y la desoxihemoglobina tienen diferentes propiedades magnéticas; y 3) los valores del tiempo de relajación T2\* dependen de las propiedades magnéticas del medio en el que se encuentran los núcleos de hidrógeno. Por lo tanto, si comparamos la señal (proporcional al tiempo de relajación T2\*) en una misma región bajo dos condiciones, una de reposo y otra en la que esa región está activa, encontraremos distintos valores. La diferencia puede tomarse como un índice indirecto del grado de actividad neuronal en esa área. Este tipo de señal, llamado contraste BOLD (del inglés Blood Oxygen Level Dependent o, en español, dependiente del nivel de oxígeno en la sangre), es el más utilizado (aunque no el único) en la adquisición de imágenes de RMf y fue originalmente descrito por Ogawa y colegas en

1990 (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990) y utilizado por primera vez para visualizar la actividad cerebral en humanos un par de años más tarde (Bandettini, Wong, Hinks, Tikofsky, & Hyde, 1992; Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992).

*La Respuesta Hemodinámica*

El cambio en la señal BOLD asociado a un proceso neuronal breve se conoce como Respuesta Hemodinámica (RHD). Como se mencionó anteriormente, la actividad neuronal está asociada a un incremento local en el flujo de sangre oxigenada (mayor al necesario para reponer el consumo de oxígeno por parte de las neuronas activas), el cual da lugar al componente principal de la RHD. Debido a la lentitud de este proceso, que obedece a las leyes de la física de los fluidos, esta etapa llega a ser visible únicamente a partir de los 2-3 segundos después de iniciarse la actividad neuronal, y toma otros 2 o 3 segundos hasta alcanzar su máximo altura. Posteriormente, una vez que ha cesado la activación neuronal, la RHD regresa lentamente a su línea de base (Fig. 3). Este proceso es similar al retraso en el comienzo y cese del flujo del agua cuando abrimos y cerramos, respectivamente, la llave de una larga manguera de riego. Por lo tanto, la RMf tiene una resolución temporal en el orden de algunos segundos, mucho mejor que la de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), pero más baja que la de la electroencefalografía (EEG) y de la magnetoencefalografía (MEG), las cuales miden los campos electromagnéticos generados por las neuronas con una resolución que alcanza los milisegundos.

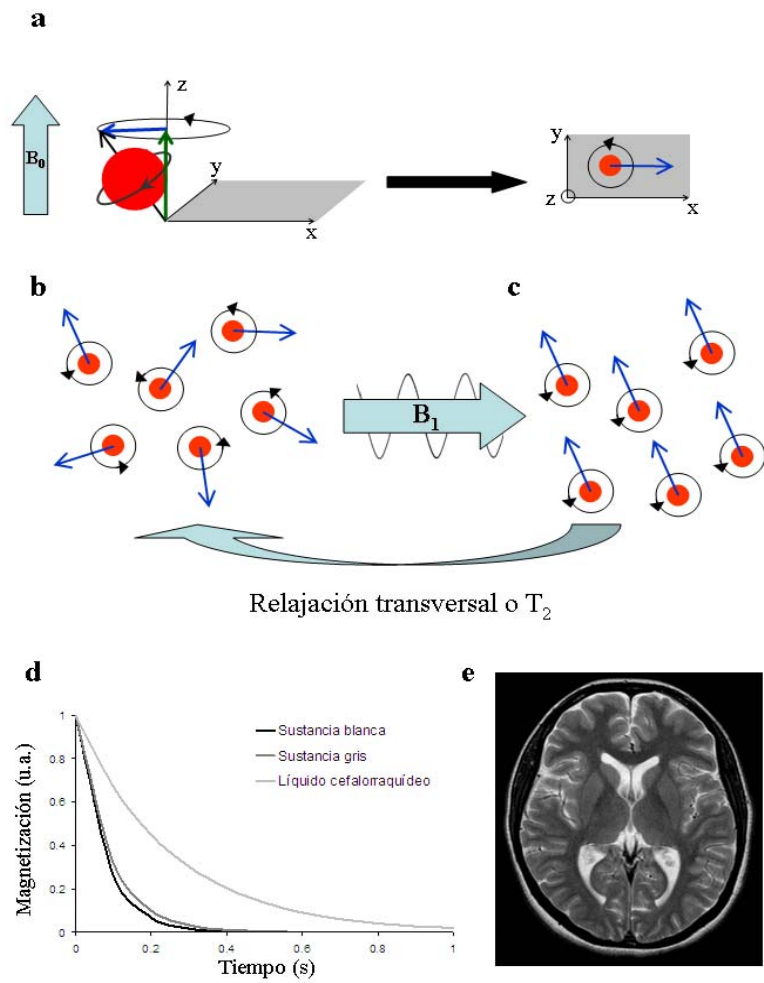


Figura 2. Proceso de relajación transversal o T2

(a) En presencia del campo magnético externo  $B_0$ , los spins no se alinean completamente en la dirección del campo, sino que presentan un movimiento de precesión alrededor de dicha dirección, por lo que, además del componente longitudinal, sus spins (y momentos magnéticos) poseen un componente transversal. (b) Los spins giran en el plano perpendicular con la misma velocidad, pero fuera de fase, por lo que el momento magnético neto en este plano es cero. (c) El campo de radiofrecuencia  $B_1$  hace que los spins entren en fase, generando un momento magnético neto que rota en el plano perpendicular al campo  $B_0$  con la frecuencia de Larmor. Al apagar este campo, la coherencia entre spins se va perdiendo por las interacciones entre núcleos vecinos, mediante un proceso de relajación transversal o T2. (d) Este proceso de relajación tiene una constante de tiempo que depende del medio en el que se encuentran los spins. (e) La adquisición de imágenes del tipo T2 permite obtener una imagen anatómica del cerebro complementaria a la que se obtiene mediante la relajación longitudinal o T1.

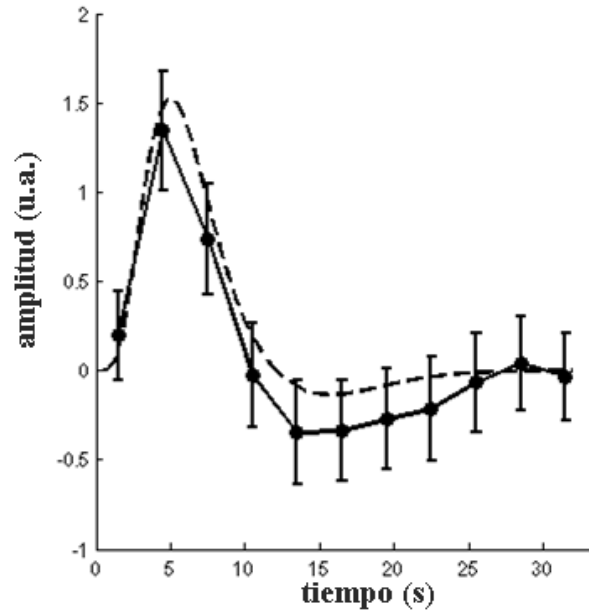


Figura 3. Respuesta hemodinámica

Ejemplo de una respuesta hemodinámica promedio generada por una breve actividad neuronal (curva continua) y el típico modelo de respuesta utilizado en el análisis (curva punteada).

### Relación entre la actividad neuronal y el contraste BOLD

Como se ha mencionado, la señal BOLD es una medida indirecta de la actividad neuronal que parte del supuesto de la existencia de un acoplamiento neurovascular ante una demanda funcional. Es decir, dada la estrecha relación estructural y funcional entre las neuronas y las células vasculares (endotelio, células musculares lisas, células adventicias), se ha supuesto que el incremento en la perfusión vascular en una región determinada se corresponde con el incremento de la actividad neuronal. El análisis de la naturaleza de la actividad neuronal a través de la señal BOLD es por tanto una inferencia a partir de la respuesta hemodinámica, y no de la respuesta neuronal en sí misma (Girouard & Iadecola, 2006; Pasley, Inglis, & Freeman, 2008), lo cual es importante considerar, como se explicará con más detalle posteriormente, al interpretarse los resultados de la RMf.

En términos de actividad neuronal, estudios recientes sugieren que la señal BOLD refleja principalmente la actividad relacionada con la repolarización neuronal (actividad postsináptica que genera los potenciales de campo locales), asociada a la información entrante a una región, así como al procesamiento local, más que con la despolarización de la membrana celular que genera la salida de señales a otras regiones (para una revisión más amplia puede consultarse Huettel et al., 2008; Logothetis & Wandell, 2004; Shmuel, 2010).

Por otra parte, es importante señalar que las neuronas no son las únicas células cerebrales relacionadas con la

regulación del flujo sanguíneo, ya que algunos estudios sugieren que los astrocitos participan como intermediarios en el control neuronal de los cambios cerebrovasculares (Haydon & Carmignoto, 2006; Petzold & Murhy, 2011) y, por lo tanto, la señal BOLD sería también un reflejo de la actividad de las células gliales (Figley & Stroman, 2011; Takano et al., 2006).

### Etapas de un estudio de RMf

Como en otras técnicas, y tanto en el ámbito clínico como en el de investigación, la RMf conlleva una serie de etapas que a su vez se dividen en varias partes. A continuación se describen de manera sintética algunas de ellas.

#### 1. Diseño del paradigma experimental (tarea)

El principal objetivo de la gran mayoría de estudios de RMf consiste en la identificación de áreas cerebrales involucradas en un determinado proceso mental, por ejemplo la comprensión del lenguaje, la toma de decisiones, el procesamiento de información emocional, etc. Naturalmente, dicho paradigma debe estar basado en un sólido conocimiento de los procesos cognitivos a estudiar, así como de sus posibles interacciones con otros procesos que puedan ser reclutados durante el experimento (p. ej., atención, memoria, planificación motora, etc.) (Maestú et al., 2007). Esto implica que en un diseño experimental adecuado deberán estar bien definidos ciertos parámetros como: la formulación del estudio, los estímulos que se van a presentar, su duración y las instrucciones de la tarea que debe de realizar el sujeto. Esto es

similar a cualquier otro experimento en psicología o ciencias cognitivas, más allá de que la variable dependiente trate sobre respuestas conductuales, tiempos de reacción, señales fisiológicas o electroencefalográficas, etc. Por razones de simplicidad, en lo que sigue se suponen sólo dos condiciones de interés: una experimental y otra control. Sin embargo, las consideraciones que a continuación se hacen también se aplican a diseños más complejos en los que existen varios factores o condiciones experimentales y/o controles.

Debido a que la magnitud absoluta de la señal BOLD es arbitraria, es decir, no tiene un significado fisiológico directo, un experimento típico de RMf requiere de la comparación de una o más condiciones experimentales contra una condición control. Si bien, en general, uno dedica la mayor cantidad de tiempo y esfuerzo a diseñar la condición experimental perfecta que involucre el proceso mental de interés, la selección de una tarea control apropiada es también indispensable para poder llegar a conclusiones objetivas de la activación que se observa, como veremos más adelante.

Este abordaje de comparaciones entre tareas se basa en la noción de la sustracción cognitiva y en el principio de la inserción pura (Donders, 1869), el cual plantea que la única diferencia entre una tarea experimental y la control es el factor de interés y que la sustracción matemática de la respuesta aislará únicamente aquellas áreas específicamente involucradas en el proceso estudiado. Una ilustración de este aspecto la podemos observar en un meta-análisis reciente acerca de la respuesta cerebral asociada a estímulos emocionales visuales (Sergerie, Chochol, & Armony, 2008), en el cual se encontró que el grado de activación de la amígdala –una estructura involucrada en el procesamiento de información emocional– es mayor al comparar estímulos visuales emocionales con una condición de control de bajo nivel (p. ej., rostros de miedo vs. una pantalla en negro o un punto de fijación) que cuando se los contrasta con otros estímulos similares pero de carácter neutro (p. ej., rostros de miedo vs. rostros con expresión neutra). Si bien esto sugiere que el uso de una tarea control más simple es preferible en términos de poder estadístico (porque incrementa la sensibilidad), tenemos la desventaja de que esto se logra a expensas de la especificidad. En otras palabras, una activación obtenida del contraste rostros de miedo vs. punto de fijación podría representar no solo el involucramiento de esa región en el procesamiento emocional, sino también en el procesamiento de estímulos visuales complejos en general, con poca o ninguna relación a su valor emocional.

Un abordaje alternativo al método de sustracción, el cual no requiere de una condición control explícita es un diseño paramétrico. En este caso el factor de interés (p. ej., el grado de dificultad de la tarea o la intensidad emocional del estímulo) varía de acuerdo a una escala cuantitativa, por lo que es posible realizar un análisis de regresión en lugar de una comparación categórica (por ej., un t-test entre la condición experimental y la control). Por ejemplo, usando este tipo de diseño, Anderson, Christoff, Panitz, De Rosa & Gabrieli (2003) reportaron que la actividad de la amígdala se correlacionaba con la intensidad emocional pero no con la valencia de los estímulos olfatorios, mientras que la corteza órbito-frontal mostraba el patrón opuesto, es decir una correlación con la valencia pero no con la intensidad de dichos estímulos. Es importante destacar, sin embargo, que este enfoque asume que los sujetos, y por lo tanto su cerebro,

procesan el factor de interés en forma paramétrica, lo que no siempre es el caso (p. ej., un rostro creado digitalmente para exhibir un 20% de miedo podría ser percibido como neutro, mientras que uno con el 30% podría ya ser considerado como de miedo).

En general, existen dos tipos de diseños de estimulación utilizados en RMf: el diseño por bloques (en inglés block design) y el diseño relacionado con eventos (event-related design). En el primer caso, dos o más condiciones (p. ej., condición A/control/condición B) se presentan alternadamente en bloques de una duración determinada (generalmente entre 20 y 30 segundos). El aspecto fundamental de este tipo de diseño es que cada bloque contiene una sola condición o tipo de estímulo/tarea. Por ejemplo, el diseño de bloques más sencillo consiste en una condición experimental (“activación”) y una control (“reposo” o “línea de base”). Las áreas cerebrales involucradas en la condición experimental se obtienen sustrayendo la señal obtenida durante los bloques controles de aquella correspondiente a los bloques experimentales, como se explicará más adelante. El diseño por bloques tiene la ventaja de poder implementarse y analizarse con facilidad y de tener alta potencia estadística. Asimismo, dado que la señal correspondiente a cada condición se obtiene del promedio del bloque entero, pequeños errores (de hasta un par de segundos) en el acoplamiento temporal entre la presentación de los estímulos y los tiempos de adquisición de las imágenes no son problemáticos. Por estas razones, este tipo de diseño es el más utilizado en el ámbito clínico, en el que los pacientes no pueden cooperar por mucho tiempo y donde muchas veces el inicio y el fin de cada bloque se debe indicar verbalmente (y, en ocasiones, más de una vez). Por ejemplo, un diseño de bloques con activación y reposo de unos 3 minutos de duración total permite, en la mayoría de casos, identificar áreas motoras o de lenguaje, resolviendo de esta forma dudas prequirúrgicas muy concretas, como saber si se presenta desplazamiento de dichas regiones por la presencia de una neoplasia o determinar la lateralización del lenguaje.

En el diseño relacionado con eventos, cuyo nombre deriva de los estudios de potenciales relacionados con eventos (PRE's) en electroencefalografía, las distintas condiciones se presentan en forma aleatoria (o, más comúnmente, pseudo-aleatoria). Este tipo de diseños es similar al que se utiliza tradicionalmente en experimentos de psicología o ciencias cognitivas y tiene mucha flexibilidad. La gran ventaja de este tipo de paradigma con respecto al de bloques es que permite estudiar procesos en el que los estímulos no pueden presentarse en forma continua y repetida, tal es el caso de las tareas oddball en las cuales el interés se centra en el efecto novedoso de ciertos estímulos presentados en un contexto monótono, o de tareas en las que la asignación de un estímulo a una categoría dada solo se puede hacer post-hoc, dependiendo de la respuesta del sujeto, como en los estudios de memoria (Canli, Zhao, Brewer, Gabrieli, & Cahill, 2000; Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2004; Sergerie, Lepage, & Armony, 2005) o de la percepción consciente de algunos tipos de estímulos (Pessoa, Japee, Sturman, & Ungerleider, 2006; Vuilleumier et al., 2002). Asimismo, los diseños relacionados con eventos son menos susceptibles al fenómeno de la habituación (es decir, la reducción de la respuesta neuronal a estímulos repetidos), expectación y, posiblemente, la disminución de la atención. Sin embargo, estos diseños

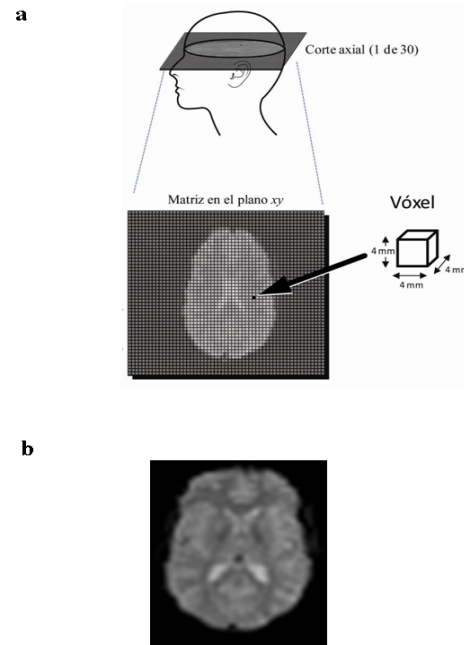
presentan una potencia estadística mucho menor que la de bloques (Sergerie, Chochol, & Armony, 2008), por lo que requieren generalmente mayor duración del estudio, especialmente cuando existen varias condiciones de interés. Además, en este caso, es muy importante la sincronización temporal entre la adquisición de imágenes por el resonador y la presentación de cada evento. Finalmente, el análisis de los datos es más complicado, aunque con la ventaja de que permite hacer nuevas comparaciones que no se tenían planeadas entre los estímulos (p. ej., analizar varios tipos de errores del sujeto).

## 2. Adquisición de imágenes

Un experimento típico de RMf consiste en la adquisición de imágenes BOLD de todo el cerebro a intervalos fijos, llamados tiempo de repetición (TR; Repetition Time), de 2 a 5 segundos. El número total de imágenes determina la duración del estudio y depende de varios factores (ver más adelante). Si bien las imágenes obtenidas son tridimensionales, la mayoría de las secuencias funcionales consisten en la adquisición secuencial de una serie de imágenes bidimensionales, cortes o rebanadas (slices), cuyo grosor es generalmente del orden de los 2 a los 5 mm (Fig. 4). Cada corte, a su vez, se divide en una matriz de píxeles que cubren una determinada región del espacio (campo de visión o field of view, FOV). La relación entre el tamaño de la matriz y el FOV determinan la resolución de la imagen en el plano, en forma similar a una cámara fotográfica digital. El volumen final asociado a cada medición se reconstruye a partir de esta serie de imágenes de 2D y está compuesta por píxeles tridimensionales, o vóxeles. Por ejemplo, si adquirimos imágenes con un FOV de  $24 \times 24 \text{ cm}^2$ , una matriz de  $64 \times 64$  y un grosor de corte de 4 mm, obtendremos vóxeles de  $3,75 \times 3,75 \times 4 \text{ mm}^3$ . Es importante tener en cuenta que la señal dentro de un vóxel dado es promediada, por lo que su volumen determina la máxima resolución espacial que se pueda obtener. Por lo tanto, cuanto más pequeño sea el vóxel, mayor resolución espacial, mientras que con vóxeles más grandes la imagen perderá resolución y se verá “pixelada” (como en el caso de una fotografía digital cuando se la magnifica). Sin embargo, más allá de las limitaciones intrínsecas del resonador, existen otros factores que es necesario considerar al elegir el tamaño del vóxel. En particular, a fin de obtener resultados robustos y confiables, es necesario tener una buena señal, que sea fácilmente distinguible del “ruido” (fluctuaciones en la señal debidas a factores no controlados experimentalmente). Para ello conviene promediar la señal en un volumen más amplio y, por lo tanto, utilizar un vóxel más grande (además de suavizar –del inglés *smoothing*– los datos durante el análisis, como se indica más abajo). Por otro lado, la adquisición de vóxeles más pequeños en general lleva más tiempo, lo que resulta en una mayor duración del experimento y puede introducir “ruido” en los datos en términos de fatiga, disminución de la atención, habituación a los estímulos, etc., particularmente en el caso de pacientes, como se indicaba en la sección anterior. En síntesis, la elección del tamaño del vóxel depende en general de un compromiso entre la resolución espacial, la duración del estudio y la relación señal-ruido.

Otro factor, estrechamente relacionado al diseño del paradigma, es el número de imágenes (volúmenes) a adquirir.

Desde un punto de vista estadístico, a mayor número de observaciones, mejores resultados se obtienen, dado que aumenta la potencia estadística. Sin embargo, esto puede incrementar considerablemente la duración del experimento, lo que resulta en la posible introducción de ruido en la señal, como se mencionó anteriormente.



**Figura 4.** Adquisición de imágenes funcionales  
(a) Las imágenes funcionales se adquieren a través de una serie de cortes o rebanadas bidimensionales que cubren todo el cerebro (o las regiones de interés). Cada una de estas imágenes tiene un determinado grosor y está formada por una matriz de píxeles volumétricos o vóxeles. (b) Corte axial de una imagen funcional basada en la relajación  $T_2^*$ .

## 3. Procesamiento y análisis de datos

El análisis de experimentos de RMf es bastante complejo. Esto se debe en parte a dos factores a los cuales ya hemos aludido: la gran cantidad de datos que se adquieren y el “ruido” presente en la señal que se obtiene. Para ilustrar el primer punto, basta recordar que en un estudio típico de RMf se adquieren unos 100-300 volúmenes, cada uno compuesto de 30 cortes de  $64 \times 64$  píxeles, dando en total más de 10 millones de datos.

*Pre-procesamiento:* Antes de realizar el análisis de los datos con el fin de identificar las regiones involucradas en la tarea de interés, definida por el paradigma experimental utilizado, es necesario preparar las imágenes. Esta fase se conoce como pre-procesamiento (similar, en cierta manera, al post-procesamiento de imágenes de fotografía o video). El orden y aplicación de las distintas etapas varía dependiendo de la secuencia de adquisición, el programa utilizado y las preferencias del usuario, pero en general consiste de los siguientes pasos:

*Realineación (Realignment):* Esta etapa corrige los movimientos de la cabeza del sujeto durante el estudio, con la finalidad de que cada vóxel corresponda a la misma ubicación en el cerebro en todas las imágenes. La corrección



asume tres movimiento de rotación y tres de traslación, considerando el cerebro del sujeto como un cuerpo rígido (es decir, que su tamaño y forma no varían durante el experimento). En general, la corrección es adecuada para movimientos pequeños y/o lentos, pero falla en el caso de movimientos bruscos (por ejemplo, el resultante de un estornudo). Por lo tanto, es siempre necesario revisar los parámetros de movimiento obtenidos y, en caso de que sean numerosos y grandes, puede que sea necesario repetir el experimento en ese participante o descartarlo del análisis de grupo.

*Normalización (Normalization):* Esta etapa es, en cierto modo, una generalización del paso anterior, en este caso con el fin de moldear las imágenes del sujeto a las de un patrón estandarizado. Esta transformación ya no asume que el cerebro es un cuerpo rígido y permite modificaciones locales, de modo de que, por ejemplo, el hipocampo de todos los sujetos se encuentre en el mismo lugar, independientemente de la forma y del tamaño del cerebro de cada uno. Esto también permite la utilización de un sistema de coordenadas (x, y, z) estándar, usualmente definido por Talairach y Tornoux (1988), basado en un cerebro patrón conocido como MNI152 (promedio de 152 cerebros). Este sistema de coordenadas es de alguna manera similar al que se usa para definir ubicaciones en la tierra (latitud, longitud y altitud). Su origen se encuentra en la comisura anterior. Esta etapa es particularmente importante cuando se quieren comparar varios sujetos y/o reportar las áreas activadas utilizando un sistema convencional de coordenadas que permita una rápida y precisa identificación de su ubicación en un atlas del cerebro.

*Suavizado (Smoothing):* Esta etapa consiste en aplicar un filtro espacial a las imágenes, típicamente siguiendo una función de Gauss tridimensional. En esencia, esto implica una homogeneización de las imágenes, lo que genera una pérdida de resolución espacial (como lo sería, por ejemplo, ver una proyección fuera de foco). Sin embargo, este paso es necesario a fin de eliminar las diferencias residuales en la anatomía de los sujetos (es decir, lo que no pudo ser ajustado satisfactoriamente durante la normalización), así como para aumentar la relación señal-ruido y, finalmente, permitir el análisis de las imágenes utilizando estadística paramétrica, en particular en lo que se refiere a la corrección del umbral de significación debido a comparaciones múltiples (ver más abajo).

*Análisis estadístico:* Durante las últimas décadas ha habido un gran desarrollo de abordajes sofisticados de análisis de datos de RMf, incluyendo más recientemente los análisis multivariados. Sin embargo, la gran mayoría de los experimentos de RMf se analizan mediante el Modelo Lineal General (MLG). En esencia, esto significa que cada vóxel es analizado de forma independiente y que la respuesta hemodinámica esperada es modelada de manera específica y sometida a un análisis de regresión.

El peso o parámetro estimado asociado con cada tipo de estímulo para cada sujeto es obtenido mediante la estimación ordinaria de cuadrados mínimos (Fig. 5a) y sometida a un segundo nivel de análisis, típicamente un t-test o ANOVA, para comparar las condiciones de interés (Fig. 5b). Posteriormente, a aquellos vóxeles que alcanzaron significación estadística (es decir, la diferencia entre condiciones o grupos es de  $p < 0.05$ ) se les asigna un color

(que representa el grado de significación estadística en una escala arbitraria de colores), mientras que aquellos que no alcanzan dicha significación son ignorados (Fig. 5b).

El mapa estadístico paramétrico (Statistical Parametric Map, SPM) obtenido de los procesos antes mencionados puede ser superpuesto en una imagen estructural para relacionar el vóxel significativo con una región anatómica específica (Fig. 5c). Debido a que se realiza un t-test para cada vóxel (más de 100.000 en general), es fundamental minimizar el llamado Error Tipo I (activaciones significativas falsas) corrigiendo el umbral de significación de acuerdo a la cantidad de test realizados. Para la corrección de los errores producto de las comparaciones múltiples se utilizan diversos procedimientos, entre ellos se encuentran: el método de Bonferroni (Logan & Rowe, 2004) y la Teoría del Campo Gaussiano (Worsley et al., 1996), que controlan los errores Tipo I a nivel global (FWE, del inglés Familywise Error Rate), y un enfoque basado en procesos estocásticos de tasas de falsos descubrimientos (FDR, del inglés False Discovery Rate) (Genovese, Lazar, & Nichols, 2002). Para mayores detalles del análisis de datos de RMf con un MLG, incluyendo supuestos, limitaciones, extensiones y generalizaciones se refiere al lector a los numerosos artículos y libros publicados (por ejemplo, Huettel, Song, & McCarthy, 2009; Jezzard, Matthews, & Smith, 2001; Monti, 2011; Penny, Friston, Ashburner, Kiebel, & Nichols, 2007; Smith, 2004).

#### 4. Interpretación de los resultados

Una vez concluidos los procedimientos matemáticos y estadísticos que permiten la obtención de las imágenes de RMf, se pasa a la interpretación de las mismas. Para esto se parte del conocimiento de los procesos neurocognitivos involucrados en la tarea/estímulo y se establecen inferencias en relación a los mapas de activación obtenidos. La interpretación de las imágenes de RMf no carece de dificultades. Es necesario atender a ciertos aspectos tanto en la interpretación de las activaciones obtenidas como en la lectura de trabajos que hagan referencia al uso de esta técnica. A continuación mencionaremos algunas consideraciones a tener en cuenta, aunque sin la intención de dar a entender que éstas son las únicas o las más importantes.

*Principio de inserción pura:* Este punto ya se discutió anteriormente en relación al diseño de paradigmas. Aquí lo retomamos por su importancia también para la correcta interpretación de los resultados de la RMf, en particular en el estudio de procesos cognitivos complejos. Recordemos que la mayoría de los experimentos de RMf se basan en el principio de sustracción cognitiva, según el cual la resta aritmética de la señales asociadas a dos condiciones (una experimental y otra control) elimina las regiones asociadas con procesos comunes a ambas condiciones, dejando únicamente aquellas asociadas con el proceso de interés (ver Fig. 5a). Si bien esta suposición es razonable y en general se cumple (al menos en forma aproximada), su validez depende del proceso a estudiar, y de la relación de éste con la condición experimental y con la condición de control.

*Desactivaciones (o activaciones negativas):* En la mayoría de los estudios el interés principal está enfocado en identificar regiones que muestran un incremento de la señal BOLD como resultado de la manipulación experimental. Esto es lo

que generalmente conocemos como “activaciones”. Sin embargo, en ciertas ocasiones la respuesta BOLD asociada con la condición experimental es más pequeña que la generada por la tarea control (o la línea base). En estos casos hablamos de una tarea que induce “desactivaciones”, las cuales frecuentemente son interpretadas como un proceso inhibitorio en esa región. Sin embargo, hay otras interpretaciones posibles para estas desactivaciones que no asumen respuestas neuronales inhibitorias (ver Gusnard & Raichle, 2001). Tal vez, la situación más común es la de un efecto de sustracción inversa, en el que la desactivación es de hecho una activación positiva en el contraste inverso (es decir, la condición control menos la experimental). Si bien esto no suele suceder en los casos de una línea de base simple (como un punto de fijación), es común cuando la comparación involucra dos condiciones similares en cuanto a su complejidad (ver Fig. 5). Por ejemplo, una desactivación asociada con el contraste de rostros de miedo menos rostros de alegría, podría presentar un verdadero decremento en la señal BOLD para los rostros de miedo o una respuesta más alta para los de alegría (ver, por ejemplo, Armony, Corbo, Clement & Brunet, 2005). En este caso, agregar una tercera condición (como rostros neutros, o una condición de línea base de bajo nivel), podría ayudar a distinguir entre las diferentes posibilidades. Otro ejemplo de desactivaciones que se observa a menudo, aun con el uso de estímulos simples, es el de las llamadas redes de base (default network). Éstas son desactivaciones que se observan en regiones tales como la corteza ventral medial prefrontal y el precúneo (precuneus), cuando se compara cualquier tarea con la condición de “reposo”. Si bien aún es algo controvertida, una interpretación popular plantea que estas áreas representan la actividad mental del sujeto mientras “no hace nada”, actividad que cesa en el momento en que el individuo debe enfocar su atención a la tarea específica del experimento. Sin embargo, es importante mencionar que existe evidencia que sugiere que, en algunos casos, la señal BOLD negativa refleja inhibición en la respuesta neuronal. Por ejemplo, usando registros electrofisiológicos y de RMf simultáneamente en monos macacos, Shmuel, Augath, Oeltermann & Logothetis (2006) mostraron que la respuesta BOLD negativa en la corteza visual estaba directamente asociada a un decremento de la respuesta neuronal a niveles por debajo de su actividad espontánea. Asimismo, Devor et al. (2007) confirmaron en experimentos con ratas que mientras un incremento en el volumen de la sangre oxigenada estaba asociado principalmente con la excitación neuronal y la vasodilatación, decrementos en la oxigenación sanguínea se observaban en regiones que presentaban inhibición neuronal y vasoconstricción arterial.

*Causalidad:* La RMf, al igual que todas las técnicas de neuroimagen y electrofisiología, es correlacional, es decir, no permite determinar causalidad, aunque el uso reciente de métodos de conectividad, los cuales abordaremos brevemente más adelante, es muy prometedor al respecto. Asimismo, el hecho de que un área se active durante la ejecución de una tarea no implica que esa área sea indispensable para la tarea en cuestión. Desde esta perspectiva, las neuroimágenes ofrecen resultados complementarios a los estudios de pacientes con lesiones cerebrales, ya que estos últimos pueden demostrar que una región es necesaria para una tarea, pero no nos permiten obtener información sobre su funcionamiento.

Otra falacia lógica que se observa a menudo en la interpretación de estudios de RMf es la llamada inferencia inversa (reverse inference en inglés). En el contexto de RMf esto significa que se infiere la participación de un proceso cognitivo específico en la realización de una tarea a partir de la activación de una región particular del cerebro (Poldrack, 2006).

*Ausencia de activación:* La estadística clásica utilizada en las ciencias biomédicas y la psicología pone énfasis en minimizar los falsos positivos, como se indica más arriba. En términos de activaciones en RMf, esto significa que a través del análisis estadístico nos aseguramos de que no se deba al azar el hecho de que ciertas áreas aparezcan más activadas en una condición que en otra. Si bien esto es claramente importante para poder llegar a conclusiones válidas y relevantes, no debemos perder de vista la otra cara de la moneda: los falsos negativos (ver Fig. 5b). Es decir, es común asumir, aunque sea implícitamente, que las áreas que no son significativas en el contraste de interés no participan en el proceso estudiado. Sin embargo, no es posible realizar tal afirmación desde un punto de vista estadístico, ya que sería equivalente a pretender probar la hipótesis nula. Por otro lado, desde un punto de vista neurofisiológico, es posible que una región cerebral participe activamente en un proceso cognitivo dado, pero su participación no sea fácilmente capturada por la técnica de RMf BOLD (Logothetis, 2008). Es por ello que es de gran valor en el estudio de los procesos cognitivos, la combinación de diferentes métodos o técnicas que aporten información complementaria, garantizando así una mayor fiabilidad y validez de las interpretaciones e inferencias que se realicen a partir de los resultados. Por ejemplo, se puede combinar la RMf con el EEG (no necesariamente en forma simultánea), o contrastar resultados de estudios de neuroimágenes con la información obtenida a través de pacientes con lesiones focalizadas o con datos de investigaciones experimentales con animales no humanos.

*Diferencias interindividuales en el acoplamiento neurovascular:* La variabilidad interindividual en la respuesta hemodinámica representa un problema para la correcta cuantificación de la señal BOLD y puede llevar a una interpretación errónea de la actividad neuronal. Existen diferentes mecanismos que pueden afectar el acoplamiento neurovascular y que generan diferencias entre los individuos relacionadas con los cambios en el estado de oxigenación de la hemoglobina. Entre ellos se encuentran la isquemia cerebral crónica, la proliferación de astrocitos debido a una lesión cerebral que cause gliosis, los cambios en los canales iónicos en el músculo liso vascular debido a hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia y los efectos de medicamentos, entre muchos otros (D’Esposito, Deouell, & Gazzaley, 2003; Steffener, Tabert, Reuben & Stern, 2010). Por ejemplo, se ha encontrado que la respuesta hemodinámica en pacientes con isquemia cerebral difiere de la de los adultos normales, lo cual trae como consecuencia el riesgo de falsos negativos en cuanto a la activación cerebral (Fujiwara et al., 2004). También se han detectado cambios en la respuesta hemodinámica en relación a la edad, el consumo de drogas y el estado de salud en general (D’Esposito et al., 2003; Vaghela et al., 2010). Por lo tanto si queremos estudiar la actividad neuronal en una población determinada, por ejemplo en pacientes psiquiátricos, y compararlos con un grupo control, es necesario considerar

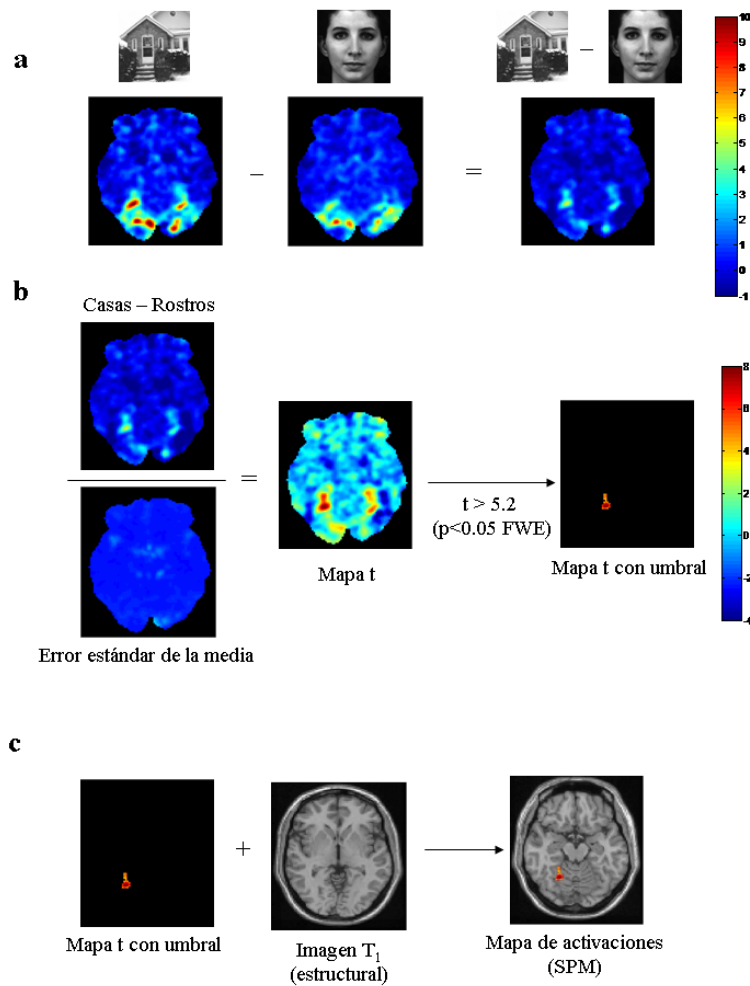


Figura 5. Esquema de las distintas etapas del análisis estadístico de datos de IRMf

(a) Los parámetros correspondientes a la respuesta hemodinámica de cada condición experimental (en este caso imágenes de casas y de rostros) son obtenidos mediante el Modelo Lineal General para cada vóxel y comparados mediante una operación algebraica (es decir, resta de casas menos rostros). (b) La diferencia entre condiciones se divide por el error estándar de la media para obtener un valor t (Test de Student) para cada vóxel, generándose así un mapa de valores t. Sólo aquellos vóxeles cuyos valores t satisfacen el criterio de significación estadística (p.ej.,  $p < 0.05$  corregido para comparaciones múltiples, FWE, ver texto) sobreviven y el resto son eliminados de la imagen, generándose así un mapa de activaciones (SPM, del inglés Statistical Parametric Map, mapa estadístico paramétrico). (c) Este mapa se puede superponer a una imagen anatómica del tipo T1 a fin de identificar las regiones que resultan significativas en la comparación realizada.

que las diferencias de la respuesta hemodinámica pueden deberse al tratamiento farmacológico.

### La RMf y el diagnóstico neuropsicológico

Las imágenes de RMf no permiten valorar el estado de procesos como la atención, la memoria o el lenguaje, dado que cada función cognitiva depende de diferentes regiones cerebrales para su adecuado funcionamiento. Tampoco permite determinar el grado de severidad de una alteración cognitiva o los efectos mentales y conductuales de un daño cerebral, y realizar un diagnóstico categórico tipo “leve,

moderado o severo”. Para ello el neuropsicólogo cuenta con otras técnicas concebidas específicamente para tales objetivos, así como de una sólida formación teórica y clínica. Sin embargo esta técnica puede ofrecer información complementaria de gran utilidad. Por ejemplo, si observamos cierta activación de regiones del hipocampo y encontramos alteraciones en la codificación, podríamos utilizar la RMf para comprobar hipótesis anatómicas (de lateralización) del problema detectado con ayuda de toda la información clínica.

Si partimos de la perspectiva de la neuropsicología clínica tradicional, en la que a cada Sistema Funcional (constituido por distintos factores cognitivos, entendidos como etapas de procesamiento) le corresponde un Sistema Cerebral (trabajo de diferentes regiones), entonces podemos establecer que la información que obtendremos de las imágenes de la RMf está orientada a conocer los sustratos anatómicos de los factores (Ardila & Bernal, 2007), es decir, a examinar el mecanismo cerebral que sustenta las funciones, lo cual es considerado válido sólo si se cuenta con una teoría del procesamiento cognitivo (Xomskaya, 2002). Sin embargo, es importante no caer en la falacia de la inferencia inversa mencionada anteriormente.

La RMf también posibilita conocer la preservación o no de una función en un hemisferio lesionado y proporciona información sobre estrategias o mecanismos compensatorios en la ejecución de una tarea cognitiva. Ejemplo de ello es la incorporación de diferentes regiones cerebrales, las cuales no son observables a través de las herramientas neuropsicológicas (Ávila et al., 2004; Mateo, 2005). En el futuro se espera una mayor contribución de esta técnica en el diagnóstico de algunas patologías cerebrales, particularmente en el diagnóstico del déficit de atención (TDA), a partir de la determinación de los correspondientes patrones de activación neuronal (Chamberlain et al., 2010; Mercadillo, Sánchez-Rey, Sánchez-Cortazar, Ramírez & Barrios, 2011).

Por otra parte, métodos novedosos de análisis en RMf prometen una gran contribución en el diagnóstico neurocognitivo, fundamentalmente de aquellas patologías neurológicas o psiquiátricas que no se deben a una lesión o daño focal, sino a alteraciones en la transferencia de información entre las regiones neuronales (He, Shulman, Snyder & Corbetta, 2007; Rosanova et al., 2012; Sporns, Tononi & Edelman, 2011; Vayá et al., 2011). Hablamos de lo que recientemente se ha dado a conocer como conectividad funcional y efectiva, las cuales difieren de la conectividad estructural que observamos mediante Imágenes de Tensor de Difusión (DTI, del inglés Diffusion Tensor Imaging). La conectividad funcional resulta de especial interés debido a que permite estudiar patrones de activación en distintas regiones del cerebro así como su interacción, yendo más allá del análisis convencional de la determinación de las zonas de mayor activación. Es decir, en esta perspectiva se busca la activación y la relación de diferentes regiones cerebrales ante una tarea o un estímulo determinado. Esta forma de estudiar el cerebro mediante RMf se encuentra más cercana a posturas teóricas que suponen el trabajo de grupos de regiones cerebrales (Luria, 1974; Fuster, 2003) en lugar de localizar funciones completas en regiones circunscritas del cerebro.

En términos más técnicos, la conectividad hace referencia a un concepto estadístico, pues a través del análisis de dependencia estadística, determinada mediante medidas de correlación o covarianza, se relacionan eventos neurofisiológicos distantes con independencia de que existan conexiones estructurales entre las regiones implicadas (Friston, 2002; 2011). Los análisis de conectividad funcional se apoyan en las correlaciones temporales en las que se producen dichos cambios en las diferentes regiones del cerebro. Esto significa que un área del cerebro puede mostrar una activación reducida y, sin embargo, una adecuada conectividad, o por el contrario, puede mostrar una elevada activación y presentar una pobre conectividad. Esta técnica posibilita no sólo examinar en vivo la cooperación funcional

entre regiones cerebrales distantes, sino también investigar cómo las diferencias en dicha conectividad se traducen en déficits neurocognitivos.

Existen grandes expectativas sobre estas técnicas, no sólo en relación a sus posibles aportes en el diagnóstico y el pronóstico de diversas enfermedades (Bihan et al., 2001), sino también en cuanto a la rehabilitación neuropsicológica pues gracias a estas nuevas formas de estudiar el cerebro se ha logrado observar la participación en la recuperación de diferentes regiones cerebrales. Por ejemplo, Warren, Crinion, Lambon y Wise (2009) muestran que la recuperación de la comprensión auditiva en pacientes afásicos se asocia a un aumento de la conectividad funcional entre los lóbulos temporales izquierdo y derecho. De la misma manera se ha podido detectar que al inicio del establecimiento de un cuadro afásico se presentan correlaciones en diferentes regiones del hemisferio dañado, mientras que unos meses después del inicio del trastorno, se observa un patrón de conectividad entre regiones homólogas de ambos hemisferios cerebrales (Ansaldó, Ghazi & Ruiz, 2009; Cappa, 2011). La observación de estos patrones de conectividad y su relación con otras variables como la etiología del padecimiento, la edad del paciente, la localización y extensión de la lesión, así como el tipo de terapia implementado podrán orientarnos mucho mejor en el pronóstico de algunos pacientes afásicos (Marcotte, Perlberg, Marrelec, Benali & Ansaldó, en prensa).

### Resumen y conclusiones

La RMf es una técnica no invasiva que detecta las variaciones en el flujo sanguíneo y en el grado de oxigenación de la sangre subsecuentes a la actividad cerebral. Es decir, proporciona una medida indirecta de la actividad neuronal pues se basa en inferencias a partir de la respuesta hemodinámica.

El complejo proceso de un estudio de RMf se inicia con la elección del diseño experimental, que por lo general será de bloques o eventos relacionados, y culmina con la interpretación de los resultados. En este proceso existen múltiples variables y factores que deben ser rigurosamente controlados para lograr resultados válidos y confiables. En este artículo hemos presentado algunos de ellos, como los relacionados con los procesos mentales que se pretenden medir, las peculiaridades de las condiciones control y experimental, la resolución espacial requerida y el tiempo de duración del estudio. Las imágenes por RMf se obtienen a través de procesamientos matemáticos y estadísticos los cuales dependen de la secuencia de adquisición, el programa empleado y las preferencias del usuario, pero que en general conllevan los siguientes pasos: realineación, normalización, suavizado y análisis estadístico. La interpretación de las imágenes no es menos compleja. En síntesis, consiste en la realización de inferencias sobre los procesos neurocognitivos involucrados en la tarea/estímulo en relación a los mapas de activación obtenidos en el estudio, teniendo presente la existencia de diversos factores que pueden afectar la activación neuronal. Entre los factores a considerar se encuentran las diferencias en el acoplamiento neurovascular que pueden presentar individuos de diferente edad, estado de salud o consumo de medicamentos.

Es importante destacar que muchas de las limitaciones que se adjudican a la RMf existen en otras metodologías. Toda evaluación cuantitativa es necesariamente probabilística, incluyendo, por ejemplo, aquellas que se

obtienen de test neuropsicológicos estandarizados y escalas clínicas. La decisión será categórica, pero los datos no. Por eso, al detectar un problema en la interpretación de un estudio de RMf, es recomendable preguntarse si las críticas seguirían existiendo si, en lugar de la señal BOLD, la variable dependiente (es decir, lo que se mide) fueran tiempos de reacción o porcentajes de acierto. En caso afirmativo, uno puede concluir que el problema o la limitación no está en el uso de la técnica en sí, sino en la formulación conceptual del problema a estudiar, el diseño del experimento o la interpretación de los resultados. Sólo en caso negativo deberíamos atribuirle la sospecha a la técnica de RMf.

La RMf adquiere cada vez mayor importancia en la comprensión del funcionamiento del cerebro y de los correlatos neurobiológicos de ciertas patologías. Dentro de la práctica clínica se destaca en el ámbito neuroquirúrgico como una herramienta valiosa para el mapeo cerebral de ciertos procesos neurofisiológicos y en la investigación de los correlatos neurobiológicos relacionados con el monitoreo de los programas de rehabilitación. Sin embargo, cabe destacar que ninguna técnica por sí sola nos permite decidir inequívocamente si un individuo presenta un trastorno neurocognitivo. Para ello es necesario combinar la información obtenida a través de varios métodos complementarios, como pueden ser la RMf, la electroencefalografía, los estudios neuropsicológicos y otras técnicas al alcance del profesional.

### Referencias

- Anderson, A., Christoff, K., Panitz, D., De Rosa, E., & Gabrieli, J. (2003). Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals. *The Journal of Neuroscience*, 23(13), 5633 - 5627.
- Ansaldo, A., Ghazi, L., Ruiz, A. (2009). Model-driven intervention in bilingual aphasia: Evidence from a case of pathological language mixing. *Aphasiology*, 24(2), 309- 324.
- Ardila, A., Bernal, B. (2007). What can be localized in the brain? Towards a "factor" theory on brain organization of cognition. *International Journal of Neuroscience*, 117(7), 935-69.
- Armony, J., Corbo, V., Clement, M., & Brunet, A. (2005). Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expressions. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1961-1963.
- Ávila, C., Parcet, M., Barros, A., Forn, C., Mallol, R., & González-Darder, J. (2004). Evaluación de la memoria mediante resonancia magnética funcional: aplicaciones en pacientes prequirúrgicos y en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 38(1), 1- 8.
- Bandettini, P., Wong, E., Hinks, R., Tikofsky, R., & Hyde, J. (1992). Time course EPI of human brain function during task activation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 25(2), 390-397.
- Bandettini, P. (2009). Seven topics in functional magnetic resonance imaging. *Journal of Integrative Neuroscience*, 8(3), 371-403.
- Baxendale, S. (2009). The Wada test. *Current Opinion in Neurology*, 22(2), 185-189.
- Bernstein, M., King, K., Zhou, X., & Fong, W. (2004). Handbook of MRI pulse sequences. USA: Elsevier Academic Press.
- Bihan, D., Jean-Francois, P., Poupon, C., Chris, A., Clark, P., Sabina, P., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4), 534-546.
- Boly, M., Phillips, Ch., Baletau, E., Schnakers, C., Degueldre, Ch., Moonen, G., Luxen, A., Peigneux, P., Faymonville, M., Maquet, P., & Laureys, S. (2008). Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. *Human Brain Mapping*, 29(7), 868-874.
- Brázdil, M., Chlebus, P., Mikl, M., Pazourkova, M., Krupa, P., & Rektor, I. (2005). Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *European Journal of Neurology*, 12(4), 268-275.
- Cappa, S. (2011). The neural basis of aphasia rehabilitation: Evidence from neuroimaging and neurostimulation. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 742-754.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J., & Cahill, L. (2000). Event related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional response. *Journal of Neuroscience*, 20(99), 1-5.
- Chamberlain, S., Robbins, T., Winder-Rhodes, S., Müller, U., Sahakian, B., Blackwell, A., & Barnett, J. (2010). Translational Approaches to Frontostriatal Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using a Computerized Neuropsychological Battery. *Biological Psychiatry*, 69(12), 1192-1203.
- Dailey, M., & Cottrell, G. (1999). Organization of face and object recognition in modular neural network models. *Neural Networks*, 12(7-8), 1053-1073.
- D'Esposito, M., Deouell, L., & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(13), 863 - 873.
- Devor, A., Tian, P., Nishimura, N., Teng, I., Hillman, E., & Narayanan, S. (2007). Suppressed neuronal activity and concurrent arteriolar vasoconstriction may explain negative blood oxygenation level-dependent signal. *Journal of Neuroscience*, 27(16), 4452-4459.
- Dolcos, F., Labar, K., & Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, 42(10), 855-863.
- Donders, F. (1869). *On the speed of mental processes*. Amsterdam: North Holland.
- Figley, Ch., & Stroman, P. (2011). The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), 577-588.
- Friston, K. (2002). Beyond Phrenology: What Can Neuroimaging Tell Us About Distributed Circuitry? *Annual Review of Neuroscience*, 25, 221-50.
- Friston, K. (2011). Functional and effective connectivity: A review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36.
- Fujiwara, N., Sakatani, K., Katayama, Y., Murata, Y., Hoshino, T., Fukaya, Ch., & Yamamoto, T. (2004). Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. *NeuroImage*, 21(4), 1464- 1471.
- Fuster J. (2003). *Cortex and mind. Unifying Cognition*. USA: Oxford University Press.
- Genovese, Ch., Lazar, A., & Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*, 15(4), 870-878.
- Girouard, H., & Iadecola, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *Journal of Applied Physiology*, 100(1), 328- 335.
- Greene, J., & Haidt, J. (2002). How (and where) does moral judgment work? *Cognitive Sciences*, 6(12), 517-524.
- Gusnard, D., & Raichle, M. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 685-694.
- Gutbrod, K., Spring, D., Degonda, N., Heinemann, D., Nirko, A., Hauf, M., Ozdoba, Ch., Schnider, A., Schroth, G., & Wiest, R. (2011). Functional MRI evaluation of language dominance compared with the Wada test: a review and a novel sentence task. *Epileptologie*, 28(11), 177 - 196.
- Haacke, E., Brown, R., Thompson, M., & Venkatesan, R. (1999). *Magnetic resonance imaging: Physical principles and sequence design*. New York: Wiley-Liss.
- Hamzei, F., Liepert, J., Dettmers, Ch., Weiller, C., & Rijntjes, M. (2006). Two different reorganization patterns after rehabilitative

- therapy: An exploratory study with fMRI and TMS. *NeuroImage*, 31(2), 710–720.
- Hanakawa, T., Honda, M., Okada, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2003). Neural correlates underlying mental calculation in abacus experts: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 19(2), 296–307.
- Haydon, P., & Carmignoto, G. (2006). Astrocyte Control of Synaptic Transmission and Neurovascular Coupling. *Physiology Reviews*, 86(3), 1009–1031.
- He, B., Shulman, G., Snyder, A., & Corbetta, M. (2007). The role of impaired neuronal communication in neurological disorders. *Current Opinion in Neurology*, 20(6), 655–660.
- Huettel, S. (2009). *Functional Magnetic Imaging*. Sunderland Mass: Sinauer Associates, cop.
- Itier, R., Latinus, M., & Taylor, M. (2006). Face, eye and object early processing: What is the face specificity? *NeuroImage*, 29(2), 667–676.
- Jansen, A., Menke, R., Sommer, J., Förster, A., Bruchmann, S., Hämlema, J., Weber, B., & Knecht, S. (2006). The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI-Robustness and reproducibility. *NeuroImage*, 33(1), 204–217.
- Jezzard, P., Matthews, P., & Smith, S. (2001). *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford University Press.
- Kwong, K., Belliveau, J., Chesler, D., Goldberg, I., Weisskoff, R., Poncelet, B., Kennedy, D., Hoppel, B., Cohen, M., Turner, R., Cheng, H., Brady, T., & Rosen, B. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 89(12), 675–679.
- Lian, Z., & Lauterbur, P. (2000). *Principles of Magnetic Resonance Imaging, A signal processing perspective*. New York: Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc.
- Logothetis, N. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 870–878.
- Luria, A. (1974). *Fundamentos de neuropsicología*. Barcelona: Fontanela
- Maestú, F., Quesney-Molina, F., Ortiz-Alonso, T., Campo, P., Fernández-Lucas, A., & Amo, C. (2003). Cognición y redes neurales: una nueva perspectiva desde la neuroimagen funcional. *Revista de Neurología*, 37(10), 962-966.
- Mao, H., & Berns, S. (2002). MRI in the study of brain functions: clinical perspectives. *Medicamundi*, 46(1), 28- 38.
- Marcotte K., Perlberg V., Marrelec G., Benali H., & Ansaldo A. (en prensa). Default-mode network functional connectivity in aphasia: Therapy-induced Neuroplasticity and Prognosis value. *Neuropsychologia*
- Mateo, V. (2005). Perspectivas recientes en la evaluación neuropsicológica y comportamental del Trastorno por Déficit de Atención. *Revista Electrónica de Investigación Psicoeducativa*, 3(3), 215-232.
- Mercadillo, R., Sánchez-Rey, A., Sánchez-Cortazar, J., Ramírez, E., & Barrios, F. (2011). Resonancia magnética funcional en el diagnóstico clínico del déficit de atención y de la agresión impulsiva infantil: Una propuesta exploratoria. *Salud Mental*, 34(11),11-20.
- Monti, M. (2011). Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Review of the GLM Approach. *Frontiers in Human Neurosciences*, 5(28), 1662-5161.
- Ogawa, S., Lee, T., Kay, A., & Tank, D. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 87(24), 9868–9872.
- Ogawa, S., Tank, D., Menon, R., Ellermann, J., Kim, S., & Merkle, H. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 89(13), 5951-5955.
- Pauling, L., & Corvel, D. (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxy hemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 22(4), 159-163.
- Pasley, B., Inglis, A., & Freeman, R. (2007). Analysis of oxygen metabolism implies a neural origin for the negative BOLD response in human visual cortex. *NeuroImage*, 36(2), 269–276.
- Penny W., Stephan, K., Mechelli, A., & Friston, K. (2004). Modelling functional interaction: a comparison of structural equation and dynamic causal models. *NeuroImage*, 23(1), 264-274.
- Pessoa, L., Japee, S., Sturman, D., & Ungerleider, L. (2006). Target visibility and visual awareness modulate amygdala responses to fearful faces. *Cerebral Cortex*, 16(3), 366-375.
- Petzold, G., & Murthy, M. (2011). Role of astrocytes in neurovascular coupling. *Neuron*, 71(5), 782 – 797.
- Poldrack, R. (2006). Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data?. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(2), 59-63.
- Ríos-Lago, M., Paúl-Lapedriza, N., Muñoz-Céspedes, J., Maestú, F., Álvarez-Linera, J., & Ortiz, T. (2004). Aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de la rehabilitación neuropsicológica. *Revista de Neurología*, 38(4), 366-73.
- Rosanov, M., Gosseries, O., Casarotto, S., Boly, M., Casali, A., Bruno, M., Mariotti, M., Boveroux, P., Tononi, S., & Massimini, M. (2012). Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain*, 5(1), 1-13.
- Sabbah, P., Chassoux, F., Leveque, C., Landre, E., Baudoin-Chial, S., Devaux, B., Mann, M. Godon-Hardy, S., Nioche, C., Ait-Ameur, A., Sarrazin, J., Chodkiewicz, J., & Cordoliani, Y. (2003). Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *NeuroImage*, 18(2), 460–467.
- Sanchez-Carrion, R., Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Falcon, C., Bargallo, N., Roig, T., Bernabeu, M., Tormos, J., & Vendrell, P. (2008). A longitudinal fMRI study of working memory in severe TBI patients with diffuse axonal injury. *Neuroimage*, 43(3), 421–429.
- Sergerie, K., Lepage, M., & Armony, J. (2005). A face to remember: Emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *NeuroImage*, 24(2), 580–585.
- Sergerie, K., Chochol, C., & Armony, J. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 811–830.
- Shmuel, A., Augath, M., Oeltermann, A., & Logothetis, N. (2006). Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience*, 9(4), 569–577.
- Smith, S. (2004). Overview of fMRI analysis. *The British Journal of Radiology*, 77(2), 167–175.
- Sorns, O., Tononi, G., & Edelman, G. (2000). Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Networks*, 13(8-9), 909–922.
- Steffener, J., Tabert, M., Reuben, A., & Stern, A. (2010). Investigating hemodynamic response variability at the group level using basis functions. *NeuroImage*, 49(3), 2113–2122.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *A Coplanar Stereotactic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Takano, T., Tian, G.F., Peng, W., Lou, N., Libionka, W., Han, X., & Nedergaard, M. (2006). Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nature Neuroscience*, 9(2), 260-267.
- Vaghela, V., Kesavadas, C., & Bejoy, T. (2010). Functional magnetic resonance imaging of the brain: A quick review. *Neurology India*, 58(6), 879-885.
- Vayá, M., Molina, J., Escarti, M., Martí, L., Robles, M., Meneu, T. Aguilar, J., & Sanuan, J. (en prensa). Técnicas de análisis de posproceso en resonancia magnética para el estudio de la conectividad cerebral. *Radiología*.
- Vuilleumier, P., Armony, J., Clarke, K., Husain, M., Driver, J., & Dolan, R. (2002) Neural response to emotional faces with and without awareness: Event-related fMRI in a parietal patient with visual extinction and spatial neglect. *Neuropsychologia*, 40(12), 2156-2166.
- Warren, J., Crinion, J., Lambon, A., & Wise, R. (2009). Anterior temporal lobe connectivity correlates with functional outcome after aphasic stroke. *Brain*, 132(12), 3428–3442.

- Worsley, K., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A., Friston, K., & Evans, A. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping, 4*, 58-73.
- Xomskaya, E. (2002). La Escuela Neuropsicológica de A.R. Luria. *Revista Española de Neuropsicología, 4*(2-3), 130-150.