

Neuropsicología y resonancia magnética funcional: conceptos generales

M. Ríos-Lago

Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer (UIPA). Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía. Madrid. Departamento de Psicología Básica II. Facultad de Psicología. UNED. Madrid. Unidad de Daño Cerebral. Hospital Beata María Ana. Madrid. España.

El presente trabajo presenta las tareas específicas del neuropsicólogo en una Unidad de Imagen médica durante el estudio de las relaciones entre el cerebro y la conducta. Su papel como parte del equipo multidisciplinario se centra en el diseño de paradigmas (motor, visual, lenguaje, memoria, etc.), la supervisión de la conducta de los sujetos (pacientes o controles) durante la realización de los registros de resonancia magnética funcional y la interpretación de los resultados. Todo ello obliga al neuropsicólogo a conocer no sólo aquello que le es propio (los procesos cognitivos y sus componentes), sino también las características, posibilidades y limitaciones de la técnica con la que trabaja. De igual forma se introducen algunos conceptos de uso habitual en resonancia magnética funcional y se revisan algunos de los paradigmas de uso más frecuente en contextos clínicos.

Palabras clave: cognición, conducta, Neurociencia, Neuroimagen, Neuropsicología, paradigma, resonancia magnética funcional.

Functional magnetic resonance and neuropsychology: basic concepts

This paper describes the specific tasks of the neuropsychologist in a medical imaging department during the study of the relations between the brain and behavior. The neuropsychologist's role as a member of a multidisciplinary team centers on paradigm design (motor, visual, language, memory, etc.), supervising subjects' (patients' or controls') behavior during functional magnetic resonance acquisition, and interpreting the results. Thus, it is essential for the neuropsychologist to know the characteristics, possibilities, and limitations of the imaging technique as well as aspects directly related to neuropsychology, such as cognitive processes and their components. We also introduce some common concepts in functional magnetic resonance and review some of the paradigms that are most frequently employed in clinical concepts.

Key words: cognition, behavior, Neuroscience, Neuroimaging, Neuropsychology, paradigm, functional magnetic resonance.

Introducción

A lo largo de la Historia, la Radiología y la Psicología se han desarrollado por separado, pero la aparición de las técnicas de neuroimagen, y en especial las técnicas funcionales han revolucionado el estudio de las relaciones entre el cerebro y la conducta, precipitando la colaboración entre ambas disciplinas. Con la aparición de la tomografía por emisión de positrones (PET) en los años ochenta y la resonancia magnética funcional (RMf) en los noventa¹⁻³, las técnicas de neuroimagen funcional se han convertido en un pilar fundamental para el desarrollo de la Neurociencia, permitiendo a los investigadores localizar regiones del cerebro implicadas en la percepción, la acción, la memoria, el lenguaje o la emoción, entre otros^{4,5}.

Los neuropsicólogos (dedicados al estudio de las relaciones entre el cerebro y la conducta) están incorporando de forma masiva el uso de esta tecnología. La RM se ha convertido en una herramienta más dentro de las que dispone el neuropsicólogo

para el conocimiento del sistema nervioso central y su relación con la conducta. Al mismo tiempo, los Servicios de Imagen médica se benefician de la presencia de un neuropsicólogo, conocedor de los procesos cognitivos y sus componentes, ya que, como se verá a continuación, ha de estar implicado en el diseño de los estudios y la interpretación de los resultados.

En el presente trabajo se revisa el papel del neuropsicólogo en un Servicio de Imagen médica, mostrando las áreas en las que tiene cabida su participación. Éstas se centran fundamentalmente en el diseño de los paradigmas, la supervisión de la conducta del sujeto durante la realización del estudio de RMf y, finalmente, en la interpretación de los resultados. De igual modo se introducen algunos conceptos frecuentes en el uso de la RMf, así como los paradigmas validados de uso más frecuente en el ámbito clínico.

Resonancia magnética funcional

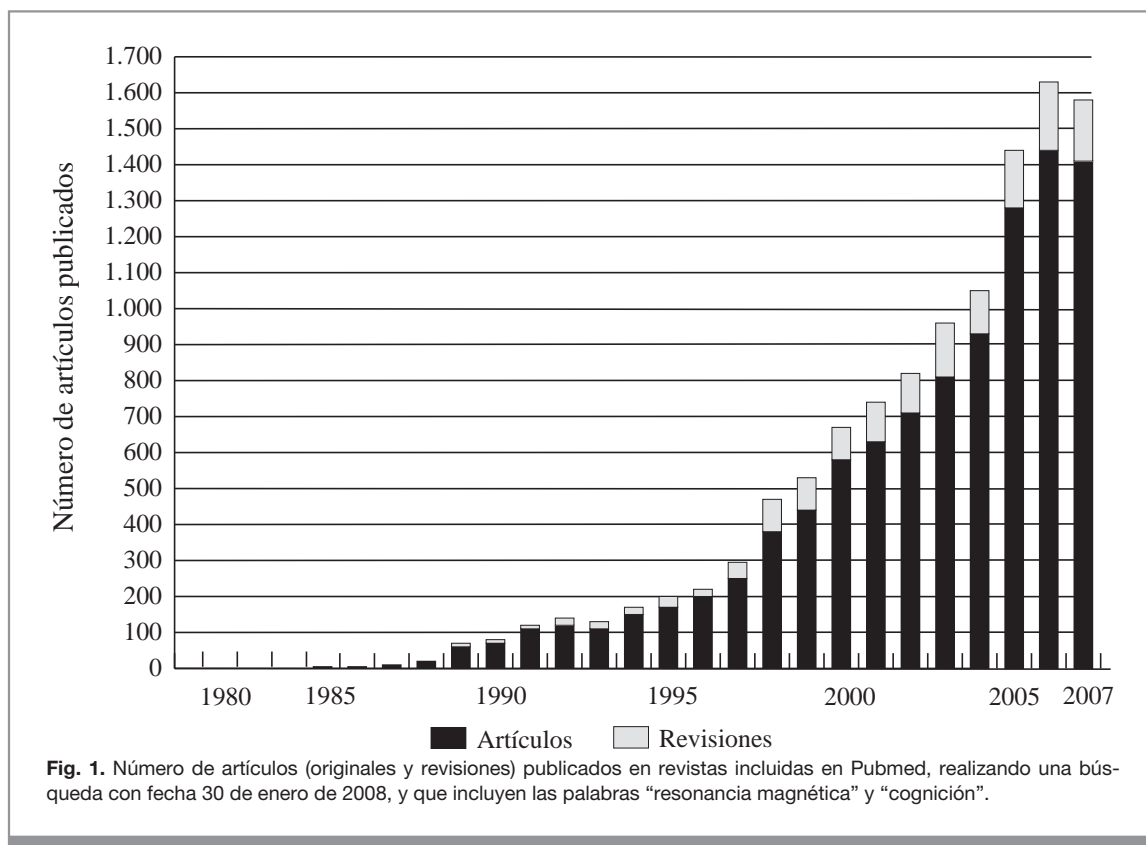
Mostrar las bases neurofisiológicas de la RMf excede los objetivos de este trabajo, si bien vale la pena señalar que la RMf es una herramienta que permite el registro en vivo de la actividad cerebral en el humano. Esta técnica se basa en el efecto BOLD (*blood oxygenation level dependent*), que utiliza las propiedades magnéticas de la oxi y deoxihemoglobina como contraste endó-

Correspondencia:

MARCOS RÍOS-LAGO. Departamento de Psicología Básica II. Facultad de Psicología. UNED. C/ Juan del Rosal, 10. 28040 Madrid. España. mrios@psi.uned.es

Recibido: 19-II-08

Aceptado: 24-IV-08



geno, lo que permitirá detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral². La alteración que produce la presencia de deoxihemoglobina en el campo magnético disminuye ligeramente la señal en T2*, mientras que la oxihemoglobina que es diamagnética tiene un efecto inapreciable sobre el T2*. Estas pequeñas diferencias son detectadas al comparar las imágenes mediante procedimientos estadísticos, dando lugar a mapas de activación superpuestos a imágenes de alta resolución.

Su escasa invasividad, la posibilidad de repetir estudios en el mismo paciente con frecuencia, la resolución espacial que ofrece y su disponibilidad han convertido la RMf en una de las técnicas de neuroimagen más empleadas en la Neurociencia actual. Sirva como ejemplo el importante aumento del número de artículos publicados que tratan de desentrañar la relación entre el cerebro y la cognición (fig. 1), e incluso en la creación de revistas científicas especializadas como *Neuroimage* (1992) o *Human Brain Mapping* (1993), cuyo objetivo es esclarecer la localización y funcionamiento de los procesos cognitivos en el cerebro.

Gracias al uso de estas técnicas es posible alcanzar metas relevantes tanto desde un punto de vista clínico como para la investigación básica. La RMf permite definir el modo en que funcionan distintas regiones del cerebro, estudiar su evolución a lo

largo del ciclo vital y profundizar en el conocimiento de sus enfermedades. Algunas de sus posibles aplicaciones son:

1. Localizar un proceso⁽¹⁾ cognitivo, un mecanismo motor o perceptivo a modo de frenología⁽²⁾ moderna (tanto para planificar una cirugía como para investigar la organización funcional del cerebro)^{6,7}.
2. Caracterizar las respuestas y función de determinadas regiones del cerebro.
3. Estudiar el funcionamiento irregular del cerebro en pacientes.
4. Seguir el efecto de un tratamiento (farmacológico, por ejemplo) sobre determinadas regiones del cerebro⁸.
5. Evaluar el papel de la experiencia y el entrenamiento sobre los mecanismos de plasticidad cerebral (por ejemplo, en pacientes con daño cerebral adquirido o en estudios de envejecimiento y demencia) (fig. 2)^{9,10}.

Sea cual sea el interés del estudio, éste ha de seguir un proceso (fig. 3) en el que participan diferentes profesionales, pero en el que el neuropsicólogo tiene un papel esencial, tanto en el diseño de los paradigmas como en el control de la ejecución de los mismos, y finalmente en la interpretación de los resultados¹¹.

El diseño de paradigmas

Un paradigma es el conjunto de estímulos que, organizados con determinadas pautas temporales, conforman la tarea que ha de realizar el sujeto durante la adquisición de las imágenes por RMf. El objetivo del paradigma es poner en marcha procesos cognitivos, motores o sensoriales específicos, de modo que sea

⁽¹⁾ Proceso: operación o conjunto de operaciones que transforman un *input* (un estímulo externo, por ejemplo) en un *output* (por ejemplo, una respuesta conductual observable).

⁽²⁾ Teoría que afirmaba que es posible determinar la personalidad, habilidades y carácter de una persona basándose en la forma de su cabeza. Fue desarrollada en el siglo XIX por el neuroanatomista alemán Franz Joseph Gall.

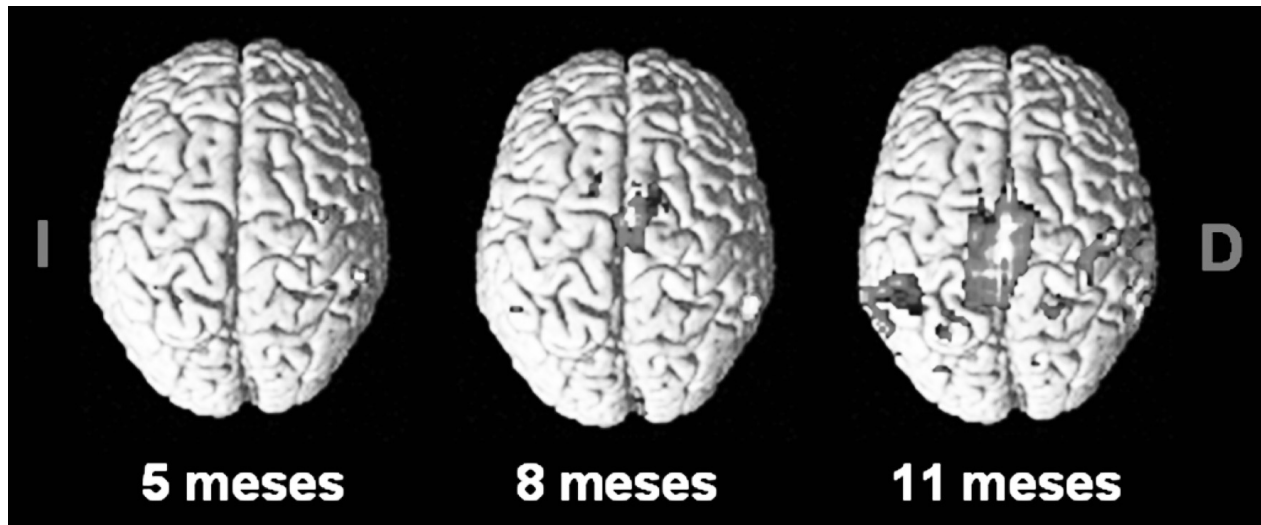


Fig. 2. Estudio longitudinal de resonancia magnética funcional mediante un paradigma motor. Se observa el proceso de reorganización cortical de un paciente con dificultades motoras tras sufrir un accidente cerebrovascular^a.

posible “localizar” la arquitectura funcional⁽³⁾ subyacente a ellos. Así, el papel del neuropsicólogo es maximizar las posibilidades de la RMf a través del control experimental de las variables, por lo que debe considerar los estímulos que se van a presentar, su duración, el intervalo entre éstos, su presentación temporal en función del tiempo de repetición, las instrucciones que se dan al sujeto participante sobre la tarea a realizar, así como la necesidad o no del registro de sus respuestas. Pequeñas variaciones en alguno de estos parámetros pueden llevar a resultados notoriamente diferentes^{5,11-14}.

El diseño del paradigma puede cumplir un doble objetivo. Por un lado, determinar si un área está activa o no (capacidad de detección) y, por otro, estimar el cambio de esa actividad a lo largo del tiempo o, dicho de otro modo, describir con precisión la respuesta hemodinámica en una región específica del cerebro ante la aparición de un determinado tipo de estímulo (capacidad de estimación)¹³. Cada uno de estos objetivos guarda relación respectivamente con los diseños de bloques y los diseños ligados a eventos (ER, *event-related designs*).

El diseño de estos paradigmas y, por extensión, la base de los estudios de RMf tienen su origen en un procedimiento desarrollado en el siglo XIX¹⁵, donde cobran especial importancia las comparaciones experimentales que se van a realizar. En todo estudio con RMf es preciso comparar, al menos, dos condiciones, de modo que sea posible estudiar las diferencias en la señal asociada a cada una de ellas.

Diseños de bloques

En el procedimiento más sencillo se comparan períodos (o bloques) de actividad (con la tarea de interés), frente a períodos de

control o de reposo¹⁶⁻¹⁹ (fig. 4). En este diseño el sujeto realiza dos condiciones: una de “activación” y una de “control”. El número de bloques variará en función del tipo de estudio, con la norma de que al aumentar el número de bloques se incrementará la potencia de contraste y la significación estadística. En general, durante la condición de control se pide al sujeto que “no haga nada” o que deje de hacer la tarea solicitada en la condición de “activación”. En estos casos se denomina “reposo”. Es posible comparar condiciones muy similares, salvo en el proceso de interés (el componente específico que se desea estudiar), obteniendo así resultados mucho más específicos. En la figura 5 se muestra un ejemplo con el lenguaje.

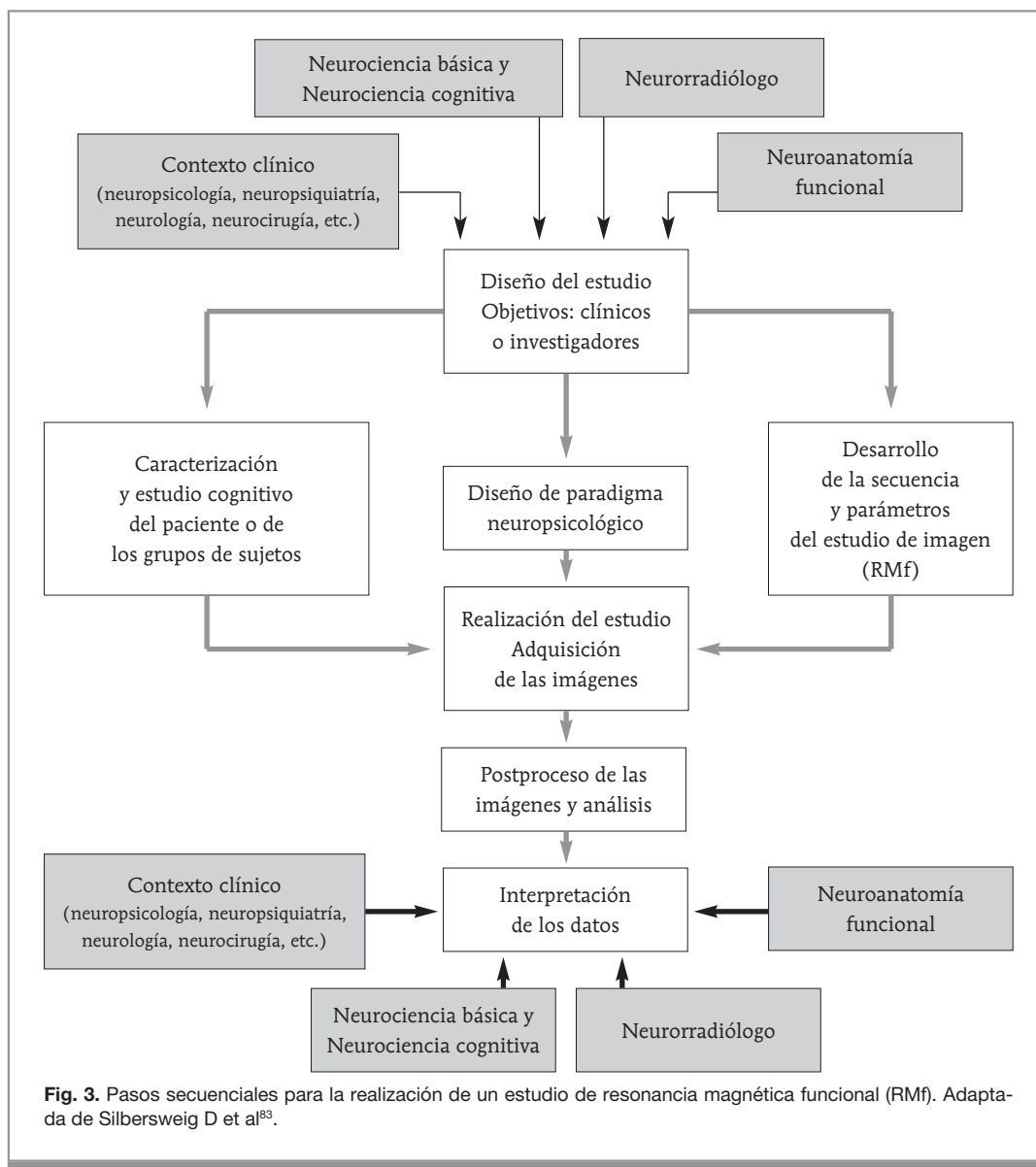
Los diseños de bloques presentan numerosas ventajas que los hacen propicios para ser empleados en el contexto clínico (tabla 1). Éstos son de gran interés cuando el objetivo del experimento es la detección de la activación, lo que suele ser la norma en el ámbito clínico. Además, su posproceso y análisis es relativamente sencillo, de modo que es posible incluso –con el *software* apropiado– obtener resultados en tiempo real (con un pequeño retraso de 4-5 segundos). Este control del resultado en tiempo real es muy útil, ya que permite comprobar si el paciente está realizando el proceso de forma adecuada.

Las características y parámetros de un diseño de bloques son los siguientes:

Duración de los bloques

La duración y longitud óptima de los bloques para obtener una potencia de contraste máxima se encuentra entre los 14 y los 20 segundos²⁰, aunque es posible emplear bloques ligeramente más largos (unos 30 segundos)²¹. En general, los más largos permiten la estabilidad de respuestas sostenidas en el tiempo, lo que facilita que la respuesta hemodinámica se sature alcanzando un máximo, hecho que ocurre aproximadamente tras 10 segundos de estimulación. Por el contrario, los más cortos permiten incrementar el número de “transiciones” entre las condiciones, aumentando así la variabilidad asociada a la tarea.

⁽³⁾ Arquitectura funcional hace referencia al conjunto de estructuras y procesos que participan en la realización de diferentes tareas.



Periodicidad de los bloques

Ha de ser considerada con el objetivo de no confundir la actividad relacionada con la tarea con otros factores. Por ejemplo, si la persona respira con una cadencia de 5 segundos y los bloques ocurren con la misma frecuencia, parte de los resultados pueden verse afectados de manera consistente por otro factor (en este ejemplo, con la tasa respiratoria, lo que se puede resolver empleando una periodicidad claramente distinta a la de la variable de confusión).

Duración de los estímulos

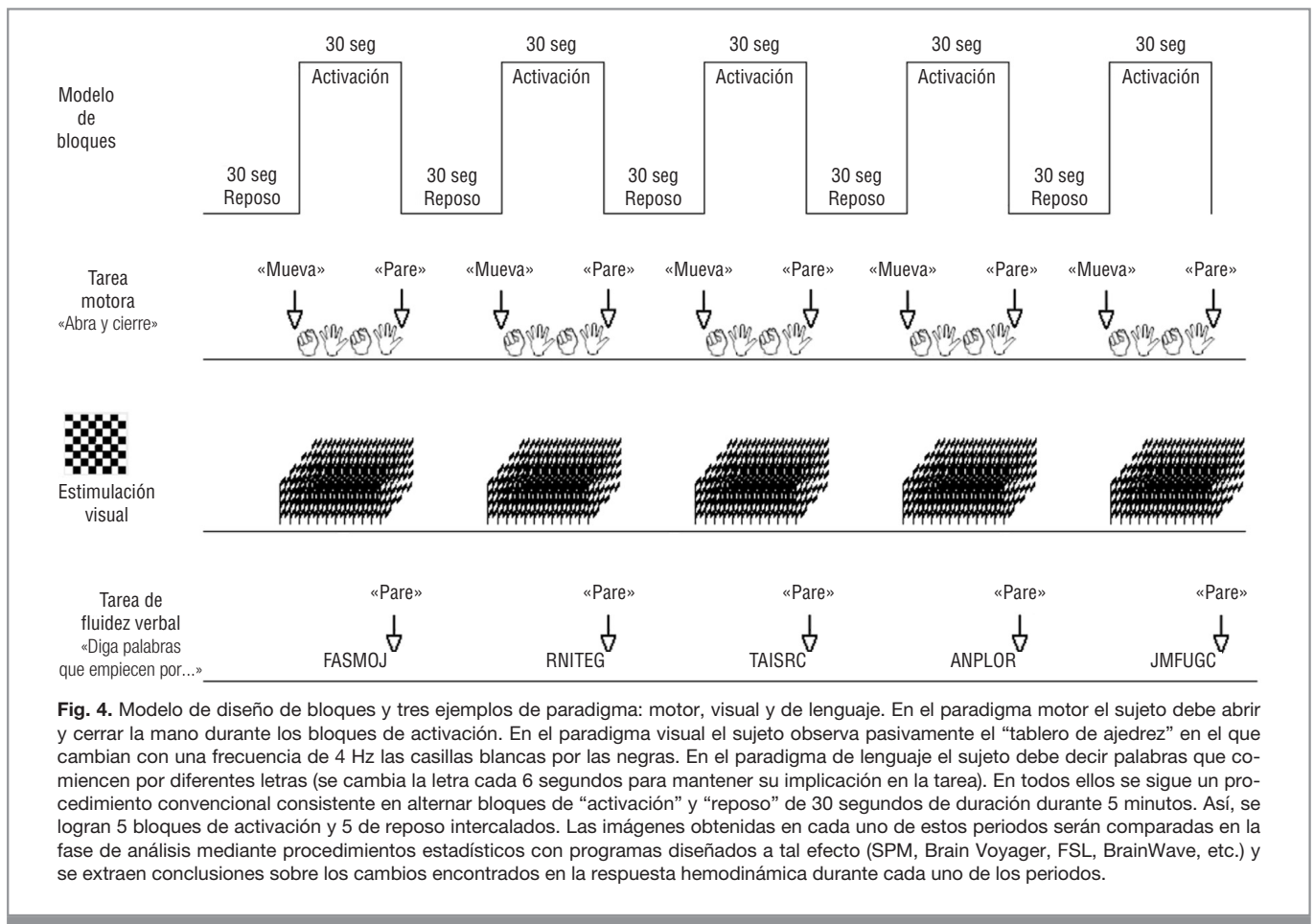
Para aumentar la sensibilidad del estudio hay que maximizar el tiempo en el que el estímulo está presente y minimizar el intervalo entre estímulos (ISI, *interstimulus interval*)²².

Número de bloques

A mayor número de bloques, mayor potencia de contraste. Sin embargo, un aumento en la duración del estudio provocará efectos negativos, como el cansancio del sujeto o la habituación a la tarea. En este caso se mejora la calidad estadística del estudio a costa de la validez psicológica del mismo. Por el contrario, un diseño con pocos bloques es más sensible a la deriva o inestabilidad de la señal de la RM. Por ello es preciso equilibrar la balanza entre la validez psicológica y la potencia de contraste deseada, en función de las necesidades del estudio.

Número de condiciones

Han de ser las menos posibles. En general, en el contexto clínico se usan dos condiciones: activación y reposo. Es posible usar



hasta 4 por serie, siendo deseable que todas ellas se realicen dentro de la misma secuencia, bajo las mismas condiciones de registro.

Diseños ligados a eventos

Los diseños ER son más complejos en cuanto a su elaboración, realización y análisis; sin embargo, son más ricos en cuanto a las posibilidades que ofrecen. Éstos permiten al investigador caracterizar la respuesta BOLD en función de los distintos tipos de ensayo o de las respuestas del participante (ejecución de la tarea, los tiempos de reacción, etc.) de forma análoga a los estudios con potenciales evocados mediante registros electroencefalográficos^{13,23-25}. Durante la fase de análisis se obtiene una “respuesta hemodinámica promedio” para cada tipo de estímulo, respuesta o ensayo, así como un mapa estadístico (fig. 6).

Así, se elimina la posible confusión entre el “estado general del sujeto” y la “respuesta específica al ítem”²⁶, y permiten aumentar el número de conclusiones que se pueden obtener con una misma adquisición, siendo más específico en cada una de ellas, evitando problemas derivados de las expectativas y la habituación, propias de los diseños de bloques (tabla 2).

Así, los diseños ER resuelven algunas de las limitaciones de los diseños de bloques, siendo una herramienta de gran utilidad para el estudio de los procesos cognitivos, sensoriales y motores (tabla 3), si bien no están exentos de limitaciones^{20,21,27} (tabla 4). La compleja elaboración del diseño, aplicación, posproceso e interpreta-

ción de los resultados hacen que su uso quede limitado casi exclusivamente a la investigación. Además, la capacidad para detectar resultados en estudios de caso único es menor que en los diseños de bloques, restringiendo aún más su uso clínico¹⁴.

Los diseños ER no son un diseño único, y los parámetros que han de ser tenidos en cuenta son múltiples. Su descripción precisa excede los objetivos del presente trabajo, por lo que el lector interesado puede acudir a fuentes más específicas para una descripción más exhaustiva^{11,13,14,28,29}.

Aplicación de la resonancia magnética funcional en el contexto clínico

La localización de procesos en el cerebro desde un punto de vista clínico es de una gran utilidad. Aunque su uso no está generalizado, la RMf se emplea como un medio diagnóstico cada vez más frecuente, si bien está casi restringida a la creación de mapas corticales para detectar áreas de riesgo en los procedimientos quirúrgicos (áreas del lenguaje, corteza motora y visual), y también para determinar el hemisferio dominante para el lenguaje o la memoria. La obtención de estos mapas posibilita una cirugía menos invasiva al respetar zonas relacionadas con determinados procesos cerebrales, localizados en sitios no habituales, quizá desplazados por las lesiones, por fenómenos de plasticidad cerebral o por variaciones individuales^{6,7,30,31}. En cualquier caso, las aplicaciones más importantes son las siguientes³²:

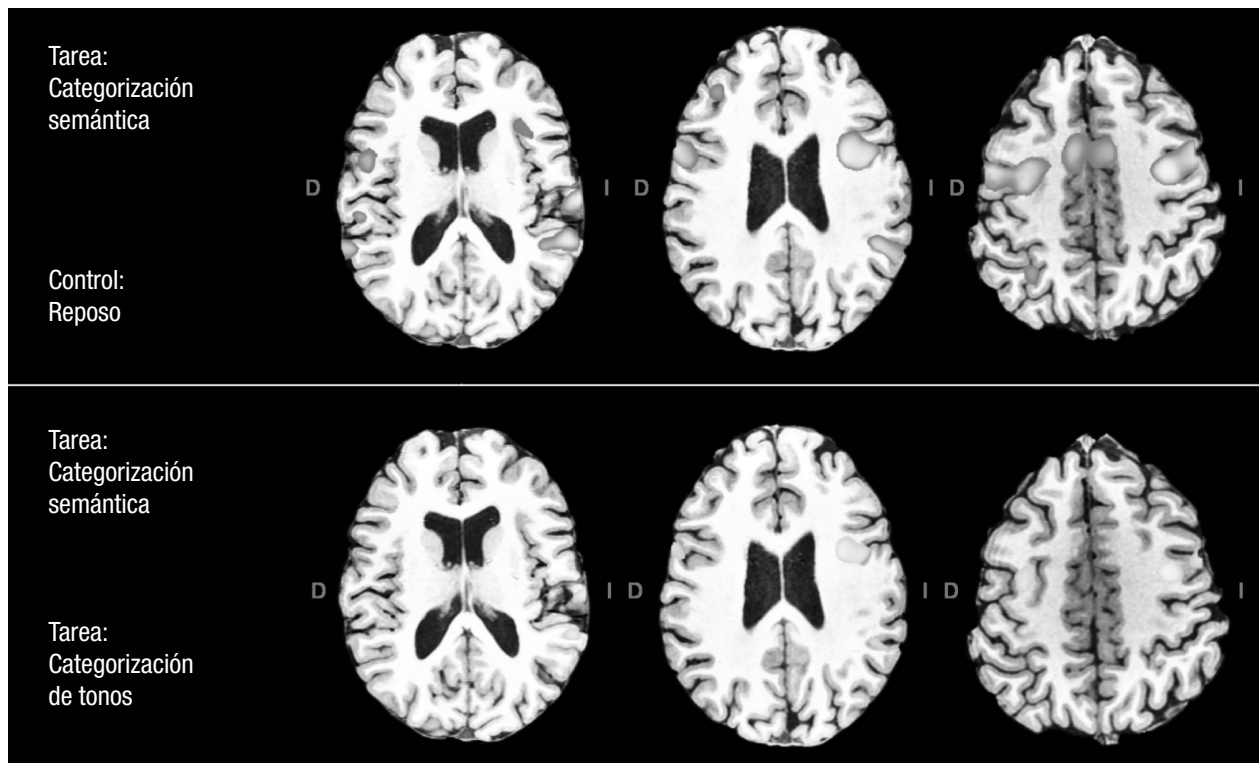


Fig. 5. Estudios de lenguaje. Los resultados de un estudio de resonancia magnética funcional dependen no sólo de la tarea realizada en los períodos de “activación”, sino también de la condición de “control”. En la parte inferior se aprecia cómo diversas áreas de actividad desaparecen al realizar un contraste más restrictivo, eliminando toda la actividad asociada a la “categorización” (Hospital Ruber Internacional; con permiso).

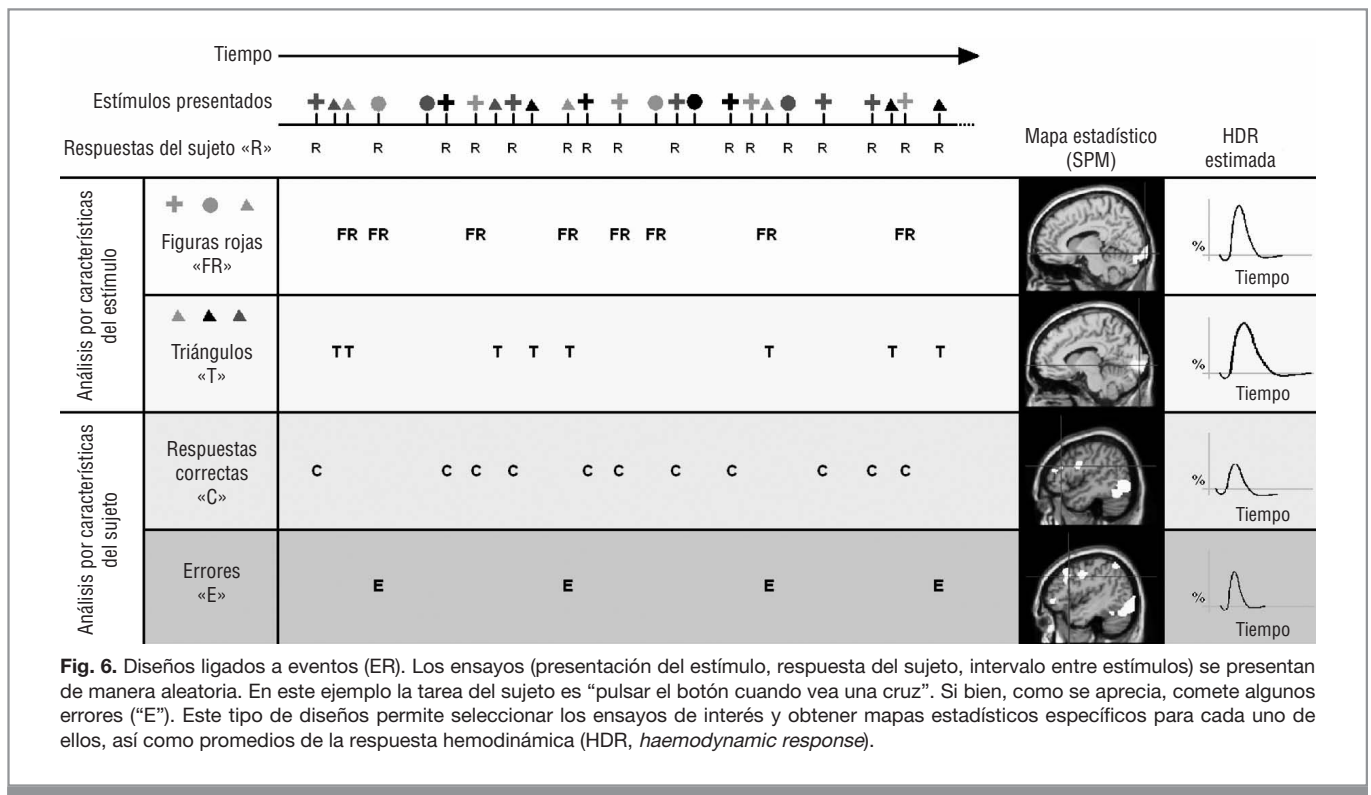
1. Demostrar el funcionamiento anormal de determinadas estructuras (para el diagnóstico).
2. Localización de la actividad asociada a la función en cerebros lesionados (mapas prequirúrgicos).
3. Estudiar los mecanismos de recuperación de la función tras una lesión o en el desarrollo normal.
4. Ser un biomarcador objetivo para evaluar la respuesta terapéutica y el pronóstico de los pacientes.

Sin embargo, más allá de los mapas de actividad prequirúrgicos, el uso clínico de la RMf se encuentra muy limitado³³. Para que su utilización se generalice y puedan interpretarse adecuadamente, los resultados se han de cumplir los siguientes crite-

rios^{32,34}: a) es necesario el desarrollo de paradigmas apropiados para evocar la actividad de interés y ha de estar validada en sujetos sanos; b) el procedimiento debe ser aplicable en la mayoría de los pacientes; c) debe aportar información relevante en los estudios de caso único; d) ha de mostrar una alta fiabilidad test-retest; e) la información proporcionada ha de mostrar validez convergente con la proporcionada por el test de Wada (TW) o por la electrocorticografía intraoperatoria; f) la información ha de ser tan fiable como la que aportan otros métodos cerebrales, organizados por características demográficas y clínicas, que incluyan diferentes edades, niveles educativos, niveles

TABLA 1. Ventajas de los diseños de bloques

Su sencillez los hace comprensibles para su uso en pacientes con rendimiento deteriorado
Corta duración
Facilitan el uso de tareas de estimulación pasiva o sensorial
Eliminan el cambio de tarea rápido y constante propio de los diseños ligados a eventos
Útiles para el estudio de componentes cognitivos que no están sujetos a variación paramétrica; todos los ensayos son categóricos y consistentes
Algunas manipulaciones experimentales tienen más efecto en diseños de bloques (por ejemplo, cambios en atención selectiva)
Alta consistencia de los resultados inter e intrasujeto
Elevada potencia de contraste. Alta sensibilidad para la “detección” de efectos muy pequeños
Buena relación señal-ruido



de dificultad de la tarea u otros parámetros específicos de cada tipo de paciente.

Paradigmas frecuentes en estudios clínicos

De acuerdo con estos criterios de calidad establecidos, el neuropsicólogo debe proporcionar paradigmas válidos (siempre miden

lo que se quiere medir) y fiables (siempre miden lo mismo) para la localización de los procesos de interés. Con ese objetivo numerosos trabajos emplean una “batería” de tareas para RMf que aporte validez convergente e información relevante para la toma de decisiones^{7,35,36}.

Los estudios más fiables son aquellos que implican áreas cerebrales primarias. En este grupo destacan fundamentalmente los estudios de corteza visual, que tienen como objetivo investigar el modo en el que la corteza occipital responde a diferentes carac-

TABLA 2. Limitaciones de los diseños de bloques

Una mala elección de la línea llevará a conclusiones incorrectas
No se pueden realizar muchas tareas de forma simultánea o repetida
Incrementa la fatiga y los cambios en el nivel de atención
Facilita la anticipación de los sujetos (predicción de los acontecimientos)
Dificultad para mantener el mismo “estado cognitivo” (<i>set</i>) durante los bloques largos, que puede cambiar a lo largo del registro
Habitua a la rápida con determinados estímulos (por ejemplo, respuesta olfativa)
Asume la “inserción pura” y la sustracción cognitiva
Posible confusión que se deriva de agrupar todos los ensayos de un mismo tipo en un mismo bloque, mezclando respuestas correctas e incorrectas o distintos tiempos de reacción
Dificultad de encajar en diseños de bloques determinados paradigmas (por ejemplo, paradigmas <i>oddball</i>)
Imposibilidad de separar y estudiar respuestas individuales
Dificultad para estimar y describir la respuesta hemodinámica
Dificultad para identificar la magnitud de la activación
Muy sensibles a la deriva de la señal

*Paradigma de tipo *oddball*: el interés del estudio reside en el efecto novedoso que producen los estímulos que rompen el contexto. Para ello, los estímulos de interés han de ser poco frecuentes y sobresalir de entre una multitud de ensayos monótonos que forman el contexto. En estos casos el diseño más conveniente es el ligado a eventos.

TABLA 3. Ventajas de los diseños *event-related*

Permiten estudiar determinados procesos difíciles de encajar en un diseño de bloques (paradigmas de tipo <i>oddball</i>)
Permiten la separación entre el “estado cognitivo” general del sujeto y la actividad cerebral asociada a eventos específicos
Flexibilidad y presentación aleatoria de los ensayos: elimina la predictibilidad de los diseños de bloques
Permiten la agrupación <i>a posteriori</i> de los ensayos de acuerdo con determinadas variables como la respuesta de los sujetos (correctas-incorrectas, recordadas-olvidadas, rápidas-lentas, etc.)
Permiten el estudio de acontecimientos raros e impredecibles, o incluso el estudio de acontecimientos que sólo pueden ser indicados por el propio sujeto experimental
Permiten la comparación entre técnicas con procedimientos similares como la electroencefalografía o la magnetoencefalografía
Permiten estudiar la dinámica temporal de la respuesta BOLD

BOLD: *blood oxygenation level dependent*.

terísticas de los estímulos para localizar diferentes áreas visuales para la planificación de tratamientos quirúrgicos o de radioterapia (fig. 7)^{12,37-39}. Los estudios que muestran una mayor estandarización y utilidad clínica clara son los motores, por lo que a continuación se tratan de forma específica.

Estudios motores

Van dirigidos a la localización de la red motora, principalmente áreas motoras primarias, área motora suplementaria y cerebelo. Existen diferentes modalidades de tarea motora que permiten localizar fácilmente la actividad, tanto en tareas de movimiento de la mano como del pie, de los labios o de la lengua^{40,41}. Todas ellas son fácilmente reproducibles intra e intersujetos.

Los más frecuentes se centran en el estudio de movimientos de la mano, y las posibilidades son múltiples: movimientos de flexión y extensión de los cuatro dedos frente al pulgar, apretar una pelota de espuma (para mantener constante la fuerza que hace el sujeto), abrir y cerrar el puño (variando parámetros como la frecuencia del movimiento) o el llamado *finger-tapping*, en el que el sujeto debe ir tocando con el pulgar de forma secuencial cada uno de los otros dedos de la mano (fig. 8)^{42,43}. Parece que las diferentes tareas empleadas no hacen variar en gran medida los patrones de actividad, si bien cada uno de ellos aporta pequeñas diferencias que pueden ser de interés en función de los objetivos del estudio⁴³.

Los estudios motores han sido validados mediante electrocorticografía, mostrando un buen ajuste en los resultados obtenidos con ambas técnicas^{32,36,44}. Otros trabajos muestran una alta correlación entre RMf y estimulación magnética transcraneal cuando se usan ambas técnicas para localizar el desplazamiento de la corteza motora previo a procedimientos quirúrgicos⁴⁵.

Estudios de lenguaje

Las tareas de lenguaje muestran una alta fiabilidad test-retest, lo que ha permitido una amplia implantación y su uso clínico⁴⁶. Se trata de un conjunto de paradigmas diseñados para localizar y lateralizar el lenguaje (o sus componentes), y su uso clínico es uno de los más extendidos. Algunos ejemplos de paradigmas utilizados para provocar una actividad asociada al lenguaje son:

1. Fluidez verbal: el sujeto debe nombrar palabras que empiecen por una letra determinada “A”, “F”, “J”, etc. o pertenezcan a una categoría, como animales, muebles, etc. Ésta es una de las tareas de lenguaje en las que el índice de lateralización (IL) obtenido suele ser muy elevado⁴⁷, y de ahí su uso extendido tanto en investigación básica como en el contexto clínico^{44,48,49}. La actividad encontrada en diversos estudios incluye las áreas frontales dorsolaterales izquierdas.

2. Generación de sinónimos o antónimos: se presentan numerosas palabras y el sujeto debe dar un sinónimo para cada una de ellas. Las regiones de activación son similares a las tareas de fluidez verbal, si bien podría reclutar regiones posteriores del lóbulo temporal asociadas al significado de las palabras.

3. Comprensión lectora: presentando textos visualmente que el sujeto ha de leer. La actividad estaría asociada al hemisferio izquierdo, en regiones como el giro fusiforme, circunvolución temporal superior y circunvolución frontal inferior⁵⁰.

4. Categorización semántica: se presentan palabras que el sujeto debe clasificar entre dos posibles categorías, por ejemplo: seres vivos-objetos inertes, animales domésticos-animales salvajes, etc. La actividad esperada se localiza en regiones prefrontales izquierdas, temporales ventrales y laterales y parietales posteriores, relacionadas con el procesamiento semántico⁵⁰.

5. Repetición de palabras: el sujeto debe repetir las palabras que se le van presentando por vía auditiva o visual, lo que implica tanto la capacidad de selección fonética como la de combina-

TABLA 4. Limitaciones de los diseños *event-related*

Algunos procesos no pueden ser estudiados en períodos cortos de tiempo y es necesario estudiarlos de forma sostenida con un diseño de bloques
Menor efectividad para detectar un efecto. Menor potencia de contraste
Se produce un efecto diferencial de los intervalos interestímulos. Los intervalos largos no incrementan de forma óptima la varianza del estímulo y los cortos pueden producir efectos refractarios
Algunas de sus ventajas no son siempre aplicables, como la presentación aleatoria de estímulos (por ejemplo, en estudios de memoria no es posible presentar aleatoriamente los estímulos, ya que la fase de aprendizaje debe anteceder a la de recuerdo)
Posibles dificultades con determinados grupos de sujetos: niños pequeños o pacientes con lesiones frontales pueden no realizar correctamente las tareas, por dificultades en el cambio constante de estímulos y tareas

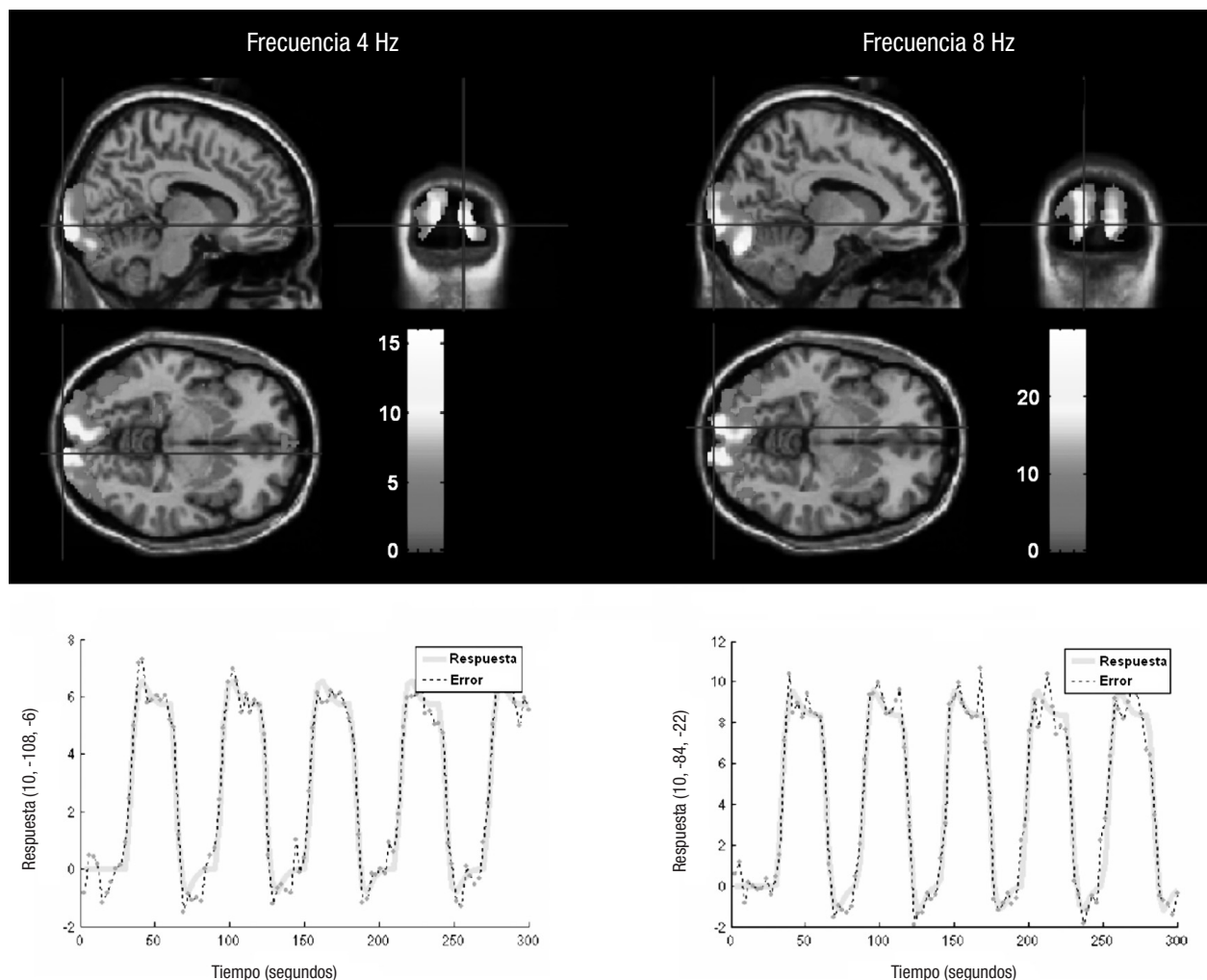


Fig. 7. Estudios de corteza visual. Las regiones de activación han sido provocadas mediante la presentación de estímulos en “tablero de ajedrez” que cambian el blanco por el negro con una frecuencia de 4 Hz (imagen A) y 8 Hz (imagen B). Obsérvese en los gráficos inferiores el porcentaje de cambio de la señal, que se sitúa en torno al 6% con estimulación de 4 Hz, y en torno al 9% con estimulación de 8 Hz (Hospital Ruber Internacional; con permiso).

ción o formulación fonética. Dado que en esta tarea se requiere la producción lingüística y la percepción del lenguaje, se necesita tanto la participación del lóbulo frontal como del temporal. Las tareas de recepción provocan activación de áreas auditivas o visuales primarias y de asociación, de forma inespecífica, aunque también se activarán áreas relacionadas con el procesamiento lingüístico de las palabras. El resultado es la observación de actividad, sobre todo en circunvolución temporal superior (CTS), de forma bilateral y con escaso IL, aunque algunos individuos presentan clara predominancia hemisférica^{47,51,52}.

6. Denominación de objetos: dar nombre a una serie de objetos que se presentan visualmente. Activará corteza visual y regiones asociadas al reconocimiento de objetos, pero también regiones vinculadas al sistema semántico, como la corteza ventrolateral temporal. Debido a la producción de lenguaje que se solicita al sujeto también se observará una actividad frontal izquierda⁵⁰.

Diversos estudios comparativos entre el TW y la RMf prueban que ésta es una técnica fiable para determinar la dominancia

hemisférica⁵³⁻⁵⁸. Otros trabajos han mostrado la concordancia entre los resultados obtenidos con RMf y los aportados por la electrocorticografía. Todos ellos muestran un alto valor predictivo de la RMf^{59,60}.

En ocasiones puede ser conveniente utilizar un IL, si bien no existe un acuerdo total sobre el modo óptimo de calcularlo⁴⁷. Recientemente algunos autores⁶¹ calcularon diferentes índices para el mismo grupo de pacientes con epilepsia, encontrando que el IL correlacionaba 0,94 con el TW en el área de Broca.

Por último, vale la pena señalar que la región que permite obtener un IL más evidente son los lóbulos frontales. Estas estructuras suelen presentar una asimetría aún más clara si cabe que la que producen determinadas tareas lingüísticas en los lóbulos temporales⁶²⁻⁶⁵. En general, la localización del área de Broca es relativamente sencilla empleando tareas de producción de lenguaje, y son deseables para “simplemente” lateralizar el mismo⁴³. Por el contrario, la localización del área de Wernicke es más compleja, siendo necesaria la combinación de elementos

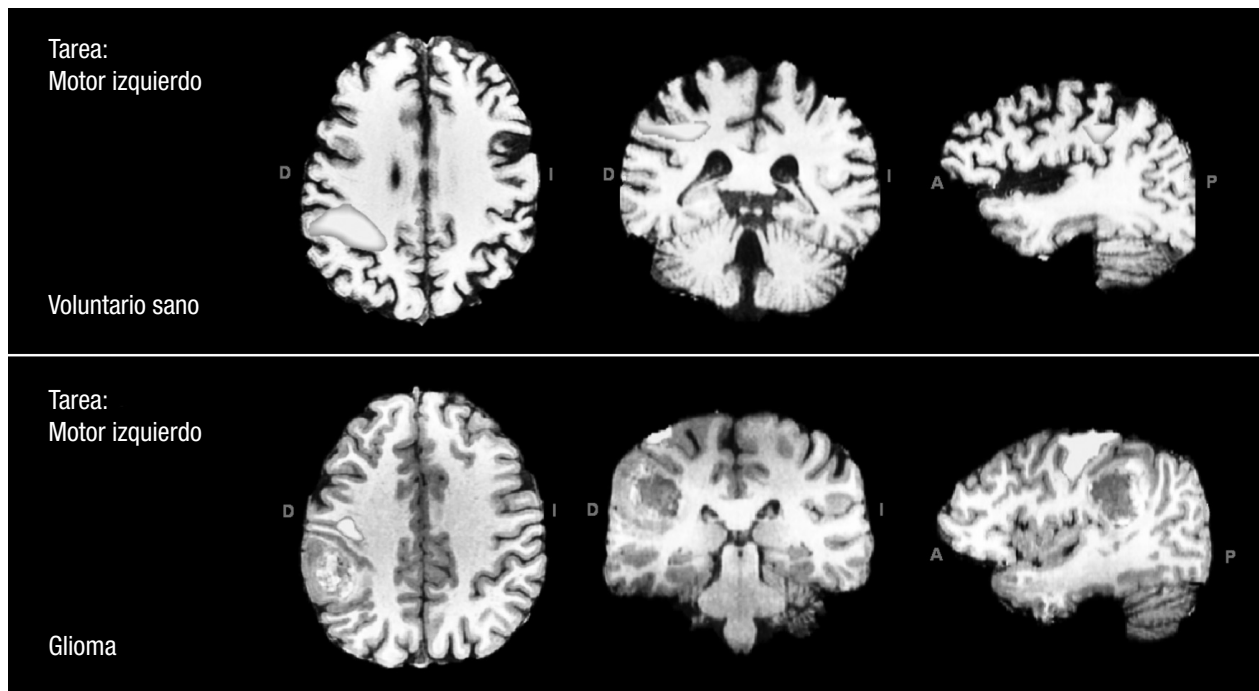


Fig. 8. Estudio motor. Movimiento de la mano izquierda durante los bloques de “activación” y reposo en los bloques de “control”. En la figura superior se muestra el resultado en un voluntario sano. En la parte inferior se observa el desplazamiento del área motora primaria como consecuencia de la aparición de un glioma (Hospital Ruber Internacional; con permiso).

en un paradigma como el de Binder, que emplea una tarea de categorización semántica para los bloques de activación y otra de discriminación de tonos (agudos y graves) como tarea de control. Esta tarea produce una buena lateralización, activando una red distribuida por el hemisferio izquierdo en sujetos diestros (fig. 5). En pacientes con epilepsia temporal que iban a ser sometidos a cirugía se encontró una coincidencia cercana al 90% con los resultados aportados por el TW^{56,66-68}.

En conclusión, la RMf es una técnica capaz de obtener, de manera menos invasiva que el TW, el hemisferio dominante para el lenguaje. Sin embargo, en los estudios caso a caso, los resultados no son tan consistentes. Existen algunas excepciones que exigen refinar al máximo la técnica.

Otros paradigmas cognitivos

En cuanto a los paradigmas cognitivos, su realización e interpretación se hacen más complejas. Así, no existen muchos paradigmas cognitivos validados y aceptados para su uso clínico. Algunos de ellos tendrían un gran interés, como los estudios de memoria; sin embargo, su fiabilidad test-retest es insuficiente⁶⁹. Algunos trabajos muestran resultados prometedores, ya que ha sido posible mediante paradigmas de memoria con escenas complejas obtener patrones de asimetría en las regiones temporales que corresponde con una dominancia hemisférica tal y como se obtuvo con el TW⁷⁰⁻⁷². Pese a su importancia, los paradigmas empleados hasta el momento ofrecen una cierta consistencia en la obtención de activaciones en grupos de sujetos. Sin embargo, este resultado es aún difícil de encontrar en estudios de caso único, siendo una de las áreas de mayor desarrollo en RMf (fig. 9)⁷³⁻⁷⁵.

Supervisión de la conducta del sujeto

Los resultados obtenidos en RMf reflejan el estado mental del sujeto durante la adquisición de las imágenes. Por esta razón, y para garantizar unos resultados interpretables, es necesario asegurarse de que el sujeto realiza correctamente la tarea y que sus respuestas no son aleatorias o intermitentes por cansancio, sueño o desinterés⁷⁶.

En general suele ser suficiente explicar al sujeto la tarea y el procedimiento a seguir, pero siempre es necesario verificar la comprensión de todos los aspectos implicados, minimizando las posibilidades de error. El neuropsicólogo puede obtener datos sobre la conducta del sujeto durante el registro de RMf para determinar la precisión de sus respuestas e incorporar esta información en la fase de interpretación de los resultados. Este punto es especialmente relevante en el estudio de pacientes para poder interpretar el patrón de actividad encontrado (o la ausencia del mismo). El estudio de pacientes obliga en ocasiones a adaptar los procedimientos, de modo que la realización de la tarea sea posible con unos ciertos niveles de éxito (en general, un 80% de respuestas correctas).

Más aún, en sujetos sanos existen algunas tareas que pueden ser realizadas de múltiples formas o siguiendo diferentes estrategias^{77,78}. Por ejemplo, en un experimento sobre memoria en el que los sujetos han de aprender una lista de palabras pueden hacerlo de diferentes modos, dando lugar a distintos patrones de activación cerebral^{79,80}.

Así, el registro de los datos conductuales como los tiempos de respuesta, la precisión de las mismas o los movimientos oculares pueden ser de gran utilidad en la interpretación de los resultados^{81,82}.

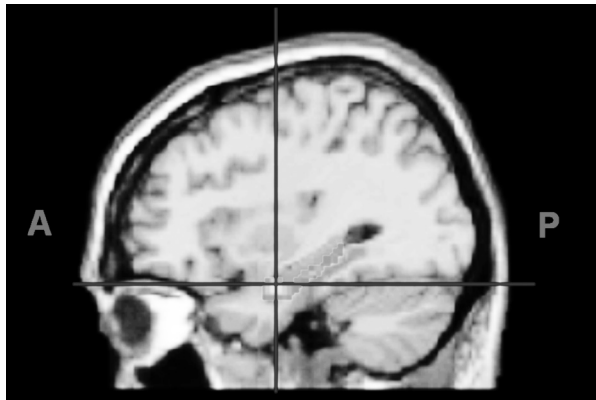


Fig. 9. Estudio de memoria. Se observa actividad en el hipocampo derecho asociada a una tarea de memoria visual. Durante los bloques "activación" se observaron imágenes complejas. La condición de control requería que el sujeto no "repasara" las imágenes, por lo que se puso una tarea distractora consistente en contar hacia atrás de 2 en 2 desde un número dado (Hospital Ruber Internacional; con permiso).

La interpretación de los resultados

Las imágenes obtenidas en RMf son la visualización de una serie de análisis matemáticos y estadísticos realizados sobre una gran cantidad de imágenes, que comparan estados mentales o actividades cognitivas con un adecuado control de las variables implicadas⁸³. Para la interpretación de estos mapas estadísticos es preciso conocer qué procesos cognitivos, sensoriales o motores han estado implicados en la ejecución de la tarea. Si el paradigma es válido y fiable es esperable que cada uno de los procesos esté presente en los mapas de activación. Por lo tanto, los mapas resultantes del análisis se interpretan basándose en el conocimiento que se tiene de la tarea empleada y de los procesos objeto de estudio^{11,14,84}. La interpretación de los resultados no carece de dificultades, ya que no sólo es necesario conocer la naturaleza de la tarea empleada, sino también las relaciones entre la ejecución y el funcionamiento cerebral subyacente, así como la influencia de la edad, el nivel educativo o la familiaridad del sujeto con la tarea^{85,86}.

En general se va a buscar la presencia o no de activación en determinadas regiones, de las que se tienen información previa sobre su participación en el proceso. Por ejemplo, en el caso de un estudio motor de la mano derecha es esperable obtener acti-

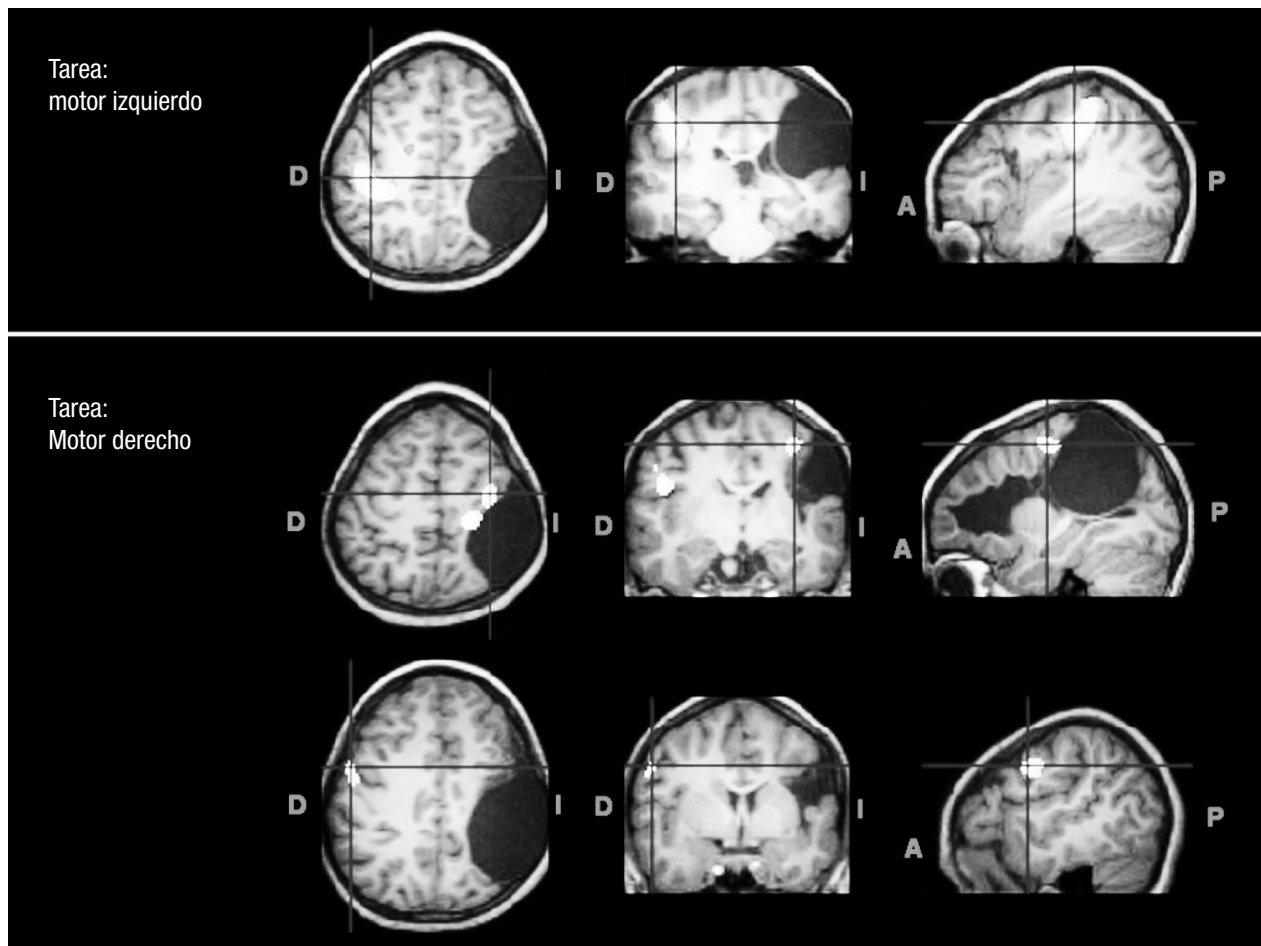


Fig. 10. Áreas de activación "atípicas". La actividad encontrada en el estudio motor izquierdo es contralateral al movimiento, dentro de los parámetros normales. Si bien, el estudio motor derecho muestra una actividad perilesional contralateral al movimiento, así como regiones de actividad "atípicas" en ipsilaterales al movimiento de la mano (Hospital Ruber Internacional; con permiso).

vación en áreas motoras primarias contralaterales al movimiento, área motora suplementaria y cerebelo ipsilateral al movimiento. Es importante observar si la localización de esa activación es adecuada o existe un cierto desplazamiento espacial, ya que pequeñas variaciones en la localización de una determinada actividad cerebral puede llevar a interpretaciones diferentes de la misma. Por ejemplo, los errores de localización en mapas prequirúrgicos conllevan un riesgo muy elevado de discapacidad para el paciente. Ya se ha señalado que los paradigmas empleados en estos casos han de estar validados con técnicas complementarias y han de ofrecer resultados convergentes⁶⁹.

Pero como ocurre con las pruebas neuropsicológicas, los hallazgos en RMf han de ser interpretados teniendo en cuenta la situación cognitiva global del paciente. Por ejemplo, la actividad en el cíngulo anterior se ha asociado a la supervisión de la propia conducta⁸⁷, pero en un paciente con trastorno obsesivo compulsivo esta capacidad está alterada. Así, las conclusiones sobre el papel de una región en particular del cerebro en un proceso cognitivo deben estar basadas en la convergencia de información disponible para cada caso o grupo de pacientes.

En general, la atención del investigador se dirige hacia determinadas regiones de interés, obviando otras de activación disponibles. Algunas de estas localizaciones no son esperadas para el tipo de paradigma utilizado, pero es necesario prestarles atención, ya que en ellas puede encontrarse un hallazgo de interés (fig. 10).

Existen casos de especial dificultad, ya que los hallazgos encontrados pueden ser paradójicos. Por ejemplo, a medida que un sujeto va dominando una habilidad, ¿deben aumentar o disminuir las áreas de activación asociadas a esa tarea? Algunos autores muestran cómo tras el entrenamiento en algunas habilidades los sujetos muestran una disminución de la actividad en regiones prefrontales y estriales como parte del proceso de automatización de la misma⁸⁸. También existen mecanismos compensatorios "de ahorro" de recursos; tal es el caso en el proceso de envejecimiento, en el que los sujetos muestran una disminución de la actividad en múltiples regiones importantes para la memoria. Algunos autores sugieren que es producto de una reorganización cerebral para afrontar retos cognitivos⁸⁹. Si bien, no es una cuestión resuelta, ya que otros trabajos muestran que con el objetivo de compensar una posible disminución del rendimiento aparecen nuevas regiones de activación. Así, en sujetos con privación de sueño se observa que al aumentar la dificultad de la tarea se produce un aumento compensatorio de la respuesta cerebral, implicando nuevas regiones en la ejecución del cometido⁹⁰. De igual modo, los modelos de envejecimiento HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adults*)⁹¹ y PASA (*Posterior-Anterior Shift in Aging*)⁹² sugieren una reorganización plástica de las redes, incorporando nuevas regiones frontales ajenas a la red preestablecida.

En el contexto clínico también tiene interés interpretar la ausencia de activación en regiones determinadas, pero ésta ha de ser realizada con cautela. Además, el porcentaje de falsos negativos en RMf no está bien estudiado, por lo que es arriesgado dar un significado con seguridad a este tipo de hallazgos. Los motivos pueden ser múltiples:

1. Ausencia real de actividad o disminución de la misma por debajo de un umbral, consecuencia de una enfermedad.
2. Ausencia de activación por una ejecución incorrecta de la tarea.

3. Un falso negativo por un problema estadístico, como la falta de potencia de contraste o la presencia de un error de tipo II⁽⁴⁾.

4. Dificultad de la técnica para registrar actividad cerebral en regiones con una vascularización particular, como, por ejemplo el hipocampo.

Por tanto, además de las múltiples variables relacionadas con la Neuropsicología, existen otras muchas involucradas tanto con las características de cada sujeto (reactividad vascular, medicación, enfermedad cerebral subyacente) como con las particularidades técnicas de la RM (que varían en función de cada prueba), que hacen necesaria una interpretación multidisciplinar y justifican la colaboración de médicos, psicólogos, físicos e informáticos en todo el proceso.

Conclusiones

La RMf es una herramienta útil para el estudio de las relaciones entre estructura y función, tanto en sujetos sanos como en estados patológicos, incluso aunque éstos no cursen con una lesión estructural importante. Para ello, diferentes profesionales participan en el desarrollo del estudio de RMf. Uno de estos profesionales es el neuropsicólogo que, mediante el uso de esta tecnología, puede ayudar a desvelar relaciones entre el cerebro, la conducta y la cognición que hasta ahora eran inaccesibles.

Ahora bien, la calidad de los resultados dependerá en gran medida de la calidad del paradigma, y ello se subordinará, en gran medida, a la formación académica, al entrenamiento y a la experiencia del neuropsicólogo⁷⁶. El rol del neuropsicólogo en el área de la neuroimagen funcional llegará, posiblemente, a ser un campo de superespecialización dentro de la psicología⁷⁶, si bien su trabajo no tiene sentido si no es en el contexto de un grupo multidisciplinario donde los diferentes profesionales implicados (radiólogos, neurólogos, físicos, técnicos e ingenieros) han de familiarizarse con la técnica y adquirir experiencia en su desarrollo y utilización¹¹.

No cabe duda de que es un campo en pleno desarrollo y con posibilidades aún desconocidas. Las nuevas técnicas que aporta la RM, como el *arterial spin labeling*^{93,94}, el tensor de difusión por RM⁹⁵⁻⁹⁷, la posibilidad de estudio de la conectividad y las conexiones entre diferentes regiones del cerebro⁹⁸, el uso de cronometría mental para mejorar la resolución temporal de la RMf⁹⁹, el desarrollo de estudios genéticos y su correlato en imagen cerebral¹⁰⁰, la combinación de la RM con otras técnicas como la estimulación magnética transcraneal¹⁰¹⁻¹⁰³ o la magnetoencefalografía¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ sólo incrementan las posibilidades de colaboración y trabajo conjunto entre las diferentes disciplinas interesadas en el mejor conocimiento del cerebro y su relación con la conducta.

Bibliografía

1. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J*. 1993;64:803-12.
2. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9868-72.
3. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:5675-9.

⁽⁴⁾ Aspecto de la estadística relacionado con la capacidad para detectar un efecto de interés.

4. Illes J, Kirschen M, Gabrieli JD. Emerging trends in fMRI: ethical implications for research and clinical medicine. Orlando, FL: Society for Neuroscience; 2002.
5. Culham JC. Functional neuroimaging: experimental design and analysis. En: Cabeza R, Kingstone A, editores. Handbook of functional neuroimaging of Cognition. 2nd ed. Cambridge: MIT Press; 2006. p. 53-82.
6. Baciú M, Le Bas JF, Segebarth C, Benabid AL. Presurgical fMRI evaluation of cerebral reorganization and motor deficit in patients with tumors and vascular malformations. *Eur J Radiol*. 2003;46:139-46.
7. Akanuma N, Koutroumanidis M, Adachi N, Alarcon G, Binnie CD. Presurgical assessment of memory-related brain structures: the Wada test and functional neuroimaging. *Seizure*. 2003;12:346-58.
8. Buhmann C, Glauche V, Sturenburg HJ, Oechsner M, Weiller C, Buchel C. Pharmacologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients. *Brain*. 2003;126:451-61.
9. Muñoz-Céspedes JM, Ríos-Lago M, Paul N, Maestú F, Álvarez-Linera J. Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain damage in adults. *Neuropsychol Rev*. 2005;15:169-83.
10. Daselaar SM, Veltman DJ, Rombouts SA, Raaijmakers JG, Jonker C. Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*. 2003;126:43-56.
11. Álvarez Linera J, Ríos Lago M, Calvo Merino B. Resonancia magnética funcional y neuropsicología. En: VVAA. Avances en neuropsicología clínica. Madrid: Editorial MAPFRE; 2006. p. 163-96.
12. Álvarez-Linera J, Ríos-Lago M, Martín H, Hernández-Tamames JA, Escibano J, Sánchez del Río M. Resonancia magnética funcional de la corteza visual: estudio de las relaciones entre la intensidad del estímulo y la respuesta BOLD. *Rev Neurol*. 2007;45:147-51.
13. Friston K. Experimental design and statistical parametric mapping. En: Frackowiak RSJ, Friston K, Frith C, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, et al, editores. Human Brain Function. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2004. p. 599-632.
14. Álvarez Linera J, Ríos-Lago M, Hernández JA, Bargalló N, Calvo Merino B. Resonancia magnética I: resonancia magnética funcional. En: Maestú F, Ríos-Lago M, Cabestrero R, editores. Neuroimagen y cognición: técnicas y procesos. Barcelona: Elsevier-Masson; 2007. p. 27-64.
15. Donders FC. On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*. 1869;30:412-31.
16. Laurienti PJ. Deactivations, global signal, and the default model of brain function. *J Cog Neurosci*. 2004;16:1481-3.
17. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:685-94.
18. Newman SD, Twieg DB, Carpenter PA. Baseline conditions and subtractive logic in neuroimaging. *Hum Brain Map*. 2001;14:228-35.
19. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder A, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default model of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:676-82.
20. Zarahn E, Aguirre GK, D'Esposito M. A trial-based experimental design for fMRI. *Neuroimage*. 1997;6:122-38.
21. Aguirre GK, D'Esposito M. Experimental design for fMRI. En: Moonen CTW, Bandettini PA, editores. Functional MRI. Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 369-80.
22. Veltman DJ, Mechelli A, Friston KJ, Price CJ. The importance of distributed sampling in blocked functional magnetic resonance imaging designs. *Neuroimage*. 2002;17:1203-6.
23. Raichle ME. A brief history of functional brain imaging. En: Toga AW, Mazziotta JC, editores. Brain mapping: the systems. San Diego, CA: Academic Press; 2000.
24. Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven K, Savoy R, Petersen SE, Raichle ME, et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:14878-83.
25. Clark VP, Maisog JM, Haxby JV. fMRI study of face perception and memory using random stimulus sequences. *J Neurophysiol*. 1998;76:3257-65.
26. Rugg M, Henson RN. Episodic memory retrieval: an (event-related) functional neuroimaging perspective. En: Parker AE, Wilding EL, Bussey T, editores. The cognitive neuroscience of memory encoding and retrieval. Hove: Psychology Press; 2002.
27. Henson RN. Analysis of fMRI time series: linear time-invariant models, event-related fMRI, and optimal experimental design. En: Frackowiak R, Friston K, Frith C, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, et al, editores. Human brain function. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2004.
28. Friston K, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*. 1999;10:607-19.
29. Dale AM. Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*. 1999;8:109-14.
30. Álvarez Linera J. Neuroimagen funcional. Resonancia magnética funcional en Neurología. En: Liaño H, editor. Libro del año de Neurología. Madrid: SANED; 1999.
31. Desmond JE, Chen SH. Ethical issues in the clinical application of fMRI: factors affecting the validity and interpretation of activations. *Brain Cogn*. 2002;50:482-97.
32. Detre JA. Clinical applicability of functional MRJ. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23:808-15.
33. Jezzard P, Buxton RB. The clinical potential of functional magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23:787-93.
34. Hammeke TA. Functional MRI in neurology. En: Moonen CTW, Bandettini PA, editores. Functional MRI. Leuven: Springer; 1999.
35. McDonald BC, Saykin AJ, Williams M, Assaf BA. fMRI Wada test: prospects for presurgical mapping of language and memory. En: Faro S, Mohamed FB, editores. Functional MRI: basic principles and clinical applications. New York: Springer; 2006. p. 278-314.
36. Hirsch J. Brain mapping for neurosurgery and cognitive neuroscience. En: Faro S, Mohamed FB, editores. Functional MRI: basic principles and applications. New York: Springer; 2006. p. 139-82.
37. Zeki S. Functional specialisation in the visual brain: probable and improbable visual areas. En: Frackowiak R, Friston K, Frith C, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, et al, editors. Human brain function. London: Elsevier; 2004. p. 161-70.
38. Tootell RB, Hadjikhani NK, Vanduffel W, Liu AK, Mendola JD, Sereno MI, et al. Functional analysis of primary visual cortex (V1) in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:811-7.
39. Bartels A, Zeki S. Brain dynamics during natural viewing conditions-a new guide for mapping connectivity in vivo. *Neuroimage*. 2005;24:339-49.
40. Vincent DJ, Bloomer CJ, Hinson VK, Bergmann KJ. The range of motor activation in the normal human cortex using bold fMRI. *Brain Topogr*. 2006;18:273-80.
41. Dimitrova A, De Greiff A, Schoch B, Gerwig M, Frings M, Gizewski ER, et al. Activation of cerebellar nuclei comparing finger, foot and tongue movements as revealed by fMRI. *Brain Res Bull*. 2006;71:233-41.
42. Stippich C, Freitag P, Kassubek J, Soros P, Kamada K, Kober H, et al. Motor, somatosensory and auditory cortex localization by fMRI and MEG. *Neuroreport*. 1998;9:1953-7.
43. Engstrom M, Ragnehed M, Lundberg P, Soderfeldt B. Paradigm design of sensory-motor and language tests in clinical fMRI. *Neurophysiol Clin*. 2004;34:267-77.
44. Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, et al. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery*. 2000;47:711-21.
45. Macdonell RA, Jackson GD, Curatolo JM, Abbott DF, Berkovic SF, Carey LM, et al. Motor cortex localization using functional MRI and transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1999;53:1462-7.
46. Rutten GJ, Ramsey NF, Van Rijen PC, Van Veelen CW. Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects. *Brain Lang*. 2002;80:421-37.
47. Olazarán FJ, Álvarez-Linera J, Benito-León J. Utilidad de la perfusión por resonancia magnética y de la espectroscopia combinadas en un caso de demencia frontotemporal. *Neurología*. 2002;17:53-7.
48. Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore WH. Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*. 2000;54:180-5.
49. Leger A, Demonet JF, Ruff S, Aithamon B, Touyeras B, Puel M, et al. Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *Neuroimage*. 2002;17:174-83.
50. Binder H. fMRI of language systems: methods and applications. En: Faro S, Mohamed FB, editores. Functional MRI: basic principles and clinical applications. New York: Springer; 2006. p. 245-77.
51. Demonet JF, Pernet C, Kouider S, Musso M. The dynamics of language-related brain images. *Neurocase*. 2005;11:148-50.

52. Demonet JF, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev*. 2005;85:49-95.
53. Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, Demb JB, Shear PK, Glover GH, et al. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain*. 1995;118:1411-9.
54. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alperth WC, van Veelen CW. FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage*. 2002;17:447-60.
55. Sabbah P, De SS, Leveque C, Gay S, Pfeiffer F, Nioche C, et al. Sensorimotor cortical activity in patients with complete spinal cord injury: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurotrauma*. 2002;19:53-60.
56. Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, Freitag H, Schulz R, Guertler S, et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*. 2003;61:699-701.
57. Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2003;18:423-38.
58. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*. 1996;46:978-84.
59. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Noordmans HJ, van Veelen CW. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol*. 2002;51:350-60.
60. Rutten GJ, van Rijen PC, van Veelen CW, Ramsey NF. Language area localization with three-dimensional functional magnetic resonance imaging matches intrasulcal electrostimulation in Broca's area. *Ann Neurol*. 1999;46:405-8.
61. Chlebus P, Mikl M, Brazdil M, Pazourkova M, Krupa P, Rektor I. fMRI evaluation of hemispheric language dominance using various methods of laterality index calculation. *Exp Brain Res*. 2007;179:365-74.
62. Benson RR, Fitzgerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, et al. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*. 1999;52:798-809.
63. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW. Conceptual processing during the conscious resting state: a functional MRI study. *J Cogn Neurosci*. 1999;11:80-95.
64. Mecklinger AD, von Cramon DY, Springer A, Matthes-von Cramon G. Executive control functions in task switching: evidence from brain injured patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1999;21:606-19.
65. Pujol J, Deus J, Losilla JM, Capdevila A. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*. 1999;52:1038-43.
66. Binder JR, Rao S, Hammeke TA, Frost JA, Bandettini PA, Jesmanowicz A, et al. Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1995;52:593-601.
67. Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Binder JR. Functional magnetic resonance imaging of language in epilepsy. *Neuropsychol Rev*. 2007;17:491-504.
68. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain*. 1999;122:2033-46.
69. Machielsen WC, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Witter MP. FMRI of visual encoding: reproducibility of activation. *Hum Brain Mapp*. 2000;9:156-64.
70. Detre JA, Maccotta L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, et al. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998;50:926-32.
71. Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, Spencer D, Desmond JE, Aron AP, et al. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*. 2001;124:1841-54.
72. Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY, Casasanto DJ, Glosser G, Tracy JL, et al. Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy. *Brain*. 2004;127:2286-98.
73. Fernández G, Weyerts H, Schrader-Bolsche M, Tendolkar I, Smid HG, Tempelmann C, et al. Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 1998;18:1841-7.
74. Machielsen WC, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Witter MP. FMRI of visual encoding: reproducibility of activation. *Hum Brain Mapp*. 2000;9:156-64.
75. Harrington GS, Tomaszewski S, Buonocore MH, Yonelinas AP. The inter-subject and intrasubject reproducibility of fMRI activation during three encoding tasks: implications for clinical applications. *Neuroradiology*. 2006;48:495-505.
76. Rosen AC, Gur RC. Ethical considerations for neuropsychologists as functional magnetic resonance imagers. *Brain Cogn*. 2002;50:469-81.
77. Friston K, Price C. Degeneracy and redundancy in cognitive anatomy. *Trends Cogn Sci*. 2003;7:151-2.
78. Tononi G. Measures of degeneracy and redundancy in biological networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:3257-62.
79. Maestu F, Paul N, Muñoz-Céspedes JM, Campo P, Ríos M, Álvarez-Linea J, et al. Could activity in anterior frontal regions predict performance on declarative memory tests? *Neuroreport*. 2005;16:337-41.
80. Maestu F, Simos PG, Campo P, Fernández A, Amo C, Paul N, et al. Modulation of brain magnetic activity by different verbal learning strategies. *Neuroimage*. 2003;20:1110-21.
81. Clark D, Wagner AD. Assembling and encoding word representations: fMRI subsequent memory effects implicate a role for phonological control. *Neuropsychologia*. 2003;41:304-17.
82. Daselaar SM, Prince SE, Cabeza R. When less means more: deactivations during encoding that predict subsequent memory. *Neuroimage*. 2004;23:921-7.
83. Silbersweig D, Stern E. Functional neuroimaging and neuropsychology: convergence, advances and new directions. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001;23:1-2.
84. Ríos M. Consideraciones sobre la investigación en el contexto clínico: Atención y velocidad de procesamiento. En: *VVAA. Avances en neuropsicología clínica*. Madrid: Editorial MAPFRE; 2006. p. 197-242.
85. Kosslyn SM. If neuroimaging is the answer, what is the question? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354:1283-94.
86. Maestu F, Quesney-Molina F, Ortiz-Alonso T, Campo P, Fernández-Lucas A, Amo C. Cognición y redes neurales: una nueva perspectiva desde la neuroimagen funcional. *Rev Neurol*. 2003;37:962-6.
87. Barch DM, Braver TS, Sabb FW, Noll DC. Anterior cingulate and the monitoring of response conflict: Evidence from fMRI study of overt verb generation. *J Cogn Neurosci*. 2000;12:298-309.
88. Poldrack RA, Sabb F, Foerle K, Tom SM, Asarnow RF, Bookheimer S, et al. The neural correlates of motor skill automaticity. *J Neurosci*. 2005;25:5356-64.
89. Persson J, Nyberg L. Altered brain activity in healthy seniors: what does it mean? *Prog Brain Res*. 2006;157:45-56.
90. Drummond SP, Brown GG, Salamat JS, Gillin JC. Increasing task difficulty facilitates the cerebral compensatory response to total sleep deprivation. *Sleep*. 2004;27:445-51.
91. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*. 2002;17:1394-402.
92. Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck JS, Cabeza R. Que PASA? The Posterior Anterior Shift in Aging. *Cereb Cortex*. 2007;18:1201-9.
93. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM, et al. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology*. 1994;192:513-20.
94. Detre JA, Alsop DC. Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system. *Eur J Radiol*. 1999;30:115-24.
95. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201:637-48.
96. Ito R, Mori S, Melhem ER. Diffusion tensor brain imaging and tractography. *Neuroimaging Clin N Am*. 2002;12:1-19.
97. Moseley M, Bammer R, Illes J. Diffusion-tensor imaging of cognitive performance. *Brain and Cognition*. 2002;50:396-413.
98. Marreiros AC, Kiebel S, Friston KJ. Dynamic causal modelling for fMRI: a two-state model. *Neuroimage*. 2008;39:269-78.
99. Formisano E, Goebel R. Tracking cognitive processes with functional MRI mental chronometry. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13:174-81.

100. Hariri AR, Weinberg DR. Imaging genomics. *Br Med Bull*. 2003;65:259-70.
101. Rossini PM, Pauri F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas 'plastic' reorganisation. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;33:131-54.
102. Foltys H, Kemeny S, Krings T, Boroojerdi B, Sparing R, Thron A, et al. The representation of the plegic hand in the motor cortex: a combined fMRI and TMS study. *Neuroreport*. 2000;11:147-50.
103. Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Karhu J. Transcranial magnetic stimulation--a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng*. 1999;27:241-84.
104. Horowitz B, Poeppel D. How can EEG/MEG and fMRI/PET data be combined? *Hum Brain Mapp*. 2002;17:1-3.
105. Dale AM, Liu AK, Fischl BR, Buckner RL, Belliveau JW, Lewine JD, et al. Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*. 2000;26:55-67.
106. Liu AK, Belliveau JW, Dale AM. Spatiotemporal imaging of human brain activity using functional MRI constrained magnetoencephalography data: Monte Carlo simulations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:8945-50.
107. Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B, Okamura H. Missing auditory stimuli activate the primary and periauditory cortices: combining MEG and fMRI studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1996;47:233-9.

Declaración de conflicto de intereses.

Declaro no tener ningún conflicto de intereses.

AUTOEVALUACIÓN

1. El neuropsicólogo se centra en el estudio de:

- a) Los procesos cognitivos.
- b) Los mecanismos emocionales.
- c) Las relaciones cerebro-conducta.
- d) El impacto de una lesión sobre los procesos cognitivos.
- e) Todas las anteriores son verdaderas.

2. ¿Cuál de las siguientes funciones no es propia del neuropsicólogo en un Servicio de Imagen médica?

- a) El diseño de paradigmas.
- b) La supervisión de la conducta del sujeto.
- c) La selección de los parámetros de la imagen (TR, TE, FOV, etc.).
- d) La interpretación de los resultados funcionales.
- e) Ninguna de las anteriores.

3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta para la resonancia magnética funcional?

- a) Permite localizar áreas cerebrales relacionadas con los procesos cognitivos.
- b) Permite caracterizar la respuesta de determinadas regiones del cerebro ante diferentes estímulos.
- c) Permite estudiar la función alterada en pacientes con enfermedad.
- d) Permite el seguimiento de la actividad cerebral en el orden de los milisegundos.
- e) Permite el seguimiento de los efectos de tratamientos sobre la función cerebral.

4. La teoría que afirmaba que es posible determinar la personalidad, habilidades y carácter de una persona basándose en la forma de su cabeza se denomina:

- a) Psicología.
- b) Neuropsicología.
- c) Frenología.
- d) Neurofrenología.
- e) Ninguna de las anteriores.

5. ¿Cuál de los siguientes parámetros no es relevante para el diseño de un paradigma en resonancia magnética funcional?

- a) Estímulos a presentar.
- b) Duración de los estímulos.
- c) Intervalo entre estímulos.
- d) Instrucciones que se dan al sujeto.
- e) Todos ellos son relevantes.

6. Si se desea determinar con precisión las características de la respuesta hemodinámica ante la aparición de un tipo de estímulo, es preciso garantizar:

- a) La capacidad de detección.
- b) La capacidad de estimación.
- c) Una duración larga de los bloques.
- d) Una duración corta de los bloques.
- e) Ninguna de las anteriores.

7. La duración óptima de un bloque para obtener una potencia de contraste máxima se encuentra entre:

- a) 4 y 10 segundos.
- b) 14 y 20 segundos.
- c) 30 y 40 segundos.
- d) 40 y 60 segundos.
- e) Ninguna de las anteriores.

8. Señale cuál de las siguientes aplicaciones es verdadera en relación con la resonancia magnética funcional:

- a) Demostrar el funcionamiento anómalo de determinadas estructuras.
- b) Localizar la actividad asociada a la función en cerebros lesionados.
- c) Estudiar los mecanismos de recuperación de una función tras una lesión.
- d) Ser un biomarcador objetivo para evaluar la respuesta terapéutica del paciente.
- e) Todas las anteriores son verdaderas.

9. Un paradigma que "mide aquello para lo que ha sido diseñado" es denominado:

- a) Válido.
- b) Fiable.
- c) Adecuado.
- d) Preciso.
- e) Ninguna de las anteriores.

10. Los paradigmas que permiten obtener resultados fácilmente reproducibles son:

- a) Motores y de lenguaje.
- b) Motores y de memoria.
- c) Memoria y lenguaje.
- d) Visión y memoria.
- e) Ninguna de las anteriores.