

ACTUALIZACIÓN

Resonancia magnética funcional: principios básicos y aplicaciones en neurociencias



T. Labbé Atenas^a, E. Ciampi Díaz^b, J.P. Cruz Quiroga^c, S. Uribe Arancibia^{c,d}
y C. Cárcamo Rodríguez^{a,b,*}

^a Centro Interdisciplinario de Neurociencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^c Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^d Centro de Imágenes Biomédicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 14 de marzo de 2017; aceptado el 26 de diciembre de 2017

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Resonancia magnética funcional;
Redes neuronales;
Enfermedades mentales;
Enfermedades neurológicas

Resumen La resonancia magnética funcional (RMf) es una herramienta avanzada para el estudio de las funciones cerebrales en sujetos sanos y pacientes neuropsiquiátricos, que logra identificar y localizar fenómenos específicos del metabolismo y la actividad neuronal. Comenzando por la detección de los cambios en la irrigación de una región que participa en una función, actualmente se han desarrollado aproximaciones más complejas que estudian la dinámica de las redes neuronales. Tanto en reposo como asociada a tareas, se ha aportado evidencia relativa al inicio, la evolución o la respuesta al tratamiento de diversas enfermedades. Los posibles artefactos asociados al registro y la complejidad de los diseños experimentales analíticos han generado abundante debate en torno a la técnica de la RMf. El objetivo del presente artículo es introducir al lector en las bases de la RMf, su interpretación y sus contribuciones al estudio de los mecanismos subyacentes a diversas afecciones del sistema nervioso.

© 2018 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccarcamo@med.puc.cl (C. Cárcamo Rodríguez).

KEYWORDS

Functional magnetic resonance imaging;
Neural networks;
Mental disorders;
Neurological disorders

Functional magnetic resonance imaging: basic principles and application in the neurosciences

Abstract Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is an advanced tool for the study of brain functions in healthy subjects and in neuropsychiatric patients. This tool makes it possible to identify and locate specific phenomena related to neuronal metabolism and activity. Starting with the detection of changes in the blood supply to a region that participates in a function, more complex approaches have been developed to study the dynamics of neuronal networks. Studies examining the brain at rest or involved in different tasks have provided evidence related to the onset, development, and/or response to treatment in various diseases. The diversity of the possible artifacts associated with image registration as well as the complexity of the analytical experimental designs has generated abundant debate about the technique behind fMRI. This article aims to introduce readers to the fundamentals underlying fMRI, to explain how fMRI studies are interpreted, and to discuss fMRI's contributions to the study of the mechanisms underlying diverse diseases of the nervous system.

© 2018 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El afán por atribuir funciones mentales a áreas cerebrales específicas fue cayendo en descrédito con la frenología de Gall; sin embargo, patólogos como Broca y Wernicke mostraron casos de pacientes en quienes lesiones cerebrales locales producían impedimentos funcionales específicos¹. Aunque estos casos de síndromes regionales, aún válidos, han contribuido a la permanencia de las nociones de localización en el inconsciente de médicos e investigadores, hoy se conoce que la atribución de funciones de alta complejidad a un área resulta difícil o inapropiada, porque la actividad cerebral depende de las conexiones anatómicas entre distintas regiones. Además, los mismos modelos de lesión, al ser interpretados desde la perspectiva de desconexión funcional, contribuyen a refutar el localizacionismo como explicación suficiente de la organización de la corteza cerebral.

Ante la necesidad de un enfoque que ofrezca explicaciones más integrativas de los recursos neurales asociados a la ejecución de determinadas funciones cognitivas, o bien de la desintegración de estas en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas, la resonancia magnética funcional (RMf) puede utilizarse para identificar áreas cerebrales con funciones específicas y otras que, aunque anatómicamente separadas, están funcionalmente conectadas configurando redes o conexiones². La [figura 1](#) muestra redes neuronales reclutadas durante el desarrollo de diferentes pruebas cognitivas.

El objetivo del presente artículo es introducir al lector en las bases de la RMf y su interpretación, al mismo tiempo que dar cuenta de su contribución a la tarea de comprender los mecanismos subyacentes a diversas patologías del sistema nervioso central. Así mismo, proponemos que esta técnica ofrece múltiples oportunidades para la investigación en radiología, neurología y neurociencias, que pueden ser aprovechadas según los intereses, las necesidades y la realidad local de cada investigador. De esta forma, un paradigma experimental basado en RMf ofrece un alto grado de adaptación a la pregunta de investigación. Así, un registro

de reposo puede tener una duración menor de 5 minutos (o mucho mayor) y requiere un protocolo de adquisición estandarizado que considere tanto detalles técnicos como decisiones respecto a la definición e instrucciones del estado de reposo mental, la apertura ocular y un estricto control del movimiento. Por otro lado, diseños experimentales más complejos pueden incluir la realización de pruebas motoras o cognitivas durante el registro, y necesitar la utilización de dispositivos electrónicos compatibles con el campo magnético, además de requerir un mayor tiempo de registro y una curva de aprendizaje más lenta para el investigador y para el sujeto experimental.

Origen de la señal BOLD

Los estudios de RMf se basan fundamentalmente en la adquisición de la señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*). Los primeros artículos describen cambios en la señal dependiente del tiempo de relajación transversal aparente T2* en un paradigma de estimulación visual. Estos cambios, que fueron objetivados en la corteza visual primaria, resultaron concordantes con la idea de que la activación neural aumenta el flujo sanguíneo regional y la oxigenación de la sangre venosa, lo que genera una disminución de la concentración de desoxihemoglobina local, compuesto con propiedades paramagnéticas^{3,4}.

En años recientes se ha profundizado el conocimiento de los mecanismos que permiten este acoplamiento neurovascular. El modelo actual considera que la generación de potenciales de acción, la actividad sináptica, la liberación de neuromoduladores y neurotransmisores, y la actividad astrocítica, entre otros factores, contribuyen a generar aumentos en el volumen y el flujo sanguíneos cerebrales, así como en la tasa metabólica del tejido nervioso involucrado. No obstante, el aumento del flujo sanguíneo es mayor que el aumento de la tasa metabólica, lo que implica un aumento relativo de la disponibilidad de oxígeno y una disminución de la desoxihemoglobina, por lo que la señal BOLD

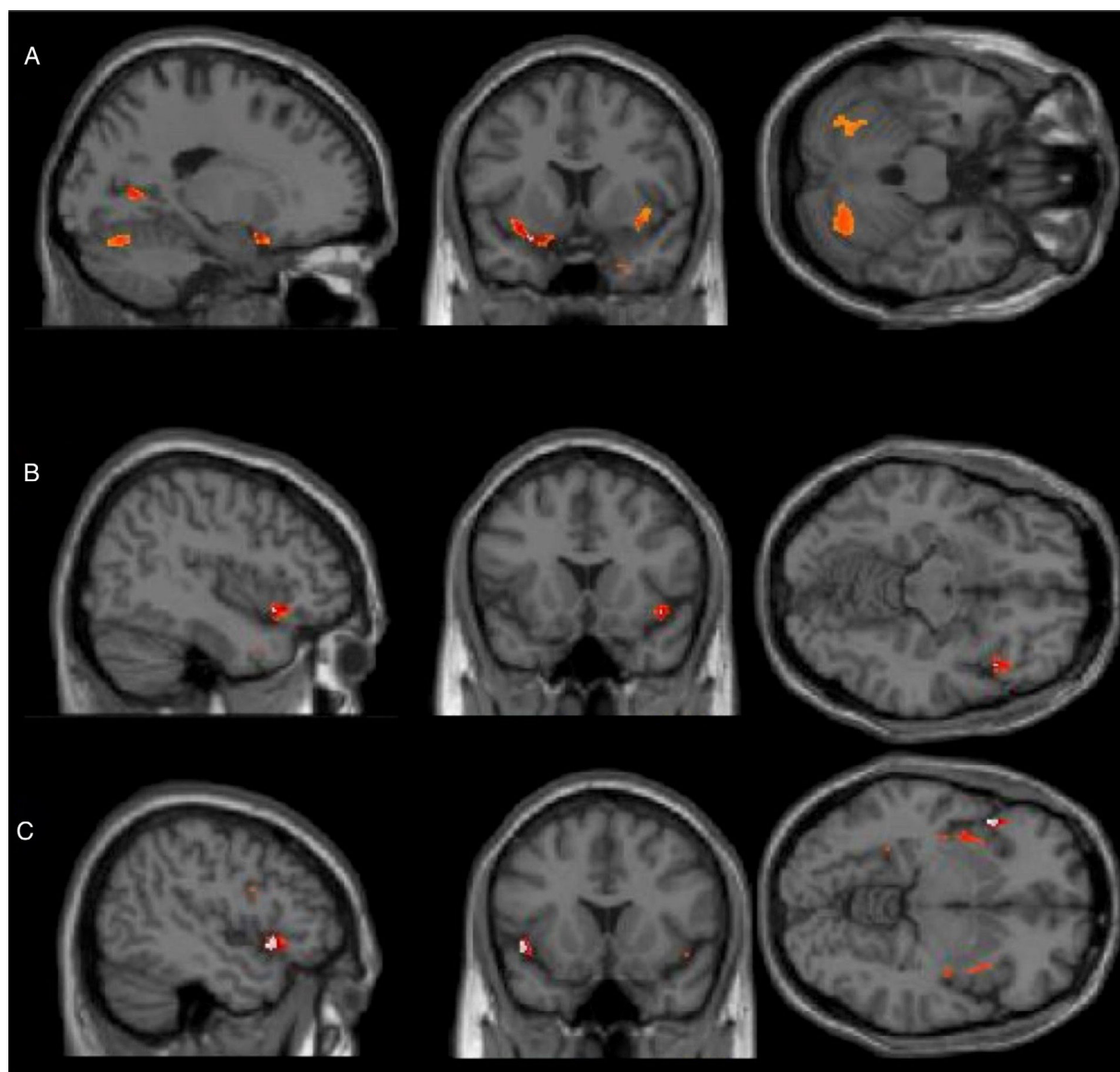


Figura 1 Áreas cerebrales activadas durante el desarrollo de pruebas cognitivas. Ejemplifica cómo pueden observarse cambios significativos en la señal BOLD en relación con diferentes test cognitivos. A) Prueba de teoría de la mente. B) Prueba de aprendizaje visual y motor. C) Prueba de fluencia verbal. En este caso se aplica el término «redes funcionales» para agrupar las áreas que incrementan su actividad en el desarrollo de una tarea.

de la región involucrada aumenta en relación con el estado basal^{5,6} (fig. 2).

Análisis de los datos de resonancia magnética funcional

El análisis de los datos de la señal obtenidos de los experimentos de RMf requiere el dominio de conceptos teóricos que habitualmente exceden los contenidos de la formación médica tradicional. Para facilitar esta aproximación, definimos conceptos básicos para entender cómo distintas regiones del encéfalo se relacionan funcionalmente y describimos dos metodologías frecuentes para la interpretación

de los datos: el análisis de componente independiente y la teoría de grafos.

Previamente a la descripción de los métodos de análisis de RMf, describimos los conceptos de conectividad funcional y efectiva, imprescindibles para la comprensión de estos datos. Una aproximación básica al estudio de la señal BOLD es observar las regiones donde la intensidad de esta aumente o disminuya respecto al desarrollo de una determinada tarea motora o cognitiva. Sin embargo, la función cerebral depende tanto del procesamiento local de la información como de patrones de interacción ampliamente distribuidos en la red neuronal. Por esto, el énfasis actual en la sistematización del estudio del funcionamiento cerebral considera el concepto de conectoma como representación de la estruc-

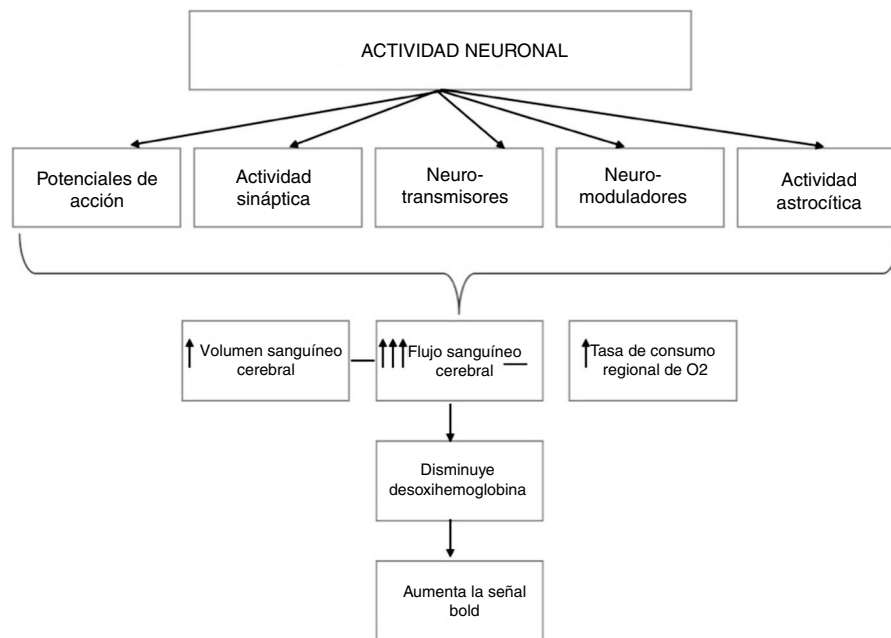


Figura 2 Eventos neuronales relacionados con los cambios en la señal BOLD. En la medida en que una región se encuentra involucrada en el desarrollo de una actividad o en el procesamiento de un tipo de información, se desencadenan fenómenos eléctricos, químicos y celulares. Lo anterior modula el aporte sanguíneo y la tasa metabólica de las áreas corticales participantes, cambiando el balance entre oxihemoglobina y desoxihemoglobina, afectando la señal BOLD, objeto del registro de RMf.

tura funcional que permite la integración de la información, y que a su vez provee un mapa integrativo de las conexiones neurales entre regiones distantes que subyacen a las funciones cerebrales. Esto se basa en la cuantificación de las interacciones de un gran número de regiones corticales^{7,8}, sin limitarse a estudiar los cambios de señal regional, lo que sería una forma de reforzar los énfasis limitados a la localización de funciones y resultaría insuficiente para comprender la dinámica cerebral.

Diversos métodos se centran en el estudio de la conectividad estructural o anatómica del cerebro humano, pero la mayoría de los estudios que utilizan RMf se basan en conceptos de conectividad que trascienden lo puramente anatómico. En este sentido, es necesario comprender los conceptos de conectividad funcional y efectiva:

- **Conectividad funcional:** fenómeno observable que se cuantifica a través de medidas de dependencia estadística o correlación positiva o negativa entre las señales medidas en distintas regiones del cerebro^{7,9}. En la [figura 3](#), las curvas B y C esquematizan la actividad neuronal de dos regiones de interés diferentes. Asumimos conectividad funcional entre ambas regiones, previo procesamiento estadístico, puesto que aumentos o caídas en la señal de una región se correlacionan con similares cambios en la señal de la otra región en estudio.
- **Conectividad efectiva:** da cuenta del efecto causal que la actividad de un sistema neural tiene sobre otro, ya sea ejerciendo influencia sináptica a nivel individual o poblacional⁷. Corresponde a un constructo que trata de explicar correlaciones descritas por las medidas de

conectividad funcional⁹. En este caso, el concepto de conectividad efectiva implicaría que cambios en la actividad de cualquiera de las regiones representadas en la [figura 3](#) causa modificaciones en la señal BOLD, y por consiguiente en la actividad neural, de las otras áreas estudiadas.

A continuación describimos los métodos de análisis de los datos de la RMf mediante aproximaciones teóricas para el estudio de la conectividad cerebral:

Análisis de componente independiente

El análisis de componente independiente (ACI) es una técnica que descompone una matriz de datos 2D (tiempo × vóxeles) en una serie de cursos temporales y mapas espaciales asociados que describen el comportamiento de las señales subyacentes^{2,10}.

Es una aproximación que estudia el cerebro completo y está diseñada para separar una señal multivariante en subcomponentes. Se usa sin una hipótesis *a priori*, pero asumiendo la independencia estadística de las fuentes de variabilidad. La señal de la red neuronal completa es descompuesta en mapas espaciales y temporales con su propio curso. Cada mapa es interpretado como una red de áreas cerebrales con similares fluctuaciones de la señal BOLD en el tiempo^{2,11}.

En términos operativos, un enfoque como este tomará todos los datos de RMf correspondientes a uno o varios cerebros y agrupará aquellas regiones con cursos temporales similares en su señal BOLD, asumiendo que por activarse y

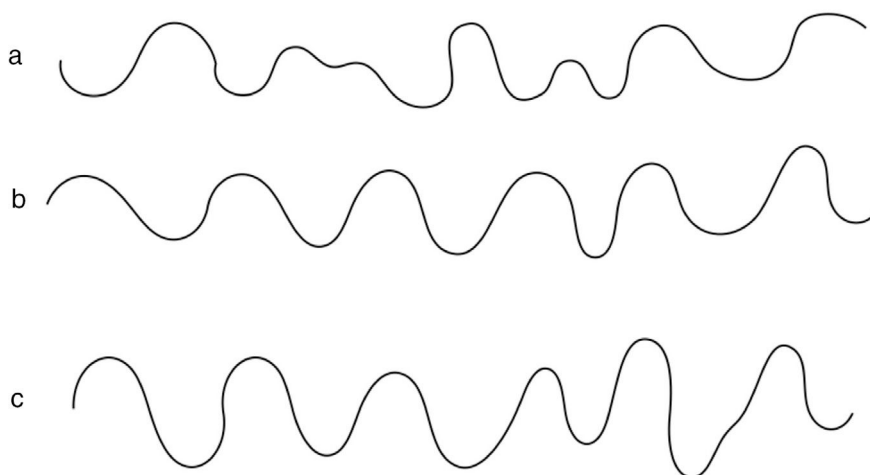


Figura 3 Conectividad funcional y efectiva. Las curvas a, b y c corresponden a esquematizaciones de la variación en la actividad neuronal medida en tres segmentos de corteza cerebral separados anatómicamente. Dado que elevaciones en la curva b coexisten temporalmente con elevaciones en la señal de la curva c y descensos en la curva a, se establecen una correlación positiva y una anticorrelación entre la actividad de las regiones mencionadas, respectivamente. Nos referimos a «conectividad efectiva» cuando el procesamiento estadístico permite establecer que fluctuaciones en un área tienen relación causal con los cambios en otra de las regiones estudiadas.

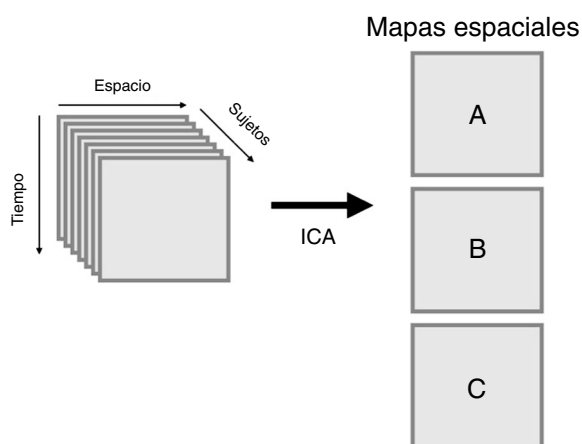


Figura 4 Análisis de componente independiente. De forma sintética, esta aproximación procesa los datos espaciotemporales obtenidos en un registro de RMf de diferentes sujetos, y asume como componentes independientes de la red neuronal los grupos de regiones cuya señal varía de forma similar en el tiempo. A, B y C son mapas o redes neuronales con diferentes áreas involucradas y distinta contribución a la variabilidad global de la señal cerebral.

desactivarse de forma conjunta en el tiempo corresponden a una red identificable. La [figura 4](#) esquematiza el procesamiento antes señalado.

Teoría de grafos

El análisis basado en este enfoque considera la relación de nodos y ejes. Los primeros corresponden a elementos celulares de una determinada región cerebral, funcionalmente homogéneos y diferenciables. Por su parte, los ejes

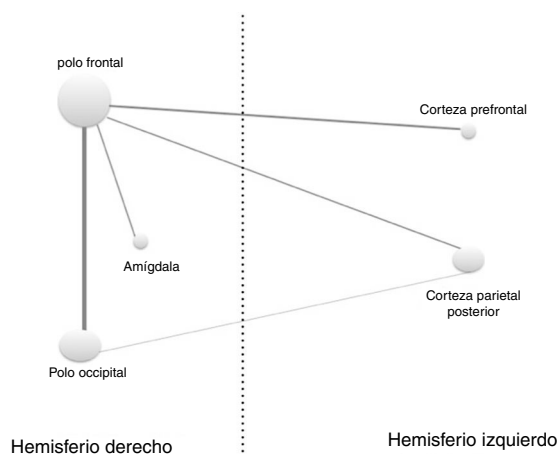


Figura 5 Red neuronal representada por nodos y ejes. Esquema hipotético de la conducta dinámica de la señal BOLD; podría observarse frente a una determinada prueba cognitiva o en estado de reposo. Las regiones cerebrales están representadas por esferas cuyo tamaño da cuenta de la cantidad de conexiones y los ejes de la fuerza de la conexión entre las áreas.

describen el grado de conectividad estructural o funcional entre los nodos de una determinada red⁸. La [figura 5](#) muestra un ejemplo hipotético de red constituida por nodos y ejes.

La teoría de grafos, como aproximación teórica al análisis de la RMf, propone métricas comúnmente consideradas en estos estudios⁷:

- Grado de un nodo: se relaciona con el número de conexiones del nodo en cuestión, provee una medida del efecto que este tiene sobre el funcionamiento y estructura de la

red neural. Nodos de alto grado, con una posición central en el funcionamiento del encéfalo, son frecuentemente denominados *hubs* o centros de actividad.

- **Clustering** (agrupamiento): medida de la eficiencia local de un nodo. Expresa el nivel de conectividad local de una red. Altos niveles de agrupamiento son interpretados como altos niveles de complejidad de la organización local. Dicho de otra forma, este índice da cuenta del nivel de interconexión de un segmento de corteza cerebral con sus regiones vecinas.
- Nivel de organización modular: frecuentemente interpretado como una medida de la segregación de la información en las redes neurales. Está relacionado con el nivel de especialización de un área en el procesamiento de un determinado tipo de información.
- Eficiencia global: calculado como el inverso del número de pasos necesarios para viajar entre cada par de nodos en la red. Informa acerca de la eficacia de las redes para comunicar información entre sus partes remotas.

En una aplicación más específica de las observaciones previas, se ha descrito que un pequeño número de regiones altamente conectadas y de ubicación central tienen un papel fundamental en la topología o mapa lógico global de la red cerebral, y están altamente conectadas entre sí, constituyendo una organización que se ha conocido como «club de ricos» (*rich club*)^{12,13}. El estudio de la conectividad de este grupo de regiones cerebrales podría proveer información importante sobre los mecanismos subyacentes a las alteraciones cognitivas observadas en las distintas patologías neuropsiquiátricas.

Aplicaciones

Existe más de una forma de utilizar la RMf como herramienta para estudiar el funcionamiento cerebral. A continuación describimos la utilidad de la RMf de reposo especialmente en la patología neurodegenerativa o psiquiátrica. Además, se expone un esbozo del rol que ha tenido el registro simultáneo con pruebas funcionales de activación motora o cognitiva en la comprensión de patologías neurodegenerativas. Ambas modalidades han permitido un gran avance en la identificación de marcadores y patrones propios de cada enfermedad.

Resonancia magnética funcional de reposo

Los avances en RMf han permitido a los investigadores esbozar la arquitectura de una red de actividad intrínseca en el cerebro humano¹⁴. Algunos estudios han mostrado que en condiciones libres de pruebas motoras o cognitivas ocurre actividad neuronal espontánea en grupos de regiones corticales y subcorticales con diferentes ubicaciones, pero relacionadas funcionalmente. En este fenómeno estarían involucradas áreas visuales, motoras y de control cognitivo^{15,16}.

Así mismo, en un estudio incluyendo sujetos sanos, Fox et al.¹⁷ describieron las interacciones en reposo de determinadas regiones corticales. Entre otros resultados, su estudio señala que al usar la corteza cingulada posterior como

foco del análisis es posible encontrar regiones cuya señal se encuentra positivamente correlacionada, como la corteza prefrontal medial, mientras que la actividad de otras regiones, como la región del surco intraparietal, los campos oculares frontales y la región temporal medial, muestra una fuerte correlación negativa, dando cuenta de que la dinámica del cerebro en reposo, que indica las condiciones para el flujo de información entre regiones, es un factor fundamental para el normal funcionamiento del encéfalo humano.

Tomada en conjunto, la evidencia anterior muestra como potencial herramienta no solo el estudio de la actividad en reposo de regiones de la corteza cerebral, sino también su correlación con las variaciones de la actividad de otras áreas en cuestión.

Resonancia magnética funcional asociada a pruebas cognitivas o motoras

Desde las primeras experiencias en la aplicación de esta técnica para el estudio del funcionamiento del sistema nervioso central se ha acumulado creciente evidencia proveniente de modelos experimentales que implican la realización de una determinada tarea durante el registro de RMf. De esta forma, partiendo de diseños sencillos que permitieron detectar la activación de áreas diferentes a la corteza motora primaria durante el movimiento de los dedos¹⁸, o la participación de las cortezas somatosensorial y cingulada en la percepción del dolor¹⁹, se sentaron las bases para su aplicación en otros sistemas funcionales bajo la premisa de que los actos motores o cognitivos modifican la actividad de la corteza cerebral, y de que este cambio puede ser medido por RMf.

Al estudiar procesos más complejos, como la recuperación de información semántica²⁰ o la realización de pruebas cognitivas de alta complejidad, se observan cambios de un 2-5% en la señal basal (que da cuenta del metabolismo en reposo) de regiones específicas durante las pruebas²¹. Estas variaciones, aunque aparentemente menores, han resultado estadísticamente significativas y han permitido expandir esta metodología al estudio de las enfermedades neuropsiquiátricas durante las últimas dos décadas.

Actualmente, ejemplos relevantes de la aplicación clínica de la RMf asociada a tareas son la identificación prequirúrgica de focos epileptogénicos, cuyo aumento anómalo en la actividad neuronal puede ser identificado con esta técnica²², o la identificación de áreas elocuentes vecinas o afectadas por lesiones tumorales²³, cuya afectación podría comprometer la producción y la comprensión del lenguaje²⁴ u otras funciones clínicamente relevantes²⁵.

Relación entre señal de reposo y activa

Es importante definir la relación entre los fenómenos observados en reposo y aquellos propios de un cerebro que se encuentre en pleno desarrollo de tareas. En esta línea, al realizar una prueba motora durante un registro de RMf se ha mostrado que el 74% de la variabilidad en la activación cortical es atribuible a las fluctuaciones propias de la actividad de las redes intrínsecas. Este hallazgo es importante porque aporta evidencia de que las fluctuaciones espontáneas en la

señal BOLD corresponden a más que ruido fisiológico y por-que indica que las variaciones intrínsecas de la señal BOLD se correlacionan con la variabilidad de la conducta humana normal²⁶. En el mismo sentido, la conectividad funcional en estado de reposo ha mostrado ser un buen predictor de las diferencias individuales en la respuesta neuronal en modelos de enfermedad²⁷, de manera que ambas modalidades (reposo y relacionada con tareas) aportarán al estudio de distintas condiciones patológicas, como detallamos a continuación.

Modelos de enfermedad

Datos experimentales de diferentes modelos de enfermedad apoyan la hipótesis de la degeneración de redes como la base funcional de las manifestaciones clínicas relacionadas. La confirmación de este postulado ofrece oportunidades clínicas en la posibilidad del diagnóstico basado en la degeneración de redes neuronales, así como en la monitorización de la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento¹⁴.

El análisis de ciertos modelos específicos de enfermedad bajo una aproximación basada en conectómica utilizando RMf ha aportado evidencia al planteamiento de la esquizofrenia como un síndrome de desconexión^{8,28}, en el que se han estudiado alteraciones de la conectividad talamocortical²⁹ o de otras regiones que parecen estar afectadas desde etapas tempranas del desarrollo, e incluso en familiares con alto riesgo de padecer la enfermedad³⁰. El estudio de otros trastornos del desarrollo ha reforzado la noción de alteraciones en la conectividad de larga escala como el mecanismo que subyace a sus manifestaciones clínicas. De esta forma, en el trastorno del espectro autista, estudios recientes utilizando esta técnica han hallado disminuciones en la conectividad funcional global, intrahemisférica e interhemisférica, con buena correlación con puntajes clínicos³¹, probablemente debido al compromiso de áreas críticas para la comunicación social³². Lo anterior ha mostrado cómo las medidas de interés obtenidas en estudios de RMf dan cuenta de alteraciones en la conectividad y en el flujo de información entre regiones y hemisferios cerebrales en los pacientes con trastorno del espectro autista, lo que puede estar estrechamente relacionado con el deterioro del comportamiento y de la cognición social propio de la enfermedad.

En el caso de las demencias, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por neurodegeneración y disfunción de la red neuronal en diferentes niveles³³, aumentos en la excitabilidad de regiones corticales y mecanismos inhibitorios compensatorios en el hipocampo³⁴, además de atrofia y depósito de beta amiloide en áreas relacionadas con la recuperación de recuerdos³⁵. Por su parte, la demencia frontotemporal con sus variadas manifestaciones clínicas se ha vinculado a alteraciones de la red neuronal de larga escala³⁶. De esta forma, el uso de RMf en las demencias ha mostrado que los cambios en la actividad y la conectividad de regiones y redes involucradas en el deterioro cognitivo se relacionan con alteraciones que van desde el nivel histológico hasta las manifestaciones clínicas.

En el caso de los trastornos del ánimo, también han sido ampliamente estudiados bajo este paradigma de redes neuronales utilizando la RMf. En este sentido, no solo se ha avanzado en el diseño de herramientas diagnósticas^{37,38}, sino que se han identificado marcadores de complicaciones, como la aparición de psicosis en cuadros depresivos, ya que alteraciones estructurales y funcionales en las regiones de asociación de las cortezas frontal e insular se relacionan con la aparición de psicosis depresiva³⁹. Así mismo, se ha buscado validar el efecto terapéutico farmacológico en la conectividad funcional de estos pacientes⁴⁰. Otros ejemplos son la epilepsia y la enfermedad de Parkinson, en las que el efecto farmacológico sobre la actividad cortical ha sido bien documentado⁴¹⁻⁴³.

Para el lector interesado en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas es importante tener en cuenta, además, que la RMf ha constituido una forma objetiva de evaluar el impacto de la rehabilitación cognitiva en modelos de enfermedad como la esclerosis múltiple, en los que sujetos sometidos a este tipo de rehabilitación mostraron una mayor actividad en distintas regiones del cerebelo⁴⁴. Así mismo, las medidas derivadas de la RMf de reposo han permitido identificar con alta especificidad los sujetos que padecen trastorno obsesivo compulsivo, solo mediante medidas de la red neuronal y métodos estadísticos ampliamente utilizados, como la correlación de Pearson⁴⁵. Todos estos trabajos demuestran que esta metodología puede proveer medidas concretas y manejables que pueden ser utilizadas por los equipos clínicos y de investigación.

Discusión

Las contribuciones y oportunidades descritas en los párrafos anteriores han visto limitada su aplicación masiva debido a que la calidad de las imágenes, sus grados de error y el significado de sus resultados están sujetos a la influencia de numerosos factores que deben ser considerados al trabajar bajo este tipo de paradigma.

En este sentido, se conoce que la elección del *hardware*, particularmente la cantidad de canales de la bobina, así como la elección de los parámetros de adquisición, resultan críticos para la relación entre señal y ruido⁴⁶. Aunque una de las características más mencionadas de la RM es su buena resolución espacial, este parámetro se ve afectado al incluir todo el encéfalo, además de aumentar considerablemente el tiempo de adquisición de las imágenes⁴⁷. Muchos de los enfoques actuales consideran una aproximación de cerebro completo a la dinámica de las redes neuronales, por lo que esta limitación debe considerarse en el momento de la adquisición de las imágenes, así como plantear un diseño del registro que optimice los tiempos necesarios para adquirir la imagen⁴⁸.

Por otro lado, el movimiento cefálico puede constituir una fuente de error importante, especialmente considerando que el estudio de respuesta en la RMf se basa en cambios de la señal porcentualmente pequeños. Así como se ha descrito que el movimiento de la cabeza varía para diferentes grupos clínicos⁴⁹, también difiere según si el registro se realiza en reposo o asociado a tareas, afectando

más significativamente a las adquisiciones de reposo⁵⁰. La importancia de esta fuente de artefactos en el registro ha motivado la creación de diversos métodos para la corrección del movimiento de la cabeza o de la respiración y su inclusión como parte del preprocesamiento de estas adquisiciones⁵¹⁻⁵⁴.

Se ha descrito que el propio diseño experimental para la realización de tareas, sean estas desarrolladas en bloques o de forma continua, puede influir en los resultados observados⁵⁵. Está bien documentado el hecho de que las diferentes aproximaciones estadísticas pueden llevar a diferentes grados de error en la caracterización o en la detección de respuestas en la señal BOLD⁵⁶. La existencia de este tipo de errores ha motivado que el artículo de Eklund et al.⁵⁷ haya alcanzado cierta notoriedad incluso en los medios de comunicación, pues en los casos más extremos han llegado a señalar que toda la evidencia científica disponible bajo el paradigma experimental de RMf (40.000 artículos, según señalan) corresponde a resultados falsos. En resumen, esta investigación utiliza 1484 registros de RMf en estado de reposo y los somete a protocolos de análisis diseñados para registros asociados a pruebas. Aunque los investigadores esperaban obtener un 5% de falsos positivos, estos llegaron a alrededor del 70%. A pesar del impacto que pueden producir estas cifras, se debe tener en cuenta que el artículo plantea una crítica a las aproximaciones estadísticas utilizadas en la interpretación de los datos, pero no constituye en sí una crítica al uso de RMf ni pone en duda la relación de la señal BOLD con la dinámica neuronal.

Más allá de las dificultades en la implementación y el análisis de las imágenes de RMf, esta técnica ofrece diversas oportunidades en la comprensión de diferentes patologías de la esfera neuropsiquiátrica. Por ejemplo, actualmente se entiende que los sistemas biológicos, en diversos niveles, toleran perturbaciones a las que responden de forma adaptativa hasta cierto punto en que la dinámica funcional no puede recuperarse y se desencadenan cambios permanentes⁵⁸. Este principio podría llevar a la identificación de marcadores biológicos basados en RMf que permitan identificar o predecir el inicio de una enfermedad o la aparición de sus manifestaciones cognitivas.

Finalmente, el peso de la contribución del estudio de redes basado en RMf vendrá determinado por la capacidad de los equipos de investigación para estandarizar las técnicas de registro y análisis, así como por la voluntad y la factibilidad de que los equipos clínicos incluyan este tipo de secuencias en el seguimiento habitual de sus pacientes.

Autoría

1. Responsables de la integridad del estudio: TL y CC.
2. Concepción del estudio: TL y EC.
3. Diseño del estudio: TL y CC.
4. Obtención de los datos: TL, EC, JPC, SU y CC.
5. Análisis e interpretación de los datos: TL, EC, JPC, SU y CC.
6. Tratamiento estadístico: TL.
7. Búsqueda bibliográfica: TL, EC y CC.
8. Redacción del trabajo: TL y CC.

9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: TL, EC, JPC, SU y CC.

10. Aprobación de la versión final: TL, EC, JPC, SU y CC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

T. Labbé agradece a CONICYT (Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología, Chile) por las Becas de Doctorado Nacional y de Apoyo a la Tesis Doctoral durante el desarrollo de este manuscrito.

Bibliografía

1. Kaitaro T. Biological and epistemological models of localization in the nineteenth century: from Gall to Charcot. *J Hist Neurosci.* 2001;10:262-76.
2. Beckmann C, DeLuca M, Devlin J, Smith S. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005;360:1001-13.
3. Ogawa S, Tank D, Menon R, Ellermann J, Kim S, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:5951-5.
4. Ogawa S, Menon R, Tank D, Kim S, Merkle H, Ellermann J, 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.
5. Buxton R. Dynamic models of BOLD contrast. *Neuroimage.* 2012;62:953-61.
6. Ogawa S, Lee T, Nayak A, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med.* 1990;14:68-78.
7. Filippi M, van den Heuvel M, Fornito A, He Y, Hulshoff Pol H, Agosta F, et al. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *Lancet Neurol.* 2013;12:1189-99.
8. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore E. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage.* 2012;62:2296-314.
9. Friston K, Kahan J, Razi A, Stephan K, Sporns O. On nodes and modes in resting state RMf. *Neuroimage.* 2014;99:533-47.
10. McKeown M, Makeig S, Brown G, Jung T, Kindermann S, Bell A, et al. Analysis of RMf data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp.* 1998;6:160-88.
11. Sbardella E, Petsas N, Tona F, Pantano P. Resting-state RMf in MS: general concepts and brief overview of its application. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-8.
12. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey C, Wedeen V, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 2008;6:1479-93.
13. van den Heuvel M, Sporns O, Collin G, Scheewe T, Mandl R, Cahn W, et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:783-92.
14. Seeley W, Crawford R, Zhou J, Miller B, Greicius M. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron.* 2009;62:42-52.
15. Vincent J, Kahn I, Snyder A, Raichle M, Buckner R. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2008;100:3328-42.

16. Buckner R, Andrews-Hanna J, Schacter D. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1–38.
17. Fox M, Snyder A, Vincent J, Corbetta M, Van Essen D, Raichle M. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:9673–8.
18. Rao S, Binder J, Bandettini P, Hammeke T, Yetkin F, Jesmanowicz A, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology.* 1993;43:2311–8.
19. Davis K, Wood M, Crawley A, Mikulis D. RMf of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation. *Neuroreport.* 1995;7:321–5.
20. Demb J, Desmond J, Wagner A, Vaidya C, Glover G, Gabrieli J. Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *J Neurosci.* 1995;15:5870–8.
21. Bellemann M, Spitzer M, Brix G, Kammer T, Loose R, Schwartz A, et al. Neurofunctional MRI imaging of higher cognitive performance of the human brain. *Radiologe.* 1995;35:272–82.
22. Bargalló Alabart N, Setoain Parego X. Imaging in epilepsy: functional studies. *Radiologia.* 2012;54:124–36.
23. Jiménez de la Peña M, Gil Robles S, Recio Rodríguez M, Ruiz Ocaña C, Martínez de Vega M. Mapa cortical y subcortical del lenguaje, Correlación de la resonancia magnética funcional y tractografía en 3T con la estimulación intraoperatoria cortical y subcortical en tumores cerebrales localizados en áreas elocuentes. *Radiologia.* 2013;55:505–13.
24. Urbach H, Mast H, Egger K, Mader I, Presurgical MR. imaging in epilepsy. *Clin Neuroradiol.* 2015;25:151–5.
25. Bauer P, Reitsma J, Houweling B, Ferrier C, Ramsey N. Can RMf safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:581–8.
26. Fox M, Snyder A, Vincent J, Raichle M. Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertrial variability in human behavior. *Neuron.* 2007;56:171–84.
27. Parker Jones O, Voets N, Adcock J, Stacey R, Jbabdi S. Resting connectivity predicts task activation in pre-surgical populations. *Neuroimage Clin.* 2016;13:378–85.
28. Friston K. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res.* 1998;30:115–25.
29. Giraldo-Chica M, Woodward N. Review of thalamocortical resting-state RMf studies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017;180:58–63.
30. Xi Y, Li C, Cui L, Liu J, Guo F, Li L, et al. Anterior cingulate cortico-hippocampal dysconnectivity in unaffected relatives of schizophrenia patients: a stochastic dynamic causal modeling study. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:383.
31. Lee J, Kyeong S, Kim E, Cheon K. Abnormalities of inter and intra hemispheric functional connectivity in autism spectrum disorders: a study using the Autism Brain Imaging Data Exchange Database. *Front Neurosci.* 2016;10:191.
32. Ha S, Sohn I, Kim N, Sim H, Cheon K. Characteristics of brains in autism spectrum disorder: structure, function and connectivity across the lifespan. *Exp Neurobiol.* 2015;24:273–84.
33. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82:239–59.
34. Palop J, Chin J, Roberson E, Wang J, Thwin M, Bien-Ly N, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron.* 2007;55:697–711.
35. Buckner R, Snyder A, Shannon B, LaRossa G, Sachs R, Fotenos A, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci.* 2005;25:7709–17.
36. Filippi M, Agosta F, Ferraro P. Charting frontotemporal dementia: from genes to networks. *J Neuroimaging.* 2016;26:16–27.
37. Brooks J, Vizueta N. Diagnostic and clinical implications of functional neuroimaging in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2014;57:12–25.
38. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150:727–35.
39. O'Connor S, Agius M. A systematic review of structural and functional MRI differences between psychotic and nonpsychotic depression. *Psychiatr Danub.* 2015;27:235–9.
40. Wessa M, Lois G. Brain functional effects of psychopharmacological treatment in major depression: a focus on neural circuitry of affective processing. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13:466–79.
41. Xiao F, An D, Zhou D. Functional MRI-based connectivity analysis: a promising tool for the investigation of the pathophysiology and comorbidity of epilepsy. *Seizure.* 2017;44:37–41.
42. Allendorfer J, Szaflarski J. Neuroimaging studies towards understanding the central effects of pharmacological cannabis products on patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;70:349–54.
43. Tahmasian M, Betray L, van Eimeren T, Drzezga A, Timmermann L, Eickhoff C, et al. A systematic review on the applications of resting-state RMf in Parkinson's disease: does dopamine replacement therapy play a role? *Cortex.* 2015;73:80–105.
44. Sastre-Garriga J, Alonso J, Renom M, Arévalo M, González I, Galán I, et al. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *MultSclero.* 2011;17:457–67.
45. Sen B, Bernstein G, Tingting X, Mueller B, Schreiner M, Cullen K, et al. Classification of obsessive-compulsive disorder from resting-state RMf. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:3606–9.
46. Wald L, Polimeni J. Impacting the effect of RMf noise through hardware and acquisition choices — implications for controlling false positive rates. *Neuroimage.* 2016;154:14–22.
47. Amaro E, Barker G. Study design in RMf: basic principles. *Brain Cogn.* 2006;60:220–32.
48. Chwang W, Iv M, Smith J, Kalnins A, Mickelsen J, Bammer R, et al. Reducing functional MR imaging acquisition times by optimizing workflow. *Radiographics.* 2017;37:316–22.
49. Haller S, Monsch A, Richiardi J, Barkhof F, Kressig R, Radue E. Head motion parameters in RMf differ between patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease versus elderly control subjects. *Brain Topogr.* 2014;27:801–7.
50. Huijbers W, Van Dijk K, Boenniger M, Stirnberg R, Breteler M. Less head motion during MRI under task than resting-state conditions. *Neuroimage.* 2017;147:111–20.
51. Churchill N, Oder A, Abdi H, Tam F, Lee W, Thomas C, et al. Optimizing preprocessing and analysis pipelines for single-subject RMf I. Standard temporal motion and physiological noise correction methods. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:609–27.
52. Faraji-Dana Z, Tam F, Chen J, Graham S. A robust method for suppressing motion-induced coil sensitivity variations during prospective correction of head motion in RMf. *Magn Reson Imaging.* 2016;34:1206–19.
53. Faraji-Dana Z, Tam F, Chen J, Graham S. Interactions between head motion and coil sensitivity in accelerated RMf. *J Neurosci Methods.* 2016;270:46–60.
54. Faraji-Dana Z, Tam F, Chen J, Graham S. Suppressing respiration effects when geometric distortion is corrected dynamically by phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE) during functional MRI. *PLoS One.* 2016;11:e0156750.
55. Zhu Y, Cheng L, He N, Yang Y, Ling H, Ayaz H, et al. Comparison of functional connectivity estimated from concatenated

- task-state data from block-design paradigm with that of continuous task. *Comput Math Methods Med.* 2017;2017:1–11.
56. Liu J, Duffy BA, Bernal-Casas D, Fang Z, Lee JH. Comparison of RMf analysis methods for heterogeneous BOLD responses in block design studies. *Neuroimage.* 2017;147:390–408.
57. Eklund A, Nichols T, Knutsson H. Cluster failure: why RMf inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:7900–5.
58. Weissmann H, Shnerb N. Predicting catastrophic shifts. *J Theor Biol.* 2016;397:128–34.