



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**DISEÑO Y PROGRAMACIÓN DE UNA TAREA
EXPERIMENTAL PEDIÁTRICA PARA IRM FUNCIONAL
DESDE UNA PERSPECTIVA CONSTRUCTIVISTA**

Que para obtener el grado de
MAESTRO EN REHABILITACIÓN NEUROLÓGICA
P R E S E N T A

DANIEL EDUARDO ALVAREZ AMADO

COMITE TUTORAL:

Dr. Mario Antonio Mandujano Valdés

Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez

Dr. Iván Rolando Rivera González

Dra. Silvia Sandra Hidalgo Tobón

OCTUBRE, 2020



Se agradece al Instituto Nacional de Pediatría, al personal, especialistas del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, padres de familia y pacientes, por las facilidades y el apoyo brindados en la capacitación recibida para la realización de este trabajo.

Ciudad de México, 22 de Octubre de 2020

COMISIÓN ACADÉMICA

MAESTRIA EN REHABILITACION NEUROLOGICA

P R E S E N T E

Los que suscribimos la presente, miembros del Comité Tutorial del alumno Daniel Eduardo Alvarez Amado matrícula 2173805968, por este medio informamos que ha sido revisada y aprobada la versión final de la Idónea Comunicación de Resultados correspondiente al Proyecto de Investigación denominado *Diseño y programación de una tarea experimental pediátrica para IRM funcional desde una perspectiva constructivista*.

A T E N T A M E N T E

COMITE TUTORAL:

Dr. Mario Antonio Mandujano Valdés

Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez

Dr. Iván Rolando Rivera González

Dra. Silvia Sandra Hidalgo Tobón

Agradecimientos

En memoria de mi padre Arkel, una persona intachable e incorruptible que siempre fungió como mi ejemplo a seguir. Misión cumplida viejo.

A mi esposa Diana y mi hija Ana Sofía, con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más.

Agradezco a todos los docentes de la UAM-XOC que con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesional en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo.

Agradezco infinitamente a la Dra. Silvia C. Izazola Ezquerro y Mta. Esperanza Ontiveros; cuyas aportaciones en etapas iniciales fueron fundamentales para la realización del presente proyecto.

Finalmente agradezco a mis tutores, su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitieron el desarrollo de este trabajo de investigación.

ÍNDICE

I.	Marco de Referencia	8
1.	Neurociencias cognitivas del Desarrollo	8
2.	Introducción a la IRM funcional	14
3.	Diseño experimental para la IRM funcional	15
I.	Justificación	21
II.	Planteamiento Del Problema	22
III.	Objetivos	23
IV.	Método	24
V.	Resultados	35
VI.	Discusión	39
VII.	Conclusiones	40
VIII.	Bibliografía	41
IX.	Anexos	48

Resumen

INTRODUCCIÓN: El constructivismo es un modelo teórico con una larga trayectoria empírica que se complementa con las neurociencias cognitivas del desarrollo y permite dar una adecuada interpretación a los cambios detectados en estudios longitudinales.

OBJETIVO: Diseñar y programar una tarea experimental (paradigma) de memoria de trabajo y lenguaje pediátrico para evaluar la activación cerebral en IRM funcional desde una perspectiva constructivista.

MÉTODO: Estudio cuantitativo, transversal con una muestra no probabilística por conveniencia. Los dibujos y audios fueron creados para fines de esta investigación. Se utilizó el programa PsychoPy v1.90.2 para la programación de las tareas, cada una con 3 bloques de dificultad. Se realizó un estudio piloto fuera del resonador en pacientes entre 7 y 12 años que acudieron a la consulta externa de neurología del HIMFG entre febrero y junio del 2019. Se midió el coeficiente intelectual (CI) no verbal a través de la prueba TONI-2. Se consideró éxito si la suma total de respuestas correctas era $\geq 75\%$ y los ítems no contestados eran ≤ 5 en el grupo de 10-12 años con CI por arriba del bajo.

RESULTADOS: El piloto final contó con 32 pacientes, edad media de 9 (DE, 1.77), 19 entre 7 a 9 años y 13 entre 10 y 12 años. Un 56% eran de sexo femenino y el diagnóstico más común fue de epilepsia (31.2%), seguido de cefalea crónica (21.9%) y síndrome neurocutáneo (21.9%). El 56.2% (n=18) presentaron un CI no verbal medio, 31.2% (n=10) medio-bajo, 9.4% (n=3) bajo y 3% (n=1) muy-bajo. Los valores dependen del grado de dificultad de la tarea, el coeficiente intelectual no verbal y el rango de edad. Se cumplieron los criterios de éxito.

CONCLUSIONES: Es posible el diseño de una tarea experimental (paradigma) para su utilización en niños escolares utilizando como perspectiva interpretativa la teoría constructivista. Se considera que el diseño mixto semi aleatorio permitirá la adecuada activación de las áreas cerebrales, se utilizará un modelo paramétrico para su interpretación. En investigaciones posteriores se pretende utilizar las zonas de activación para la detección de pacientes en riesgo para la intervención temprana integral.

Introducción

Las técnicas de neurociencia proporcionan una ventana de oportunidad para el estudio del cerebro¹. Se están procesando grandes cantidades de datos de neuroimagen de niños, pero los estudios publicados a menudo no enmarcan su trabajo dentro de modelos de desarrollo tan importantes como el constructivismo².

Existe una fuerte asociación entre el desarrollo del lenguaje y las funciones ejecutivas durante la edad preescolar y los primeros años escolares³. La memoria de trabajo está involucrada en el procesamiento del lenguaje y este último es un mediador del funcionamiento cognitivo, existiendo una estrecha relación entre sus funcionamientos^{4,5}.

Debido a que los datos proporcionados por la Imagen de Resonancia Magnética (IRM) funcional no son una medida absoluta de la actividad neuronal, todos los diseños de estudio deben brindar la oportunidad de contrastar estadísticamente la actividad neuronal de interés con una condición de fondo o de reposo adecuada. Por tanto, el diseño del estudio es de suma importancia⁶.

La presente investigación tuvo por tanto el objetivo de diseñar, programar y realizar un piloto de una tarea experimental (paradigma) de memoria de trabajo y lenguaje para evaluar la activación hipocampal en IRM funcional y su posterior interpretación desde una perspectiva constructivista. El diseño de las tareas está basado en investigaciones con IRM funcional que han demostrado activación hipocampal.

I. Marco de Referencia

1. Neurociencias cognitivas del Desarrollo

1.1. Introducción

La neurociencia cognitiva se centra en el estudio de las funciones mentales superiores a través de múltiples técnicas avanzadas para su evaluación⁷. La rama enfocada en el desarrollo es un campo científico interdisciplinario dedicado a la comprensión de la emergencia de los procesos cognitivos, la conformación a través de diferentes etapas y sus bases neurológicas en el organismo del niño en desarrollo¹. El desarrollo normal del cerebro se caracteriza por una evolución continua y significativa de la red a lo largo del periodo de lactante, preescolar, escolar y adolescencia, siguiendo patrones de crecimiento específicos⁸. La interrupción de estos cambios se asocia con la aparición de trastornos en el neurodesarrollo que pueden manifestarse de manera distinta dependiendo de la susceptibilidad al daño de cada estructura cerebral y desde el punto de vista funcional la secuela puede variar dependiendo el momento evolutivo en que sea evaluada⁹.

El estudio funcional y estructural del cerebro en edades pediátricas se considera de vital importancia para comprender la relación de las distintas áreas que permiten la emergencia de las funciones cerebrales observadas en el adulto^{10,11}. Por ejemplo la resonancia magnética funcional ha sido utilizada para evaluar la capacidad de la lectura y el lenguaje en niños^{12,13}, la respuesta emocional a las caras en pacientes con trastornos del espectro autista y la atención en niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad^{13,14}.

1.2. Memoria de Trabajo

Se debe de establecer una distinción básica al estudiar la memoria de trabajo (MT) entre el sistema de almacenamiento (el bucle fonológico y esbozos de representación visoespaciales de Baddeley) que retiene la información luego de un breve tiempo y el sistema que además es capaz de manipular dicha información (la central ejecutiva de Baddeley)¹⁵ (ver Figura A1 en Anexos). Es este último el que se considera uno de los principales componentes de las funciones ejecutivas (FE)¹⁶.

Desarrollo MT

La memoria de trabajo se considera como el primer componente de las FE en desarrollar, existiendo evidencia de que los bebés pueden tener representaciones en la mente durante los primeros 6 meses y que habilidades más complejas como las de actualizar y manipular la información (que requiere la coordinación del sistema de atención) se hacen aparentes a los 15 meses¹⁷. El desarrollo de la memoria de trabajo puede medirse desde etapas preescolares¹⁸, existiendo un refinamiento durante la adolescencia a medida que las regiones prefrontales se vuelven más especializadas¹⁹.

Correlatos neurológicos de la MT

La corteza prefrontal (CPF) es la encargada de ejercer control sobre el comportamiento al sesgar la relevancia de las representaciones mnemotécnicas y adjudicarse entre las reglas competitivas que dependen del contexto, existiendo además una compleja interacción con otros circuitos estriales y señales neuromoduladoras dopaminérgicas ascendentes²⁰. Recientemente se ha demostrado que los correlatos neuronales en niños y adolescentes dependen no sólo de la tarea sino también de si se trata de la codificación o la decodificación^{21,22}.

Las tareas *N-Back* y de tramo complejo (*complex span*) son las más utilizadas en IRM funcional para estudiar la memoria de trabajo, no existiendo una correlación en la activación entre una ni la otra^{23,24}. Se ha demostrado que con el adecuado diseño la tarea de tramo complejo es capaz de activar regiones específicas como el hipocampo²⁵.

1.3. Lenguaje

El lenguaje es una facultad mental que utilizamos para comunicarnos, involucra la asociación de sonidos y símbolos con conceptos que tienen significado y que nos permite describir nuestro ambiente externo y pensamiento abstracto²⁶. La relación entre las palabras y el conocimiento de su significado almacenado es denominado como semántica de lenguaje²⁷. Este proceso requiere la activación de redes neuronales complejas que son distintas para una oración o frase que las necesarias para discriminar una sola palabra²⁸. La complejidad del lenguaje ha llevado a la necesidad de replantear el funcionamiento de dichas redes más allá de los modelos clásicos^{29,30} (ver Figura A2 en Anexos).

Desarrollo Lenguaje

El afinar las habilidades de segmentación del habla en los primeros meses de vida proporciona la base para asociar formas de palabras fonológicas con los objetos en el entorno, una habilidad que, se ha documentado en bebés de tan solo 6 meses³¹. A la edad de 9 meses, los bebés pueden generalizar los significados de las palabras individuales en categorías léxicas de acuerdo con las características visuales de los objetos que describen, como su color y forma³². A esta edad, el aprendizaje semántico-léxico depende de la consolidación de los trazos de la memoria episódica recientes durante el sueño después de la codificación de experiencias vividas³³. Experimentos en adultos sugieren que la recuperación de elementos léxicos que se adquirieron

temprano en la vida está controlada por el precúneo (un área de memoria episódica general de dominio), mientras que la recuperación de elementos léxicos adquiridos posteriormente está controlada por BA45 y BA47 (es decir, áreas de lenguaje especializado)³⁴. Sin embargo, una respuesta en el electroencefalograma (EEG) N400 asociada al procesamiento semántico similar a la de un adulto se puede provocar aproximadamente a los 12 meses en los hablantes tempranos o aproximadamente a los 18 meses en los hablantes con desarrollo típico tanto en el EEG³⁴ como en el magnetoencefalograma (MEG)³⁵ en una tarea de preparación semántica léxica. Las habilidades de procesamiento léxico-semántico requeridas para dominar esta tarea son puramente asociativas, y por lo tanto podría decirse que reflejan sólo mecanismos ascendentes. Es importante destacar que los análisis de localización de la fuente revelan que la señal MEG correspondiente al N400 en esta tarea se origina principalmente en las porciones media y posterior de la corteza temporal izquierda³⁵, similar al patrón encontrado en el cerebro adulto³⁶.

En el transcurso del segundo año de vida los bebés pueden reconocer las palabras³². A los 14 meses de edad, los niños pequeños ya categorizan sustantivos sintácticamente en base a su conocimiento de que los sustantivos van precedidos de determinantes: los niños pequeños pasan menos tiempo escuchando una frase que contiene un determinante y una pseudopalabra que una frase que contiene un pronombre en combinación con la misma pseudopalabra^{37,38}. Esta capacidad de segmentación y categorización entre los 9 y 12 meses ha sido demostrado en bebés mexicanos que hablan español³⁹. A los 18 meses de edad, el aprendizaje de nuevas palabras requiere la evaluación simultánea de características fonológicas y categorías conceptuales semánticas y sintácticas³². De hecho, los niños de 18 meses miraron significativamente más tiempo a los nuevos pares de imágenes y palabras si las palabras pertenecían a diferentes categorías sintácticas y semánticas de las de una palabra fonológicamente similar que habían conocido antes⁴⁰.

La aparición del procesamiento semántico similar a un adulto en el nivel de la oración requiere una larga fase de desarrollo. Los efectos de los eventos relacionados a

potencial (ERP) en la evaluación de la congruencia semántica a nivel de palabra tienen una apariencia similar a la de un adulto desde los 14 meses de edad, y pueden considerarse como requisitos previos para el procesamiento semántico a nivel de oración^{41,42}. Los componentes N400 ERP relacionados con la detección de incongruencia a nivel de oración entre un verbo y un sustantivo (por ejemplo, en la frase "el gato bebe la pelota") se pueden detectar en niños antes de los 2 años, aunque, en comparación con el adulto N400, estos componentes tienen un inicio posterior y duran más⁴³. En el cerebro maduro, los dominios semántico y sintáctico son disociables tanto en términos de su localización neuroanatómica como en términos de ventanas de tiempo durante las cuales operan sus funciones correspondientes³². Solo interactúan en la etapa final de comprensión de oraciones cuando ambos tipos de información deben integrarse en un todo conceptual interpretable; esto ocurre en el giro temporal superior (GTS) y los sulcos temporales superior (STS) posteriores izquierdos, y posiblemente también en el giro inferior frontal (GIF) izquierdo. Esta arquitectura modular de la interfaz sintaxis-semántica se implementa en el cerebro en maduración entre los 7 y 9 años de edad⁴⁴ (ver A3 en Anexos). Antes de esto (edades de 3-7 años), la actividad hemodinámica asociada con la semántica y la sintaxis se solapa en gran medida^{45,46}. Los niños de 9-10 años de edad ya no están sesgados hacia el conocimiento del mundo semántico conceptual para restringir el procesamiento sintáctico³². Esto se refleja en el nivel neuronal: la actividad hemodinámica que indica el procesamiento semántico se segrega de la sintaxis indicativa, como en el cerebro adulto⁴⁴.

Correlatos neurológicos lenguaje

El área de Broca (encargada de la producción del lenguaje) y el área de Wernicke (encargada de la recepción del lenguaje) se encuentran conectadas dos vías dorsales y dos ventrales²⁹. En lo que respecta a las dorsales: una conecta la corteza temporal y la corteza premotora (que permite la repetición del habla), y otra que conecta la

corteza temporal y la zona posterior de Broca (que admite procesos sintácticos complejos)⁴⁷. Las vías ventrales consisten en: el fascículo uncinado y el fascículo fronto-occipital inferior, que son los encargados de llevar procesos sintácticos básicos y semánticos⁴⁷ (ver Figura A4 en Anexos).

Discutiendo específicamente al lenguaje semántico, los estudios de resonancia magnética funcional nos han permitido ubicar las estructuras involucradas en la semántica de las palabras, la cuales forman una red distinta que se encuentra lateralizada hacia la izquierda, estando compuesta de siete regiones: lóbulo parietal inferior posterior, circunvolución temporal media, circunvolución fusiforme y parahipocampal, corteza prefrontal dorsomedial, circunvolución frontal inferior, corteza prefrontal ventromedial y circunvolución cingulada posterior⁴⁸ (ver Figura A5 en Anexos). Las regiones corticales implicadas en el procesamiento semántico se pueden agrupar en 3 amplias categorías: corteza de asociación multimodal posterior y heteromodal, corteza prefrontal heteromodal y regiones límbicas mediales⁴⁸. Se considera que el hipocampo es un contribuyente potencialmente clave para las funciones cognitivas que requieren la integración en línea de múltiples fuentes de información, como el procesamiento de lenguaje durante su uso⁴⁹.

1.4. Teorías Constructivistas

En la actualidad los constructivistas modernos están de acuerdo en que las funciones ejecutivas juegan un papel fundamental en el desarrollo de los niños². Demetriou pertenece al grupo denominado Aprendizaje Constructivista (al que pertenecía el propio Piaget)^{50,51}. Esta teoría afirma que el desarrollo cognitivo se produce a través de cambios específicos del dominio en al menos siete sistemas especializados de capacidad: pensamiento categórico; pensamiento cuantitativo; pensamiento causal; pensamiento espacial; pensamiento proposicional; pensamiento social interpersonal; y sistema de dibujo pictográfico⁵² (ver Figura A6 en Anexos). La coordinación de todos estos esquemas complejos se hace abarcando procesos y representaciones

ejecutivas, que constituyen una totalidad funcional dinámica a menudo inconsciente o preconscious que él llama “Cognizance”^{51,53}. Demetriou considera que la abstracción, la alineación y el conocimiento son las capacidades centrales del desarrollo constructivista humano².

El otro grupo pertenece se denomina de “Atención Madurativa” de Robbie Case, quien utiliza los constructos de aprendizaje de Pascual-Leone para explicar cómo las habilidades cognitivas mejora dentro de subestados al ganar cualitativamente en competencia (relacionado con el control efectivo de la complejidad), gracias a las estructuras conceptuales centrales formadas, a través de la coordinación y la abstracción, mediante el aprendizaje constructivista^{54,55}. Estas estructuras conceptuales centrales son esquemas organizados (esquemas o estructuras complejas) que expresan representaciones, relaciones y actos significativos, que subyacen a procesos cognitivos aplicables a través de situaciones y subestaciones^{54,56,57}. La atención mental / ejecutiva ayuda a la formación del esquema / esquema; Case consideró que la memoria operativa es un producto de la atención mental / ejecutiva de Pascual-Leone^{54,58,59} (ver Figura A7 en Anexos). Esta memoria de trabajo es la base que permite a los niños abordar situaciones progresivamente más complejas, permitiendo transiciones de un nivel de complejidad a otro a lo largo de cuatro etapas principales de desarrollo -cada uno dividido en cuatro subestaciones⁵⁶.

2. Introducción a la IRM funcional

Las técnicas para el estudio de los procesos neurofisiológicos varían con respecto a su capacidad de resolución (en metros, milímetros, micrómetros, etc) y el tiempo (minutos, segundos, milisegundos, etc) (ver Figura A8 en Anexos). Una de las técnicas más utilizadas es la imagen resonancia magnética funcional cerebral, la cual realiza imágenes dependientes del nivel de oxigenación sanguínea (*blood oxygenation level dependent*, BOLD) que se toman a lo largo de un período para permitir la observación

del cambio en las concentraciones sanguíneas en el cerebro asociadas con una tarea en particular. Las imágenes se pueden realizar con una exploración estándar para que todos los sujetos puedan compararse y los resultados se analizan estadísticamente de acuerdo con la cantidad de vóxeles activados (ver Figura A9 en Anexos)¹.

La IRM funcional proporciona una fuente de datos rica y compleja que puede ofrecer información sobre los procesos neuronales que subyacen al comportamiento observado⁵⁶. Estos datos se pueden utilizar de múltiples maneras para responder a una serie de preguntas sobre la relación entre el cerebro y el comportamiento, incluido el mapeo cerebral de dónde se localiza un proceso, análisis representativos de qué información se representa y cómo se usa para guiar el comportamiento, análisis de redes de cómo interactúan los diferentes sistemas para formar redes funcionales (durante la actividad de la tarea o en reposo), y análisis de diferencias individuales para explorar cómo varía la actividad cerebral entre individuos o grupos⁵⁷.

3. Diseño experimental para la IRM funcional

Existen distintos términos utilizados para el diseño de experimentos en la IRM funcional, siendo el preferido por algunos autores el de “paradigma”, para evitar confusión con respecto al término que es utilizado en la investigación cualitativa para referirse a los distintos modelos o visiones de la ciencia⁶⁰ se utilizará el término **Tarea Experimental** para fines del presente trabajo de investigación. Al no ser una medida absoluta de la actividad cerebral, el diseño del estudio debe proveer una oportunidad para contrastar estadísticamente la actividad neuronal de interés con una condición adecuada en reposo o de trasfondo. Por lo tanto, el diseño del estudio es de suma importancia.

La hipótesis de que queremos evaluar va en relación directa a qué comportamiento y cuál es el área neuroanatómica. Sólo al contestar esas preguntas podemos llegar a contestar el ¿Cómo vamos a diseñar el estudio de IRM funcional?⁶ (ver figura 1)

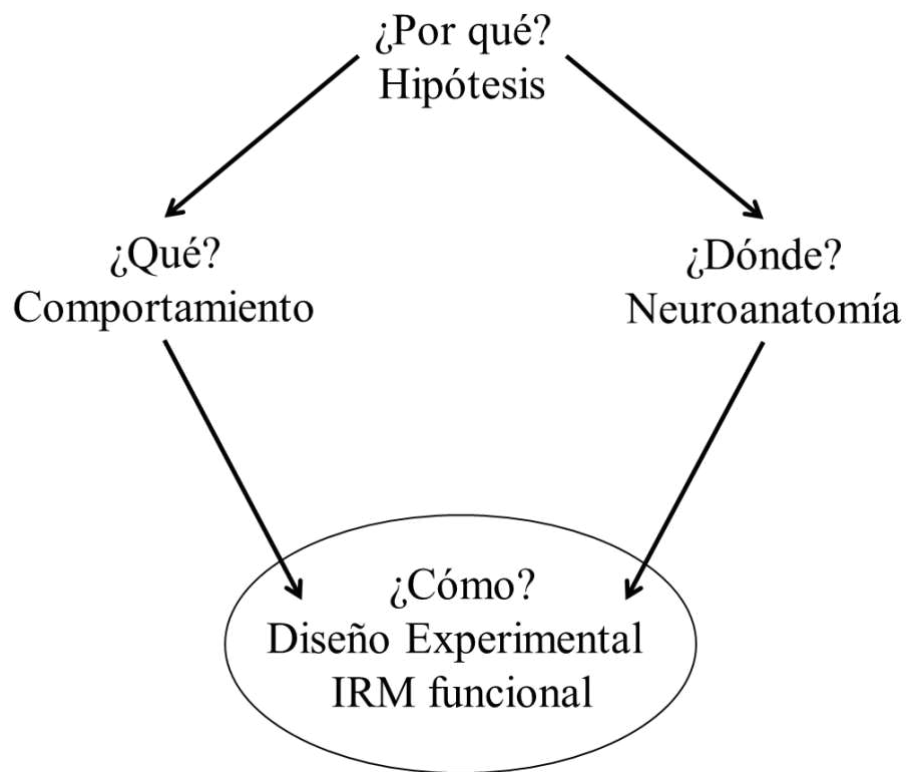


Figura 1. Pasos para el adecuado diseño experimental en IRM funcional. (Imagen adaptada y traducida de la presentación: FMRI Experimental Design de Lila Davachi)

3.1. Tipos de diseño experimental

Diseños categóricos, sustracción cognitiva y conjunciones.

El principio de la sustracción cognitiva consiste en que la diferencia entre dos tareas puede formularse como un componente cognitivo o sensoriomotor separable y que las diferencias regionales específicas en las respuestas hemodinámicas identifican el área funcionalmente especializada correspondiente. Las primeras aplicaciones de la sustracción van desde el procesamiento de texto de anatomía funcional⁶¹ hasta la especialización funcional en la corteza extraestriada⁶². Los estudios posteriores incluyeron la presentación de estímulos visuales con y sin algún atributo sensorial (por

ejemplo, color, movimiento). Las áreas resaltadas por sustracción se identificaron con áreas homólogas en monos que mostraron respuestas electrofisiológicas selectivas a estímulos visuales equivalentes.

Las conjunciones cognitivas⁶³ pueden considerarse como una extensión de la técnica de sustracción, en el sentido de que combinan una serie de sustracciones. En sustracción, se prueba una hipótesis relativa a la activación en una tarea en relación con otro. En los análisis conjuntos, se prueban conjuntamente varias hipótesis, en las que el investigador pregunta si todas las activaciones, en una serie de pares de tareas, son notablemente significativas. Los análisis de conjunción permiten demostrar cualquier componente insensible al contexto de la respuesta regional.

Diseños paramétricos

La premisa detrás de los diseños paramétricos es que la fisiología regional variará sistemáticamente con el grado de procesamiento cognitivo o sensoriomotor de sus déficits. Ejemplos de este enfoque incluyen los experimentos PET de Grafton et al (1992)⁶⁴, que demostraron correlaciones significativas entre las respuestas hemodinámicas y el desempeño de una tarea de seguimiento motor guiada visualmente. Estas relaciones, de "funciones neurométricas", pueden ser lineales o no lineales. Mediante la regresión polinomial, en el contexto del modelo lineal general, se pueden identificar relaciones no lineales entre parámetros de estímulo (por ejemplo, duraciones de estímulo o tasa de presentación) y respuestas evocadas⁶⁵.

Diseños factoriales

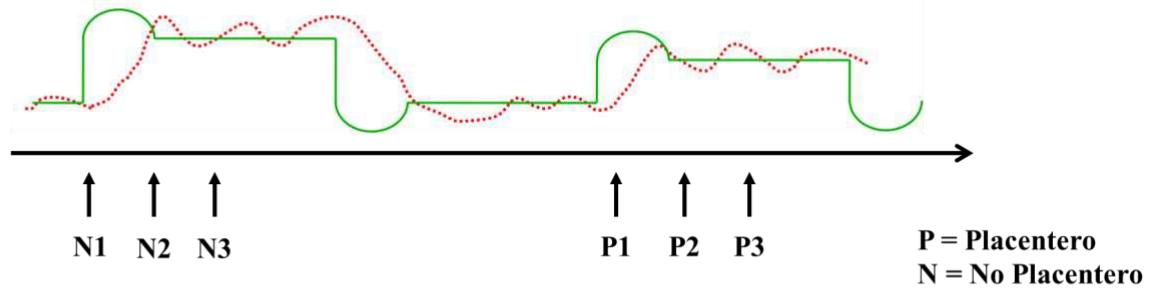
En su forma más simple la interacción representa un cambio en un cambio. Área de interacciones asociada con diseños factoriales donde se combinan dos o más factores en el mismo experimento. El término de interacción evalúa el efecto de un factor sobre el efecto sobre el otro. El diseño factorial tiene una amplia gama de aplicaciones (por ejemplo, evaluar la adaptación fisiológica con interacciones de tiempo por condición). Los estudios de activación psicofarmacológica son ejemplos de diseños factoriales. En

estos estudios, la respuesta evocada cognitivamente se evalúa antes y después de que el sujeto reciba un medicamento. El término de interacción refleja el efecto modulador del fármaco sobre la activación dependiente de la tarea. Los diseños factoriales tienen un papel importante en el contexto de la sustracción cognitiva y la lógica de factores aditivos mediante la prueba de activaciones sensibles al contexto, para demostrar la falacia de la inserción pura. La inserción pura se refiere a la suposición de que la diferencia entre una tarea y otra está completamente especificada por la diferencia en las demandas de la tarea. En otras palabras, la diferencia se inserta sin interactuar con el contexto establecido por los componentes de la tarea existente⁶⁶. Estos efectos de interacción a veces se pueden interpretar como (1) la integración de los dos o más procesos (cognitivos) o (2) la modulación de un proceso por otro.

3.2. Parámetros de tiempo: diseño de bloque, relacionado con eventos y mixto

Existen tres tipos para el diseño de las tareas: en bloque, relacionados a eventos (altamente espaciados y rápidos) y mixtos (en bloque y relacionados a eventos) (Ver figura 2)⁶⁷. Los diseños de bloque cuentan con dos estados uno de descanso (A) y otro donde se realiza la tarea (B)⁶⁸. (Ver Figura 2, 3 y 4)

Los diseños de bloque examinan las respuestas de una series de estímulos similares



Los diseños relacionados con eventos representan la respuesta a cada estímulo individual.

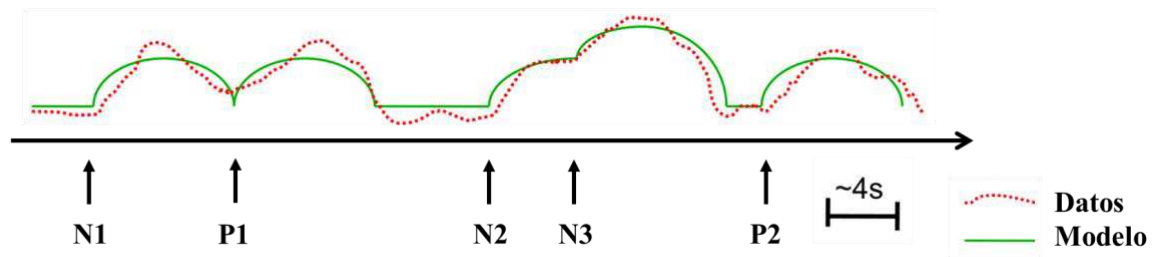
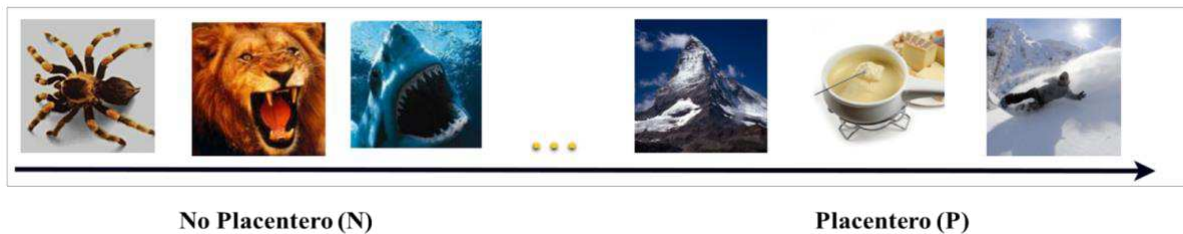


Figura 2. Diferencia entre diseño de bloque y relacionados con eventos. (Adaptado y traducido de la presentación: Event-related fMRI. Christian Ruff)

Los diseños por bloque pueden desencadenar expectativas y conjuntos cognitivos.



Los diseños mixtos pueden minimizar esto mediante la aleatorización de estímulos.



Figura 3. Ventaja de los diseños mixtos. (Adaptado y traducido de la presentación: Event-related fMRI. Christian Ruff)

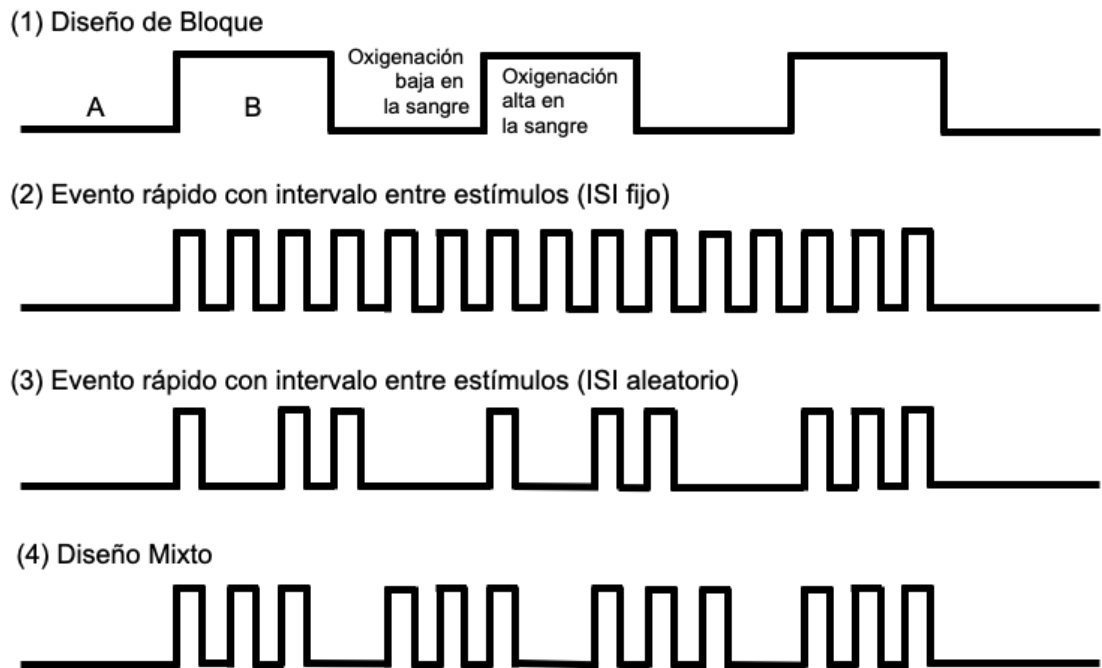


Figura 4. Distintos modelos experimentales para la IRM funcional: (1) bloque, (2a) evento rápido con intervalo entre estímulos (ISI) fijo, (2b) evento rápido con ISI aleatorio y (3) mixtos. En general, deben constar de al menos dos estados, A (sin tarea) y B (tarea). Se espera que la respuesta hemodinámica aumente como resultado de las tareas. La proporción de la oxigenación de la sangre se mide para determinar el píxel con el cambio de la señal de la IRM funcional. (adaptado y traducido de Kashou NH. A practical guide to an fmri experiment. *advanced brain neuroimaging topics in health and disease-methods and applications*. 2014 May 31;4)

I. Justificación

El estudio cerebral a través de técnicas avanzadas de imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral ha permitido avanzar el conocimiento sobre el funcionamiento cognitivo. La utilización de estas herramientas desde una adecuada perspectiva teórica es importante para comprender los procesos de aparición de los trastornos del neurodesarrollo, en busca de marcadores predictivos que detecten el daño antes de la aparición de las secuelas para la planificación de intervenciones tempranas. El diseño de las tareas experimentales para su uso en la IRM funcional han sido realizadas en la mayoría de las investigaciones sin considerar la importancia de la emergencia de las funciones cerebrales a lo largo del tiempo y los distintas interacciones que deben ocurrir entre los componentes para su consolidación a los módulos funcionales que han sido descritos en la población adulta.

Los modelos teóricos que son utilizados para el diseño de las tareas experimentales tienen importantes repercusiones sobre su interpretación y el tipo de conclusiones que puedan derivar de los resultados. El análisis estadístico posterior de la IRM funcional para detectar las áreas de activación también influido por el tipo de diseño propuesto y la credibilidad de los resultados es mayor cuando se tienen hipótesis claras y concretas sobre la región de interés que se pretende evaluar durante el experimento. A pesar de que existe una adecuada correlación entre los sustratos estructurales y funcionales de las técnicas avanzadas de IRM, su aplicación clínica se ha limitado a la planificación de eventos quirúrgicos.

II. Planteamiento Del Problema

Los hallazgos en la IRM funcional han demostrado su utilidad como marcadores biológicos con un alto valor predictivo en la población adulta. La perspectiva constructivista toma en consideración el dinamismo relacionado con la emergencia de las funciones cognitivas durante las etapas del desarrollo, permitiendo la creación y posterior interpretación de las tareas experimentales para su aplicación en niños escolares y adolescentes. Considerando que el hipocampo es una de las estructuras cerebrales que muestra mayor susceptibilidad al daño ante distintos estímulos nocivos, la evaluación de su activación puede potencialmente ser utilizada como herramienta con valor pronóstico para la aparición de secuelas cognitivas en poblaciones en riesgo para la planificación de su intervención temprana. Por lo tanto, en la presente investigación se diseñó una tarea experimental de memoria de trabajo y lenguaje para evaluar la activación hipocampal en IRM funcional para su interpretación posterior desde una perspectiva constructivista

III. Objetivos

General

Diseñar y programar una tarea experimental de memoria de trabajo y lenguaje para evaluar los correlatos neuronales de activación en IRM funcional para su interpretación desde una perspectiva constructivista.

Específicos:

- Definir el modelo teórico para el diseño de una tarea experimental de memoria de trabajo y lenguaje para su activación cerebral y su interpretación desde una perspectiva constructivista.
- Establecer el modelo metodológico para el diseño de las tareas experimentales.
- Generar y editar el material audiovisual previo a la programación de las tareas experimentales.
- Programar las tareas experimentales en el programa de uso libre PsychoPy.
- Realizar los pilotos y ajustes necesarios a las tareas experimentales según los datos generados.
- Reportar los resultados de los pilotos, indicando la factibilidad de poder realizar las tareas experimentales en la IRM funcional.

IV. Método

Tipo De Estudio

Estudio cuantitativo, transversal con una muestra no probabilística por conveniencia.

Población Sujeta A Estudio

Espacio: Consulta externa del Departamento de Neurología, Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Muestra: No probabilística - por conveniencia.

Primera Fase Piloto: Sujetos voluntarios entre 7 y 12 años cuyos padres estuvieron de acuerdo con asistir a la consulta externa de neurología del HIMFG entre octubre y diciembre del 2018.

Segunda Fase Piloto: Pacientes entre 7 y 12 años que acudieron a la consulta externa de neurología del HIMFG entre febrero y junio del 2019.

Criterios De Inclusión.

Primera Fase Piloto:

- Sujetos voluntarios con desarrollo típico por interrogatorio entre 7 y 12 años, cuyos padres estuvieron de acuerdo con asistir a la consulta externa de neurología del HIMFG entre octubre y diciembre del 2018.
- Ningún factor de riesgo trastornos neurológicos (prenatal, perinatal, adquiridos, traumáticos o genéticos).
- Que los padres hayan aceptado participar en el proyecto y firmado la carta de consentimiento y asentimiento informado.

Segunda Fase Piloto:

- Pacientes entre 7 y 12 años que acudieron a la consulta externa de neurología del HIMFG entre febrero y junio del 2019.
- Que los padres y pacientes hayan aceptado participar en el proyecto y firmado la carta de consentimiento y asentimiento informado.
- Pacientes con SNAP IV negativo, evaluando su comportamiento en el último mes.

Criterios De Exclusión.

- Pacientes con discapacidad intelectual severa y profunda.
- Pacientes con afectación sensorial o motora que no le permita la realización de la tarea experimental.

Criterios De Eliminación.

- Pacientes con coeficiente intelectual no verbal menor de 69 en la prueba TONI-2.
- Pacientes que no toleren la realización de las tareas experimentales o no interactúen adecuadamente con ellos.

Procedimientos

Fase de Construcción de la Tarea Experimental

Se diseñaron dos tareas para la IRM funcional utilizando el programa PsychoPy v1.90.2.

1. Sistema léxico/semántico
2. Memoria de trabajo visoespacial

El diseño de las tareas está basado en investigaciones con IRM funcional que han demostrado activación hipocampal. Se utilizará una versión modificada de memoria de trabajo visoespacial utilizando dos grados de carga cognitiva⁶⁹⁻⁷¹. La tarea experimental de lenguaje se modificó utilizando usando el verbo patear como control y la categoría de animales, usando dos grados de carga léxica/semántica^{44,72,73}, la estructura de la frase Ambas tareas se programan utilizando el programa PyschoPy desarrollado por la Universidad de Nottingham^{74,75}.

Memoria de Trabajo Visoespacial

Se utilizó una versión modificada para niños de la realizada por Blank⁷¹ (Ver Figura A10). Durante la tarea propia se utilizó un payaso de diseño propia al que denominamos “Normita” en honor a su creadora (ver Figura 5).



“Normita”

Figura 5. Payaso diseñado para la realización de la tarea de memoria de trabajo.

La tarea se diseñó con tres niveles de dificultad basados en los estímulos diseñados por Hamilton⁶⁹ con una duración de 5 minutos con 18 segundos. A continuación, se muestra un esquema que muestra la progresión (ver Figura 6).

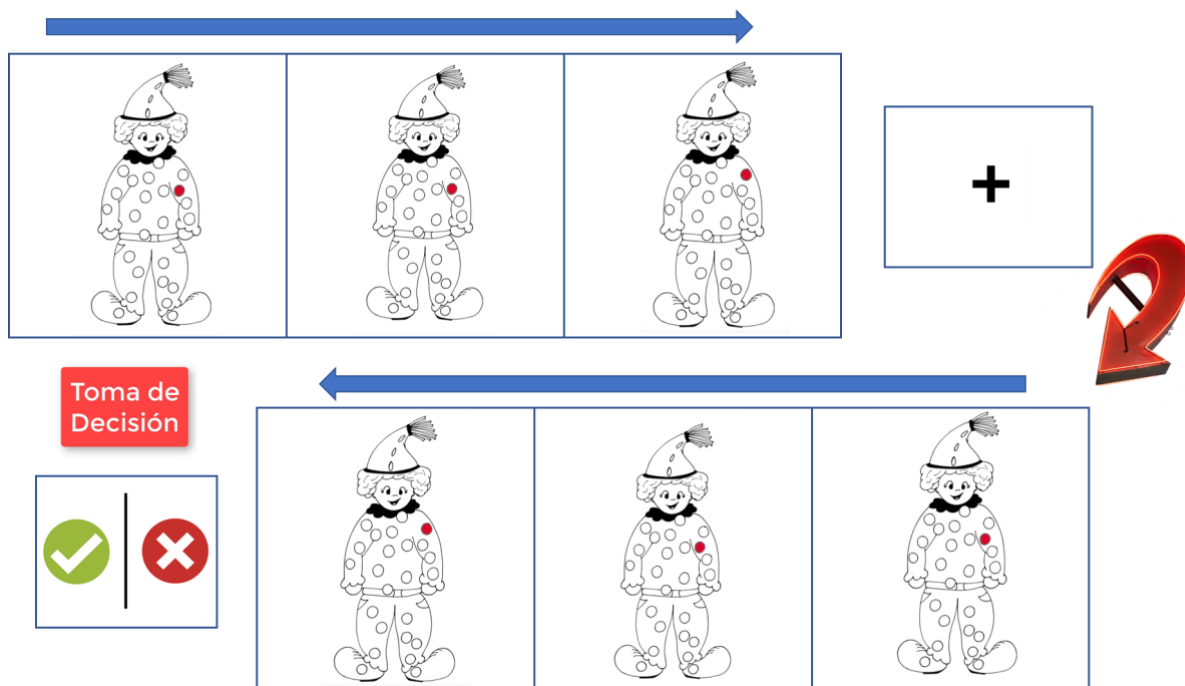


Figura 6. Diagrama de flujo indicando la tarea de Memoria de Trabajo. En el primer bloque aparece un punto rojo y una nueva secuencia se repite. El que realiza la tarea debe de indicar si se trató de la misma secuencia o de distinta.

Lenguaje

La prueba tuvo como categorías análisis el verbo “patear” utilizando distintos animales. Esto debido a que investigaciones han demostrado distintas zonas de activación dependiendo de la naturaleza del sustantivo y del verbo⁷². De igual manera se ha concluido que el cerebro realiza la categorización de las zonas de activación basado en su origen semántico y no en el léxico⁷⁶.

La tarea será una modificación de dos ítems observados en la Batería de Evaluación de la Lengua Española (BELE)⁷⁷. Ambas frases son tomadas de la etapa 2 en donde se incluyen las estructuras en las que esta alta proporción de respuestas (más del 70%) correctas fue lograda por primera vez por los niños entre 7 y 9 años. Se utilizará una versión modificada del ítem 36 con una oración simple (relación agente) y el ítem 42 donde se usa una oración compleja (subordinada relativa de sujeto), ambos de la

categoría de producción dirigida. La frase será mostrada en la pantalla y luego la imagen. A continuación, se muestra la estructura que se utilizó (Figura 7 a 9):

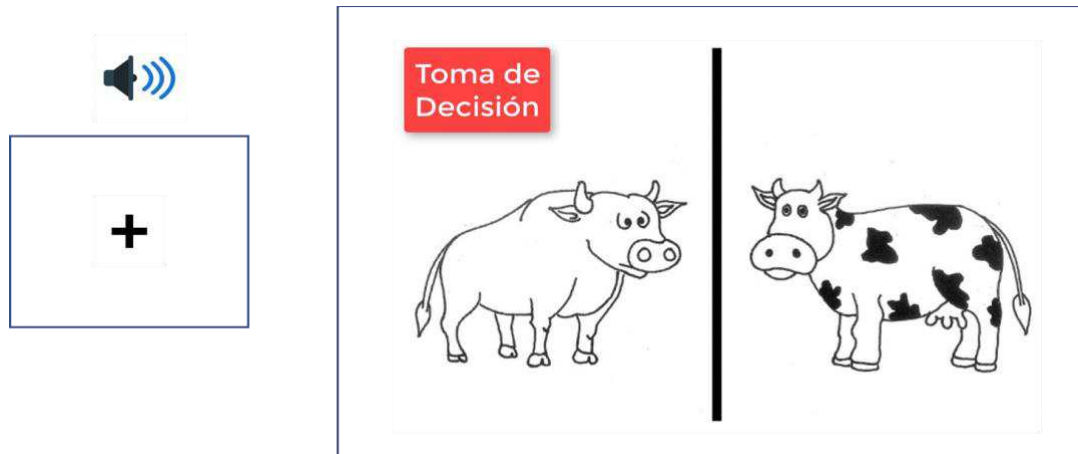


Figura 7. (IA) Identificación de Agente ej.:

- ¿Dónde está el toro?
- ¿Dónde está la vaca?

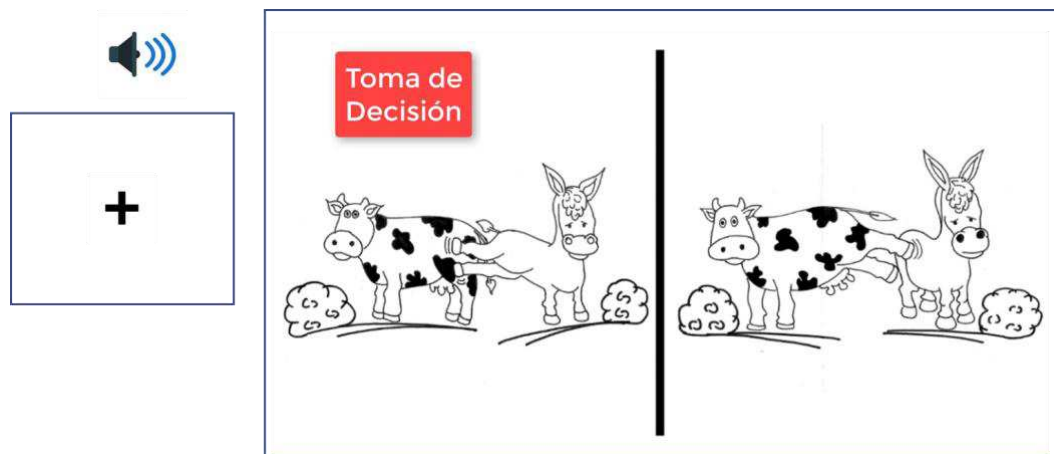


Figura 8. (IA) Identificación de Agente ej.:

- La vaca es pateada por el burro
- El burro es pateado por la vaca

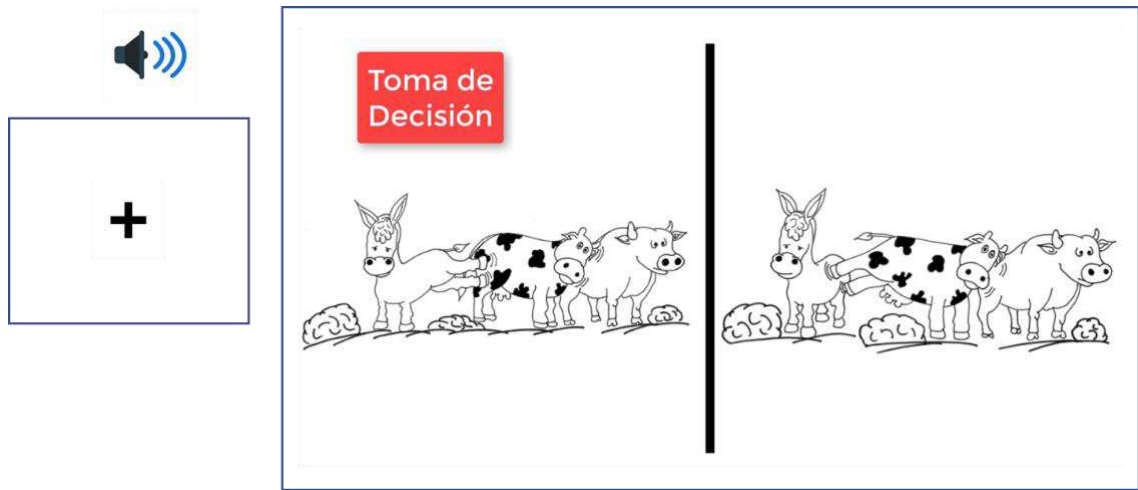


Figura 9. (OC) Subordinada relativa de sujeto ej.:

- La vaca que el burro patea choca con el toro
- La vaca que patea al burro choca con el toro

Programación de la Tarea Experimental

La tarea se programó en el software libre PsychoPy en su versión 1.90.2. Las imágenes son originales y fueron realizadas por Norma Galindo López y los audios también originales fueron grabados por Deyanira Sánchez, locutora del programa “Espacio Konsciente”. Los dibujos fueron realizados a mano y posteriormente escaneados y los audios fueron editados en el software de uso libre Audacity.

Estudios Piloto

Se realizó la prueba de inteligencia no verbal (TONI-2) previo a la firma de consentimiento y asentimiento informado. Se tiró una moneda de 5 pesos para decidir el orden de realización de las tareas experimentales de la siguiente manera:

- Águila: Inicia con Lenguaje
- Número: Inicia con Memoria de trabajo

Los procedimientos fueron realizados en horario matutino, en el consultorio “E” de la consulta externa de neurología pediátrica y bajo las mismas condiciones de luz. Se les dio la oportunidad de comer y usar el sanitario antes de iniciar. El equipo utilizado fue un ordenador portátil (Hp 15 Bs011la) con una pantalla de 15.6 pulgadas (resolución de 1366 x 768 pixeles) a una distancia de 60 cm. Para responder a los estímulos los sujetos evaluados utilizaron un teclado numérico externo.

Primera Fase Piloto

Mediante la difusión de voz a voz y redes sociales se convoca a la primera fase del estudio piloto, el cual fue realizado en la consulta externa de neurología del HIMFG entre octubre y diciembre del 2018 a voluntarios entre 7 y 12 años.

Segunda Fase Piloto

Se evaluaron en que cumplieran los criterios de inclusión los pacientes que acudieron a la consulta externa de neurología del HIMFG entre febrero y junio del 2019.

Variables De Estudio Piloto

Variable	Tipo de variable	Valores
Edad	Cuantitativa Discreta	Edad en años
Sexo	Categórica	Femenino/Masculino
Diagnóstico	Categórico	Diagnóstico neurológico en los pacientes con patología de base
Puntuación Toni-2	Cuantitativa Continua	Puntuación estándar
Clasificación Toni-2	Categórica	Muy-bajo Bajo Bajo-Medio Medio
Tiempo de Respuesta	Cuantitativa Continua	Segundo promedio total y por bloque
Respuestas Correctas	Cuantitativa Continua	Porcentaje promedio total y por bloque
Respuestas sin contestar	Cuantitativa Discreta	Cantidad promedio total y por bloque

Consideraciones Éticas

Con lo que respecta a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (en su 48° Asamblea General de Octubre del 2000) y vertidos en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se contará con el consentimiento de los padres o cuidadores responsables de los niños en el seguimiento del Laboratorio de Seguimiento del Desarrollo del INP así como del grupo control.

De acuerdo con el artículo 13, prevaleció el criterio de respeto a su dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los niños y sus padres.

De acuerdo con el artículo 16, que refiere que las investigaciones en seres humanos protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándose sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Para seleccionarlos se utilizará la aceptación de los padres, tomándose las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo de tensión emocional a los niños que sean examinados.

Considerando que esta investigación se encuentra en el esquema de Título Segundo, Capítulo I, artículo 17, inciso II: investigación con riesgo mínimo, ya que es un estudio Cuantitativo, transversal, que emplea procedimientos sin riesgo.

Por tratarse de una investigación con riesgo mínimo, el presente trabajo se inscribe en el artículo 22 del mismo capítulo que a la letra dice: el consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos.

- a) Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo con la norma técnica que emita la secretaría.
- b) Será revisado y en su caso aprobado por la Comisión de Ética de la institución de atención de la salud.
- c) Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que estos tengan con el sujeto de investigación.

- d) Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe.
- e) Se extenderá por duplicado quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o su representante legal.
- f) Por tratarse de pacientes mayores de 8 años se cumplirá con el requisito establecido por la ley de la realización del asentimiento informado en donde el niño o niña autorice la participación en el presente protocolo.

Plan De Análisis Estadístico.

Se realizó una descripción de los resultados en dos rangos de edad y según las categorías dadas por el TONI-2. Se consideró éxito si la suma total de respuestas correctas era $\geq 75\%$ y los ítems no contestados eran ≤ 5 por grupo de edad y categoría de CI. La descripción de las medidas de dispersión y las gráficas fueron realizadas en el programa R.

Cronograma

	Trimestre					
	I	II	III	IV	V	VI
Decisión sobre tema de investigación						
Revisión bibliográfica y estructuración de Protocolo						
Diseño y programación de Tarea						
Piloteo de Tarea						
Reclutamiento de Pacientes						
Análisis estadísticos datos clínico						
Resultados, Discusión y conclusiones						

V. Resultados

El resumen del piloto final se puede observar en la Tabla 1. Se evaluaron 32 pacientes con una edad media de 9.03 (DE, 1.77), 19 entre 7 a 9 años y 13 entre 10 y 12 años. Del total de los pacientes, 56% eran de sexo femenino y el diagnóstico más común fue de epilepsia. En la suma total de las respuestas correctas de los bloques tanto en memoria de lenguaje como lenguaje, se superó el 75% de respuestas correctas y las no contestadas fueron menores o igual que 5. Estos números varían dependiendo del grado de dificultad de la tarea, el coeficiente intelectual no verbal y el rango de edad.

Tabla 1
Resultados de Piloto Final

	(7-9) (n=19)	(10-12) (n=13)	Total (n=32)
Edad			
Mean (SD)	7.74 (0.733)	10.9 (0.862)	9.03 (1.77)
Median [Min, Max]	8.00 [7.00, 9.00]	11.0 [10.0, 12.0]	8.50 [7.00, 12.0]
Sexo			
Femenino	10 (52.6%)	8 (61.5%)	18 (56.2%)
Masculino	9 (47.4%)	5 (38.5%)	14 (43.8%)
Diagnóstico			
Cefalea	4 (21.1%)	3 (23.1%)	7 (21.9%)
Epilepsia	6 (31.6%)	4 (30.8%)	10 (31.2%)
GuillianBarre	1 (5.3%)	1 (7.7%)	2 (6.2%)
NeuroCutaneo	3 (15.8%)	4 (30.8%)	7 (21.9%)
TDAH	5 (26.3%)	1 (7.7%)	6 (18.8%)
CI No Verbal			
Mean (SD)	93.9 (12.8)	87.7 (9.92)	91.4 (11.9)
Median [Min, Max]	100 [70.0, 110]	85.0 [75.0, 105]	90.0 [70.0, 110]
Categoría CI			
Muy-bajo	1 (5.3%)	0 (0%)	1 (3.1%)
Bajo	1 (5.3%)	2 (15.4%)	3 (9.4%)
Medio-bajo	5 (26.3%)	5 (38.5%)	10 (31.2%)
Medio	12 (63.2%)	6 (46.2%)	18 (56.2%)

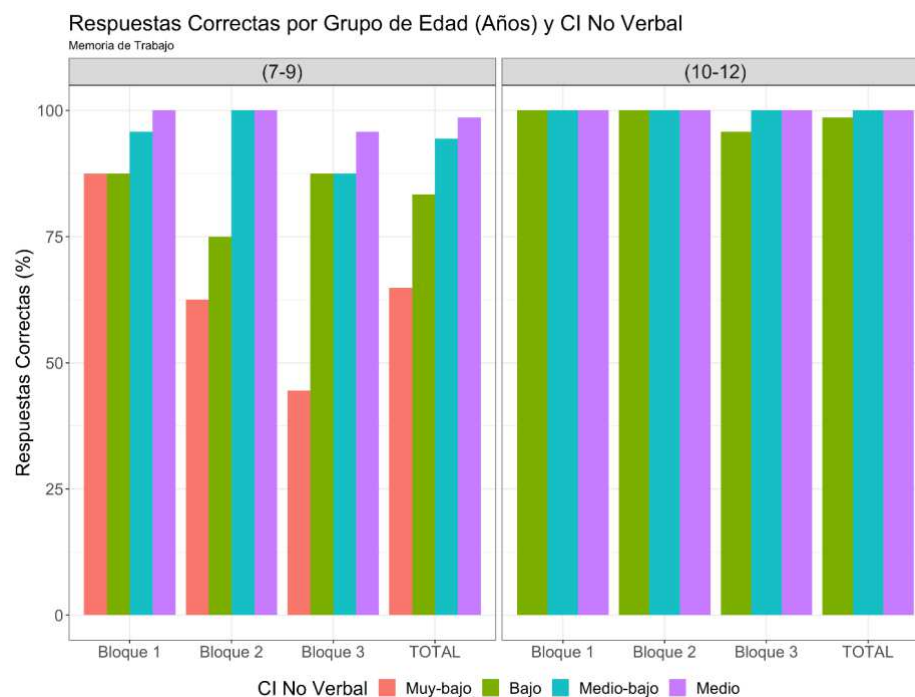


Figura 10. Resultado de porcentaje de respuestas correctas de la memoria de trabajo en relación con los bloques así como la edad en años y el coeficiente intelectual no verbal

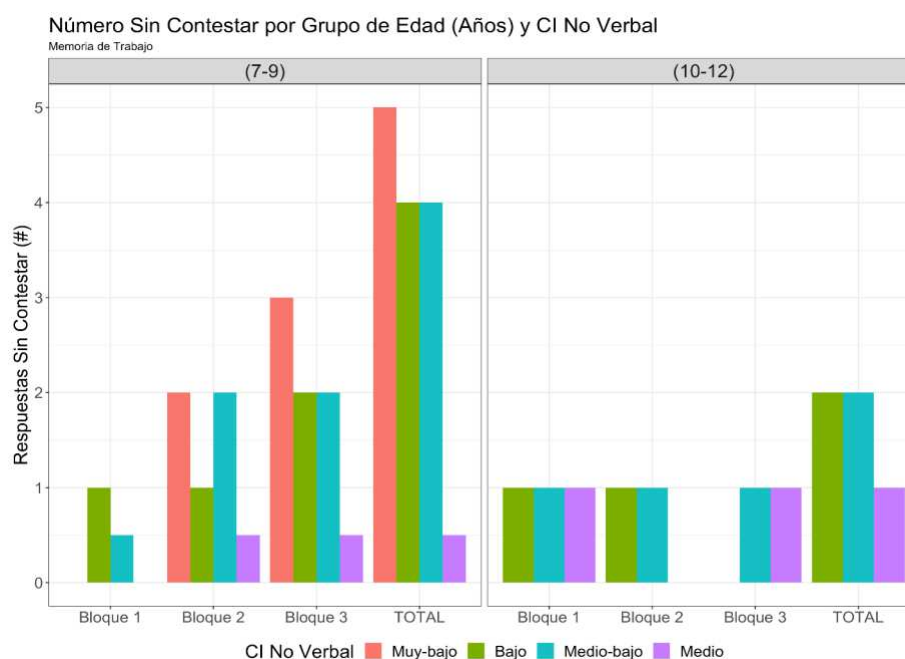


Figura 11. Resultado del número de respuestas sin contestar de la memoria de trabajo en relación con los bloques así como la edad en años y el coeficiente intelectual no verbal

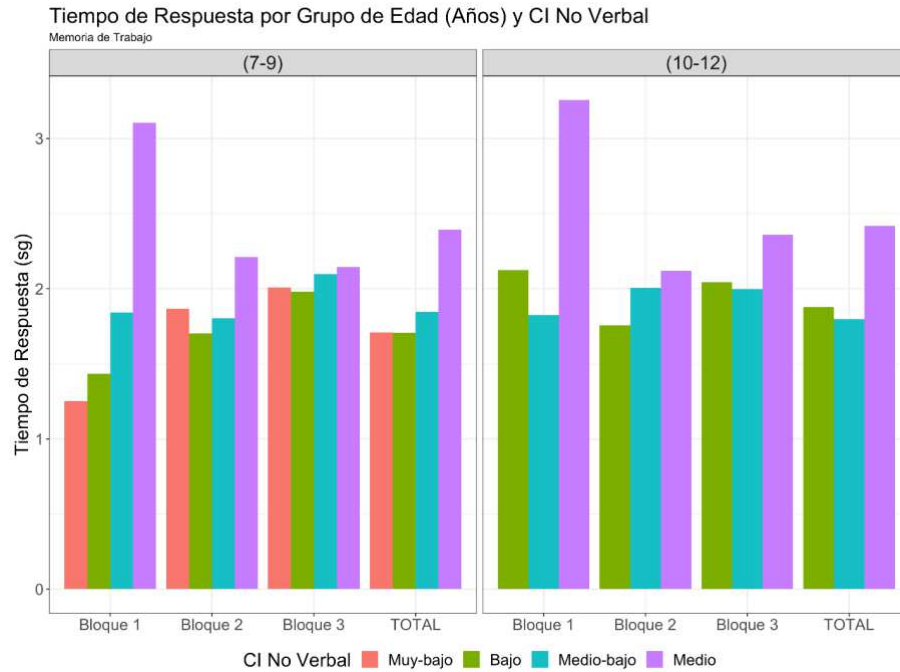


Figura 12. Resultado del tiempo de respuesta de la memoria de trabajo en relación con los bloques así como la edad en años y el coeficiente intelectual no verbal

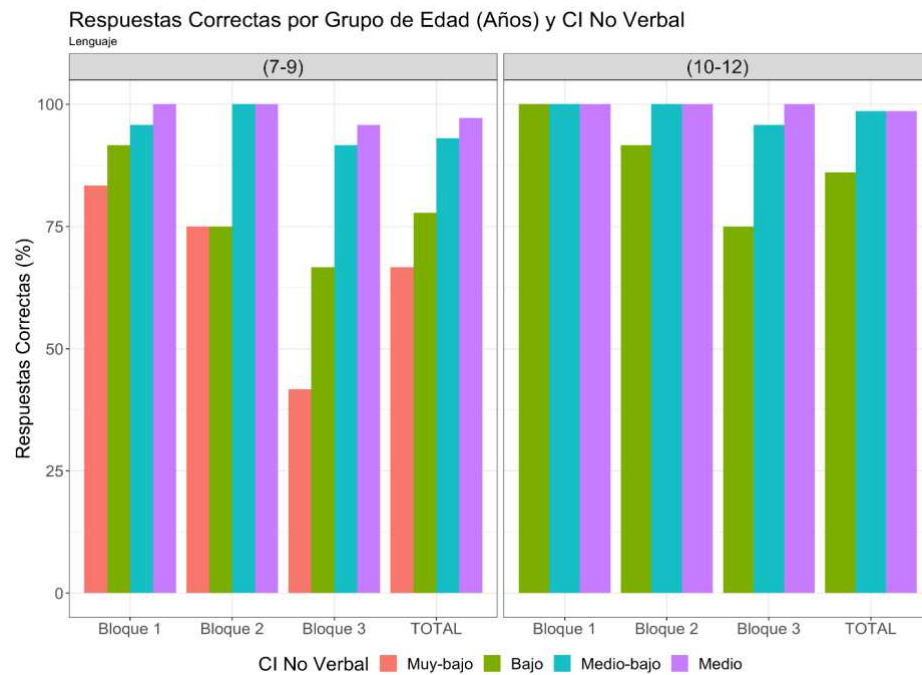


Figura 13. Resultado de porcentaje de respuestas correctas del lenguaje en relación con los bloques así como la edad en años y el coeficiente intelectual no verbal

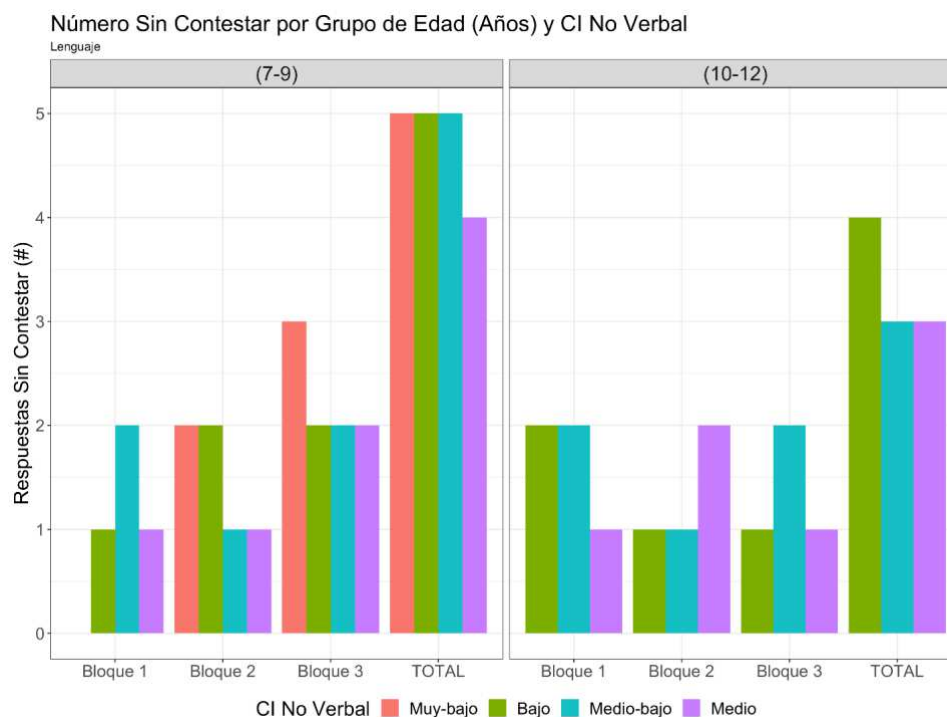


Figura 14. Resultado del número de respuestas sin contestar del lenguaje en relación con los bloques así como la edad en años y el coeficiente intelectual no verbal

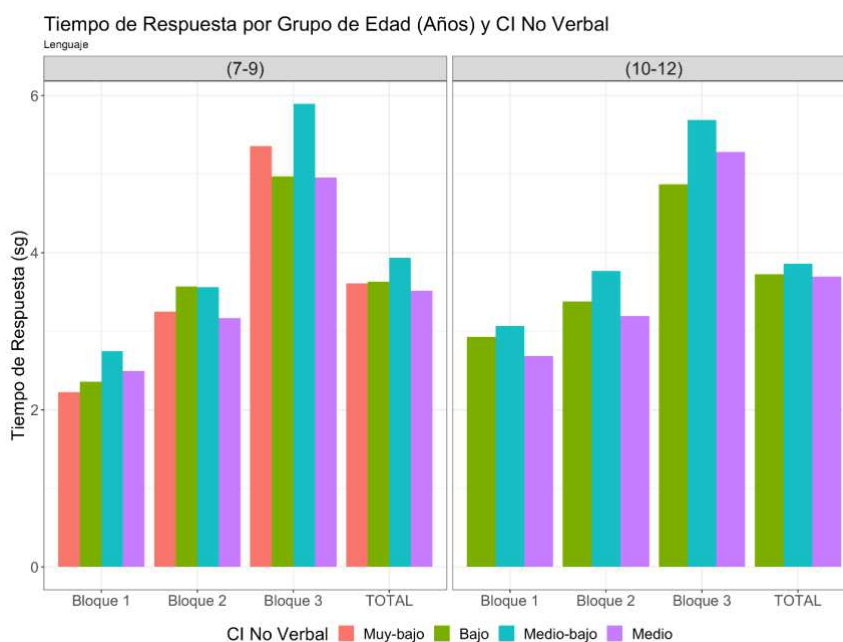


Figura 15. Resultado del tiempo de respuesta del lenguaje en relación con los bloques así como la edad en años y el coeficiente intelectual no verbal

VI. Discusión

El estudio del cerebro a través de técnicas avanzadas de imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral ha permitido avanzar el conocimiento sobre el funcionamiento cognitivo¹. La utilización de estas herramientas desde una adecuada perspectiva teórica es importante para comprender los procesos de aparición de los trastornos del neurodesarrollo, en busca de marcadores predictivos que detecten el daño antes de la aparición de las secuelas para la planificación de intervenciones tempranas. El diseño de las tareas experimentales para su uso en la IRM funcional se han realizado en la mayoría de las investigaciones sin considerar la importancia de la emergencia de las funciones cerebrales a lo largo del tiempo y los distintas interacciones que deben ocurrir entre los componentes para su consolidación a los módulos funcionales que han sido descritos en la población adulta.

Se están procesando grandes cantidades de datos de neuroimagen de niños, pero los estudios publicados a menudo no enmarcan su trabajo dentro de modelos de desarrollo tan importantes como el constructivismo². Los modelos teóricos que son utilizados para el diseño de las tareas experimentales tienen importantes repercusiones sobre su interpretación y el tipo de conclusiones que puedan derivar de los resultados. El análisis estadístico posterior de la IRM funcional para detectar las áreas de activación también influido por el tipo de diseño propuesto y la credibilidad de los resultados es mayor cuando se tienen hipótesis claras y concretas sobre la región de interés que se pretende evaluar durante el experimento. A pesar de que existe una adecuada correlación entre los sustratos estructurales y funcionales de las técnicas avanzadas de IRM, su aplicación clínica se ha limitado a la planificación de eventos quirúrgicos.

El presente proyecto no avanzó a la fase de aplicación de la tarea experimental en la IRM funcional debido a que durante el periodo de reclutamiento de los pacientes se presentó el cierre de los servicios especializados por la contingencia de la PANDEMIA COVID-19. Se espera continuar con la investigación en cuanto se normalice la actividad dentro del HIMFG.

VII. Conclusiones

- Es posible el diseño de una tarea experimental para su utilización en niños escolares utilizando como perspectiva interpretativa la teoría constructivista.
- El diseño demostró el progreso esperado para la edad y categorías de CI no verbal en los tres niveles de dificultad tanto para la memoria de trabajo como lenguaje.
- Se considera que el diseño mixto semi aleatorio permitirá la adecuada activación de las áreas de interés hipocampal, así como utilizar el modelo paramétrico para su interpretación.

VIII. Bibliografía

1. Johnson MH, de Haan M. *Developmental Cognitive Neuroscience: An Introduction*. 4 edition. Wiley-Blackwell; 2015.
2. Arsalidou M, Pascual-Leone J. Constructivist developmental theory is needed in developmental neuroscience. *npj Science of Learning*. 2016;1(1):16016. doi:10.1038/npjscilearn.2016.16
3. Gooch D, Thompson P, Nash HM, Snowling MJ, Hulme C. The development of executive function and language skills in the early school years. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;2. doi:10.1111/jcpp.12458
4. Baddeley A. Working memory and language: an overview. *J Commun Disord*. 2003;36(3):189–208. doi:10.1016/s0021-9924(03)00019-4
5. Rodríguez Arocho WC. La relación entre funciones ejecutivas y lenguaje: una propuesta para estudiar su relación. *Perspectivas*. 2003;3:41–48.
6. Davachi L. FMRI Experimental Design. <http://web.mit.edu/>. Published Fall 2001. Consultado mayo 1, 2019. http://web.mit.edu/hst.583/www/course2001/LECTURES/hst583_lect10_slides.pdf
7. Andrewes D. *Neuropsychology: From Theory to Practice*. Psychology Press; 2015.
8. Cao M, Huang H, Peng Y, Dong Q, He Y. Toward Developmental Connectomics of the Human Brain. *Front Neuroanat*. 2016;10(March):1–17. doi:10.3389/fnana.2016.00025
9. Ball G, Karmiloff-Smith A. Why development matters in neurodevelopmental disorders. *Neurodevelopmental Disorders: Research Challenges and Solutions*. Published online 2014:19.
10. Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(3):123–137. doi:10.1038/nrn.2018.1
11. Karmiloff-Smith A. Neuroimaging of the developing brain: Taking “developing” seriously. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(6):934–941. doi:10.1002/hbm.21074
12. Martin A, Schurz M, Kronbichler M, Richlan F. Reading in the brain of children and adults: A meta-analysis of 40 functional magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(5):1963–1981. doi:10.1002/hbm.22749

13. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, et al. Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(6):418–432. doi:10.1016/S1180-4882(09)50077-7
14. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):185. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.277
15. Baddeley A. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012;63(1):1–29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422
16. Müller U, Kerns K. The Development of Executive Function. *Handbook of Child Psychology and Developmental Science, 7th Edition*. Published online 2014:1058–1160. doi:10.1111/j.0037-976X.2003.00261.x
17. Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive Function in Preschoolers: A Review Using an Integrative Framework. *Psychol Bull*. 2008;134(1):31–60. doi:10.1037/0033-2909.134.1.31
18. Carlson SM. Developmentally Sensitive Measures of Executive Function in Preschool Children. *Dev Neuropsychol*. 2005;28(2):595–616. doi:10.1207/s15326942dn2802_3
19. Best JR, Miller PH, Jones LL. Executive functions after age 5: Changes and correlates. *Dev Rev*. 2009;29(3):180–200. doi:10.1016/j.dr.2009.05.002
20. D'Esposito M, Postle BR. The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annu Rev Psychol*. 2015;66(1):115–142. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015031
21. Siffredi V, Spencer-Smith MM, Barrouillet P, et al. Neural correlates of working memory in children and adolescents with agenesis of the corpus callosum: An fMRI study. *Neuropsychologia*. 2017;106(May):71–82. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.008
22. Siffredi V, Barrouillet P, Spencer-Smith M, Vaessen M, Anderson V, Vuilleumier P. Examining distinct working memory processes in children and adolescents using fMRI: Results and validation of a modified Brown-Peterson paradigm. *PLoS One*. 2017;12(7):1–22. doi:10.1371/journal.pone.0179959
23. Redick TS, Lindsey DRB. Complex span and n-back measures of working memory: A meta-analysis. *Psychon Bull Rev*. 2013;20(6):1102–1113. doi:10.3758/s13423-013-0453-9
24. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: *Cogn Affect*

- Behav Neurosci.* 2003;3(4):255–274. doi:10.3758/CABN.3.4.255
25. Faraco CC, Unsworth N, Langley J, et al. Complex span tasks and hippocampal recruitment during working memory. *Neuroimage*. 2011;55(2):773–787. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.033
 26. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat.* 2000;197(3):335–359. doi:10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x
 27. Bréal M. *Ensayo de Semántica*. Madrid, La España Moderna; 1904:286.
 28. Friederici AD. The neuroanatomical pathway model of Language: Syntactic and semantic networks. En: *Neurobiology of Language*. Elsevier; 2015:349–356. doi:10.1016/B978-0-12-407794-2.00029-8
 29. Small SL, Hickok G. The Neurobiology of Language. En: *Neurobiology of Language*. Elsevier; 2016:3–9. doi:10.1016/B978-0-12-407794-2.00001-8
 30. Papanicolaou AC, Kilintari M. *Imaging the Networks of Language*. Vol 1. (Papanicolaou AC, ed.). Oxford University Press; 2017:1–38. doi:10.1093/oxfordhb/9780199764228.013.15
 31. Bergelson E, Swingley D. At 6–9 months, human infants know the meanings of many common nouns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(9):3253–3258. doi:10.1073/pnas.1113380109
 32. Skeide MA, Friederici AD. The ontogeny of the cortical language network. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(5):323–332. doi:10.1038/nrn.2016.23
 33. Friedrich M, Wilhelm I, Born J, Friederici AD. Generalization of word meanings during infant sleep. *Nat Commun.* 2015;6:1–9. doi:10.1038/ncomms7004
 34. Fiebach CJ, Friederici AD, Müller K, Von Cramon DY, Hernandez AE. Distinct brain representations for early and late learned words. *Neuroimage*. 2003;19(4):1627–1637. doi:10.1016/S1053-8119(03)00227-1
 35. Travis KE, Leonard MK, Brown TT, et al. Spatiotemporal neural dynamics of word understanding in 12-to 18-month-old-infants. *Cereb Cortex*. 2011;21(8):1832–1839. doi:10.1093/cercor/bhq259
 36. Lau EF, Phillips C, Poeppel D. A cortical network for semantics: (De)constructing the N400. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(12):920–933. doi:10.1038/nrn2532
 37. Höhle B, Weissenborn J, Kiefer D, Schulz A, Schmitz M. Functional elements in infants' speech processing: The role of determiners in the syntactic categorization of lexical elements. *Infancy*. 2004;5(3):341–353.

doi:10.1207/s15327078in0503_5

38. Shi R, Melançon A. Syntactic categorization in French-learning infants. *Infancy*. 2010;15(5):517–533. doi:10.1111/j.1532-7078.2009.00022.x
39. Albarrán AF, Canto EAA, Rodríguez AF. Segmentación y categorización intraléxica por infantes aprendices del español de 9 a 12 meses de edad. *Psicológica*. 2013;34(1):37–58.
<https://www.redalyc.org/pdf/169/16929533003.pdf>
40. Dautriche I, Swingle D, Christophe A. Learning novel phonological neighbors: Syntactic category matters. *Cognition*. 2015;143:77–86.
doi:10.1016/j.cognition.2015.06.003
41. Friedrich M, Friederici AD. Lexical priming and semantic integration reflected in the event-related potential of 14-month-olds. *Neuroreport*. 2005;16(6):653–656.
doi:10.1097/00001756-200504250-00028
42. Friedrich M, Friederici AD. Phonotactic Knowledge and Lexical-Semantic Processing in One-year-olds: Brain Responses to Words and Nonsense Words in Picture Contexts. *J Cogn Neurosci*. 2005;17(11):1785–1802.
doi:10.1162/089892905774589172
43. Friedrich M, Friederici AD. Semantic sentence processing reflected in the event-related potentials of one- and two-year-old children. 2005;16(16):1801–1804.
44. Skeide MA, Brauer J, Friederici AD. Syntax gradually segregates from semantics in the developing brain. *Neuroimage*. 2014;100:106–111.
doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.080
45. Brauer J, Friederici AD. Functional Neural Networks of Semantic and Syntactic Processes in the Developing Brain. *J Cogn Neurosci*. 2007;19(10):1609–1623.
doi:10.1162/jocn.2007.19.10.1609
46. Nuñez SC, Dapretto M, Katzir T, et al. fMRI of syntactic processing in typically developing children: Structural correlates in the inferior frontal gyrus. *Dev Cogn Neurosci*. 2011;1(3):313–323. doi:10.1016/j.dcn.2011.02.004
47. Friederici AD, Gierhan SME. The language network. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(2):250–254. doi:10.1016/j.conb.2012.10.002
48. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. *Cereb Cortex*. 2009;19(12):2767–2796. doi:10.1093/cercor/bhp055
49. Duff MC, Brown-Schmidt S. The hippocampus and the flexible use and

- processing of language. *Front Hum Neurosci*. 2012;6(April):1–11. doi:10.3389/fnhum.2012.00069
50. Demetriou A, Christou C, Spanoudis G, Platsidou M. I. Introduction: The information processing, the differential, and the developmental traditions in the structure and development of the mind. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2002;67(1):1–38. doi:10.1111/1540-5834.671174
 51. Demetriou A, Spanoudis G, Shayer M. Inference, reconceptualization, sight, and efficiency along intellectual growth: A general theory. *Enfance*. 2014;2014(3):365–396. doi:10.1111/j.1467-7687.2009.00864.x
 52. Demetriou A, Christou C, Spanoudis G, Platsidou M, Fischer KW, Dawson TL. The Development of Mental Processing: Efficiency, Working Memory, and Thinking. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2002;67(1):i – 167.
 53. Spanoudis G, Demetriou A, Kazi S, Giorgala K, Zenonos V. Embedding cognizance in intellectual development. *J Exp Child Psychol*. 2015;132:32–50. doi:10.1016/j.jecp.2014.12.003
 54. Case R. The development of conceptual structures. En: *Handbook of child psychology: Vol. 2: Cognition, perception & language*. 5th ed. Wiley; 1998:745–764. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8657164>
 55. Pascual-Leone J. Piaget As A Pioneer Of Dialectical Constructivism. En: Marti E, Rodriguez C, eds. *After Piaget*. Vol 1. Transaction Publishers; 2012:15–42.
 56. Case R. The role of the frontal lobes in the regulation of cognitive development. *Brain Cogn*. 1992;20(1):51–73. doi:10.1016/0278-2626(92)90061-P
 57. Case R, Okamoto Y, Griffin S, et al. The Role of Central Conceptual Structures in the Development of Children's Thought. *Monogr Soc Res Child Dev*. 1996;61(1/2):i. doi:10.2307/1166077
 58. Pascual-Leone J, Johnson J. A Dialectical Constructivist View of Developmental Intelligence. En: *Handbook of understanding and measuring intelligence*. SAGE Publications, Inc.; 2005:177–201. doi:10.4135/9781452233529.n11
 59. Pascual-Leone J. A mathematical model for the transition rule in Piaget's developmental stages. *Acta Psychol*. 1970;32(C):301–345. doi:10.1016/0001-6918(70)90108-3
 60. Lincoln YS, Lynham SA, Guba EG. Paradigmatic controversies, contradictions, and emerging confluences, revisited. *The Sage handbook of qualitative research*. 2011;4:97–128.

61. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J Cogn Neurosci*. 1989;1(2):153–170.
62. Lueck CJ, Zeki S, Friston KJ, et al. The colour centre in the cerebral cortex of man. *Nature*. 1989;340(6232):386.
63. Price CJ, Friston KJ. Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *Neuroimage*. 1997;5(4):261–270.
64. Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME. Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *Journal of Neuroscience*. 1992;12(7):2542–2548.
65. Büchel C, Wise RJS, Mummery CJ, Poline J-B, Friston KJ. Nonlinear regression in parametric activation studies. *Neuroimage*. 1996;4(1):60–66.
66. Friston KJ, Frith CD, Fletcher P, Liddle PF, Frackowiak RSJ. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb Cortex*. 1996;6(2):156–164.
67. Heinze J. Event-related fMRI. <https://mediacentral.ucl.ac.uk/>. Published mayo de 2011. Consultado mayo 1, 2019. <https://mediacentral.ucl.ac.uk/Play/2897>
68. Kashou N. A Practical Guide to an fMRI Experiment. En: *Advanced Brain Neuroimaging Topics in Health and Disease - Methods and Applications*. InTech; 2014:3–28. doi:10.5772/58260
69. Hamilton C, Coates R, Heffernan T. What develops in visuo-spatial working memory development? *Eur J Cogn Psychol*. 2003;15(1):43–69. doi:10.1080/09541440303597
70. Arsalidou M, Pascual-Leone J, Johnson J, Morris D, Taylor MJ. A balancing act of the brain: activations and deactivations driven by cognitive load. *Brain Behav*. 2013;3(3):273–285. doi:10.1002/brb3.128
71. Blank I, Duff MC, Brown-Schmidt S, Fedorenko E. Expanding the language network: Domain-specific hippocampal recruitment during high-level linguistic processing. *bioRxiv*. Published online 2016. doi:10.1101/091900
72. Moseley RL, Pulvermüller F. Nouns, verbs, objects, actions, and abstractions: Local fMRI activity indexes semantics, not lexical categories. *Brain Lang*. 2014;132:28–42. doi:10.1016/j.bandl.2014.03.001
73. Blank I, Balewski Z, Mahowald K, Fedorenko E. Syntactic processing is distributed across the language system. *Neuroimage*. 2016;127:307–323.

doi:10.1016/j.neuroimage.2015.11.069

74. Peirce J, MacAskill M. *Building experiments in PsychoPy*. Sage; 2018.
75. Peirce J, Gray JR, Simpson S, et al. PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behav Res Methods*. 2019;51(1):195–203. doi:10.3758/s13428-018-01193-y
76. Pulvermüller F, Mohr B, Schleichert H. Semantic or lexico-syntactic factors: What determines word-class specific activity in the human brain? *Neurosci Lett*. 1999;275(2):81–84. doi:10.1016/S0304-3940(99)00724-7
77. Rangel E, Gómez-Palacio M, Romero S. Bateria de evaluación de la lengua Española (BELE) para niños mexicanos de 3 a 11 años. *México: SEP-DGEE*. Published online 1988:1–383.

IX. Anexos

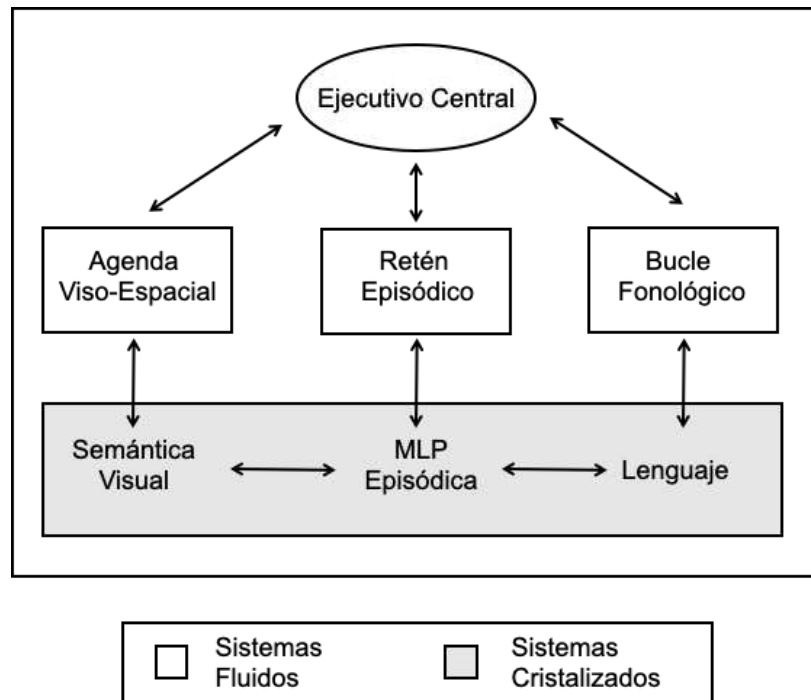


Figura A1. La modificación actual del modelo de Baddeley & Hitch toma en cuenta los vínculos entre la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo, así como el buffer episódico, un sistema para integrar la información de una variedad de fuentes en un código multidimensional. MLP: Memoria a Largo Plazo. (Imagen y texto modificado de: Baddeley A. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu Rev Psychol.* 2012;63(1):1-29)

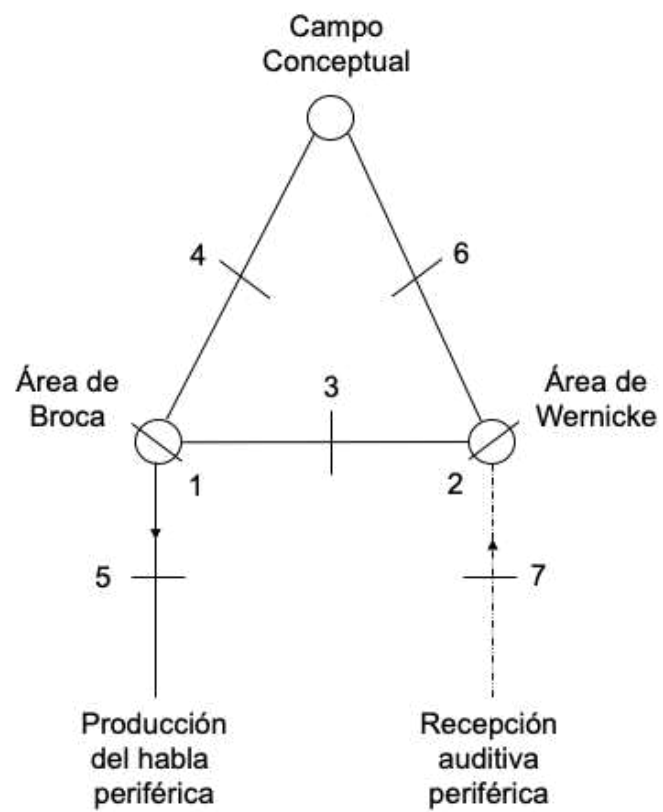


Figura A2. El modelo de Lichtheim (1885). (Imagen tomada de Small SL, Hickok G. The Neurobiology of Language. In: *Neurobiology of Language*. Elsevier; 2016:3-9)

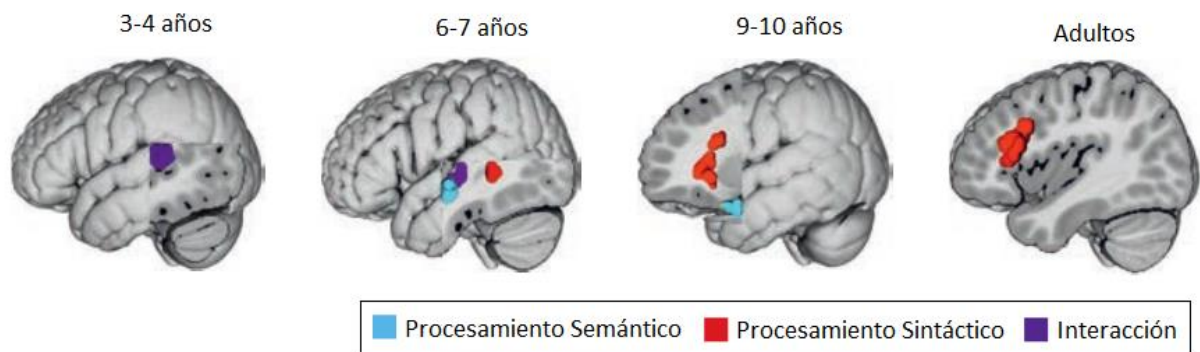


Figura A3. En un estudio experimental se le dio seguimiento al desarrollo de la selectividad cortical para la información sintáctica y semántica utilizando la resonancia magnética funcional que utilizó una tarea de concordancia de frase y cuadro para investigar los efectos funcionales de la complejidad sintáctica y la verosimilitud semántica. Los efectos de la complejidad sintáctica se evaluaron comparando las respuestas a las oraciones con el orden de las palabras no canónicas con oraciones con un orden canónico de las palabras. Los efectos funcionales asociados con la verosimilitud semántica se investigaron comparando las respuestas a las oraciones sobre acciones conceptualmente verosímiles de un animal con aquellas que describen acciones conceptualmente inverosímiles. Se representan los efectos principales de la complejidad sintáctica (rojo), la inverosimilitud semántica (azul) y la interacción de ambos factores (púrpura). En el cerebro adulto, la sintaxis tiene una representación espacial distinta (área 44 izquierda de Brodmann (BA44)) a la de la semántica, y los niños muestran un desarrollo lento hacia esta segregación. En niños más pequeños, existe una interacción estadística entre el patrón de la semántica y las respuestas hemodinámicas relacionadas con la sintaxis en las porciones media y posterior de la circunvolución temporal superior izquierda. Solo los niños de 9-10 años muestran selectividad por la sintaxis en la circunvolución frontal inferior izquierda; sin embargo, a diferencia de los adultos, reclutan no solo BA44 sino también BA45, lo que sugiere que el área de Broca todavía no está completamente funcional a esta edad. (Imagen y descripción modificada y traducida de Skeide MA, Friederici AD. The ontogeny of the cortical language network. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(5):323-332)

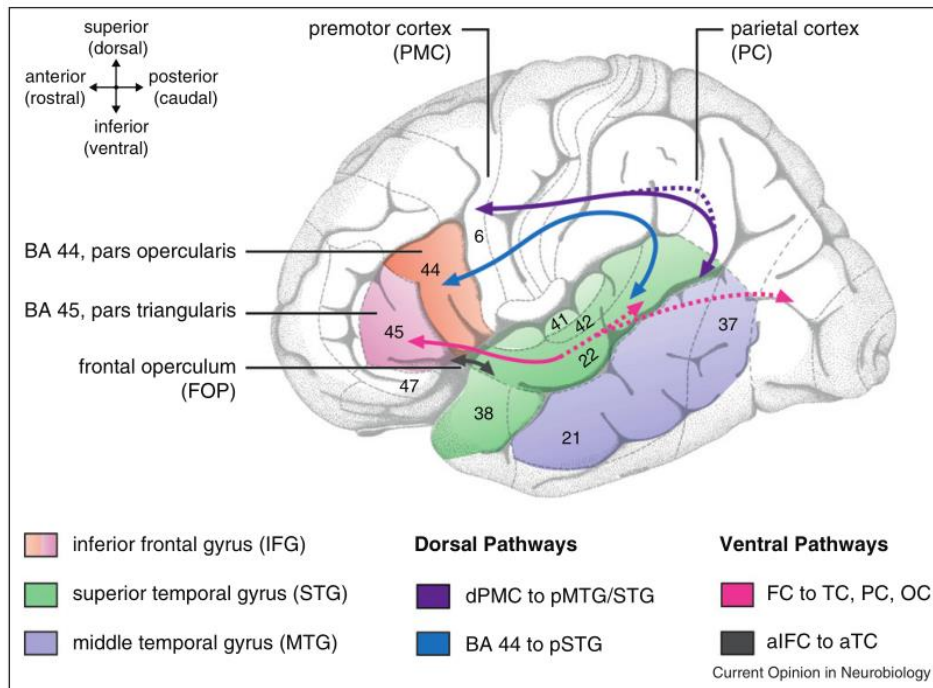


Figura A4. Regiones cerebrales relevantes para el lenguaje y tractos de fibras (vista esquemática y condensada del hemisferio izquierdo). La vía dorsal que conecta la corteza premotora dorsal (dPMC) con la corteza temporal posterior (pMTG / STG) implica al fascículo longitudinal superior; la vía dorsal que conecta BA 44 con el giro temporal superior (STG) posterior que implica al fascículo arcuato (AF). La vía ventral que conecta la corteza frontal (FC), es decir, BA 45 y otros, con la corteza temporal (TC), parietal (PC) y occipital (OC), implica el fascículo fronto-occipital inferior IFOF (también llamado sistema de fibras de la cápsula extrema ECFS); la vía ventral que conecta a la FC anterior inferior (aIFC), es decir, BA 47 y otros, y el opérculo frontal (FOP), con la TC anterior (aTC), que implica el fascículo uncinado (UF). (Imagen tomada de Friederici AD, Gierhan SM. The language network. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(2):250-254)

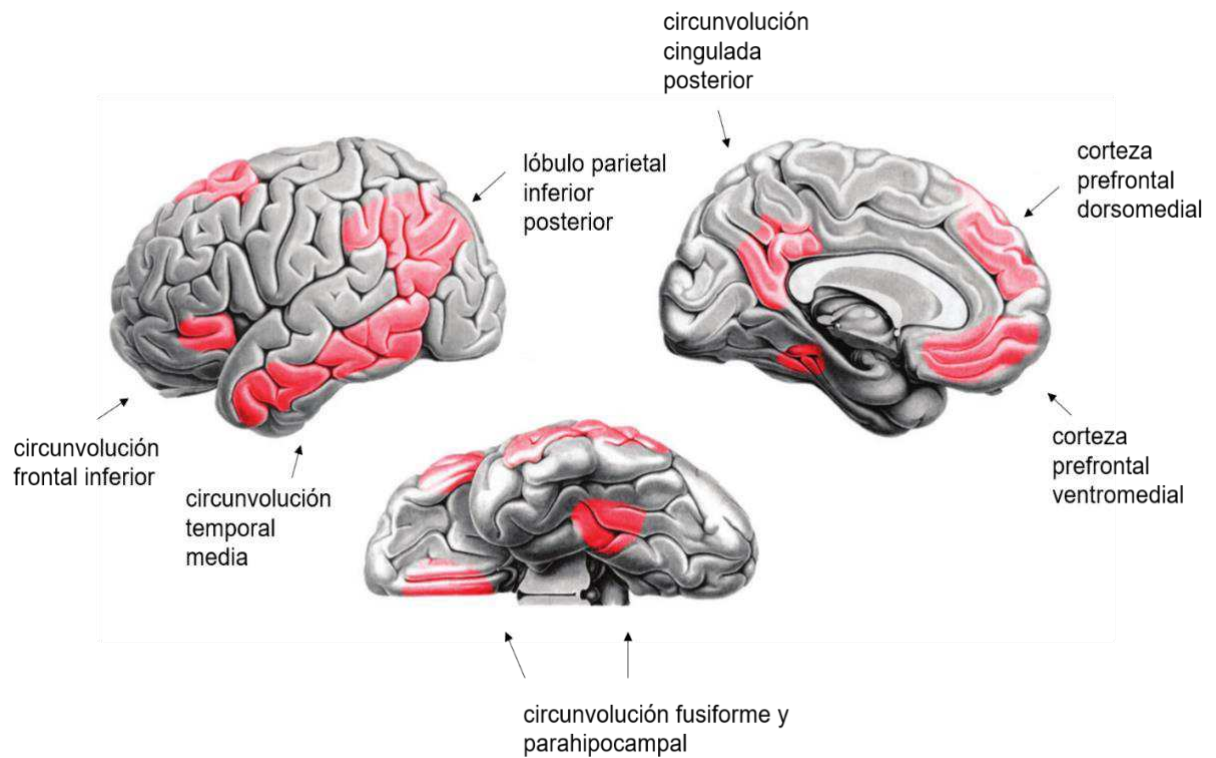


Figura A5. Representación esquemáticas de las distintas áreas involucradas en el sistema semántico. (Imagen modificada de Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*. 2009;19(12):2767-2796)

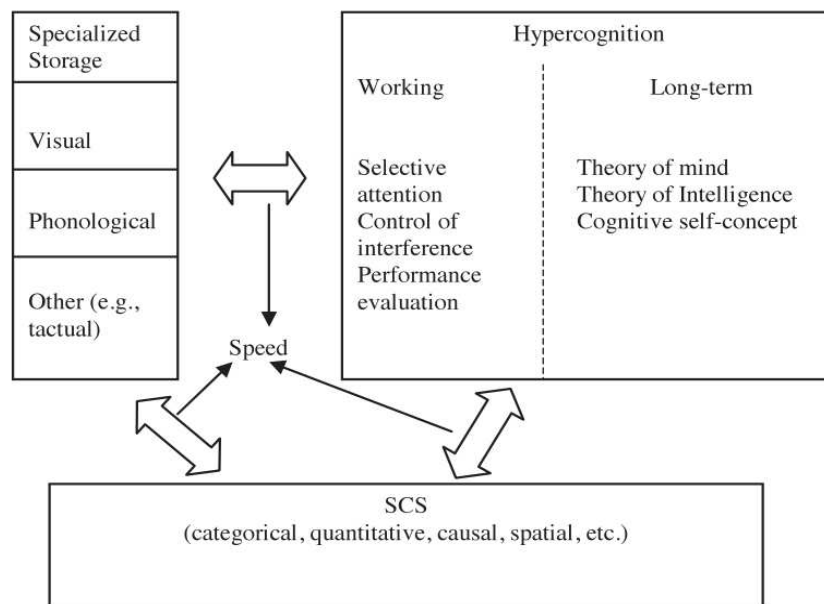


Figura A6. Modelo de Memoria de Trabajo de Demetriou. (Imagen tomada de Demetriou A, Christou C, Spanoudis G, Platsidou M, Fischer KW, Dawson TL. The Development of Mental Processing: Efficiency, Working Memory, and Thinking. Monogr Soc Res Child Dev. 2002;67(1):i-167)

				Vectorial Stage				
				Fourth Order Relations	Substage IV.3 (15.5-19 yrs)	$A_1 - B_1$ X $A_2 - B_2$	WM 4	$M = e + 7$) Formal Operational Structures
					Substage IV.2 (13-15.5 yrs)	$A_1 - B_1$ $A_2 - B_2$	3	$M = e + 6$
					Substage IV.1 (11-13 yrs)	A - B	2	$M = e + 5$
				Dimensional Stage				
				Third Order Relations	Substage III.3 (9-11 yrs)	$A_1 - B_1$ X $A_2 - B_2$	WM 4	$M = e + 4$) Concrete Operational Structures
					Substage III.2 (7-9 yrs)	$A_1 - B_1$ $A_2 - B_2$	3	$M = e + 3$
					Substage III.1 (5-7 yrs)	A - B	2	$M = e + 2$
				Interrelational Stage				
				Second Order Relations	Substage II.3 (3.5-5 yrs)	$A_1 - B_1$ X $A_2 - B_2$	WM 4	$Me = 7 \iff M = e + 1$) PreOperational Structures
					Substage II.2 (2-3.5 yrs)	$A_1 - B_1$ $A_2 - B_2$	3	$Me = 6$
					Substage II.1 (1.5-2 yrs)	A - B	2	$Me = 5$
				Sensorimotor Stage				
First Order Relations	Substage I.3 (12-18 mos)	$A_1 - B_1$ X $A_2 - B_2$	WM 4	$Me = 4$) Perceptual-Motor Structures				
	Substage I.2 (8-12 mos)	$A_1 - B_1$ $A_2 - B_2$	3	$Me = 3$				
	Substage I.1 (4-8 mos)	A - B	2	$Me = 2$				
	Substage I.0 (1-4 mos)	A or B	1	$Me = 1$				

Figura A7. El modelo de etapas de desarrollo de escalera de Case, integrado con el modelo de crecimiento de capacidad M de Pascual-Leone. (Imagen tomada de Pascual-Leone J, Johnson J. A Dialectical Constructivist View of Developmental Intelligence. In: *Handbook of Understanding and Measuring Intelligence*. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States: SAGE Publications, Inc.; 2005:177-201)

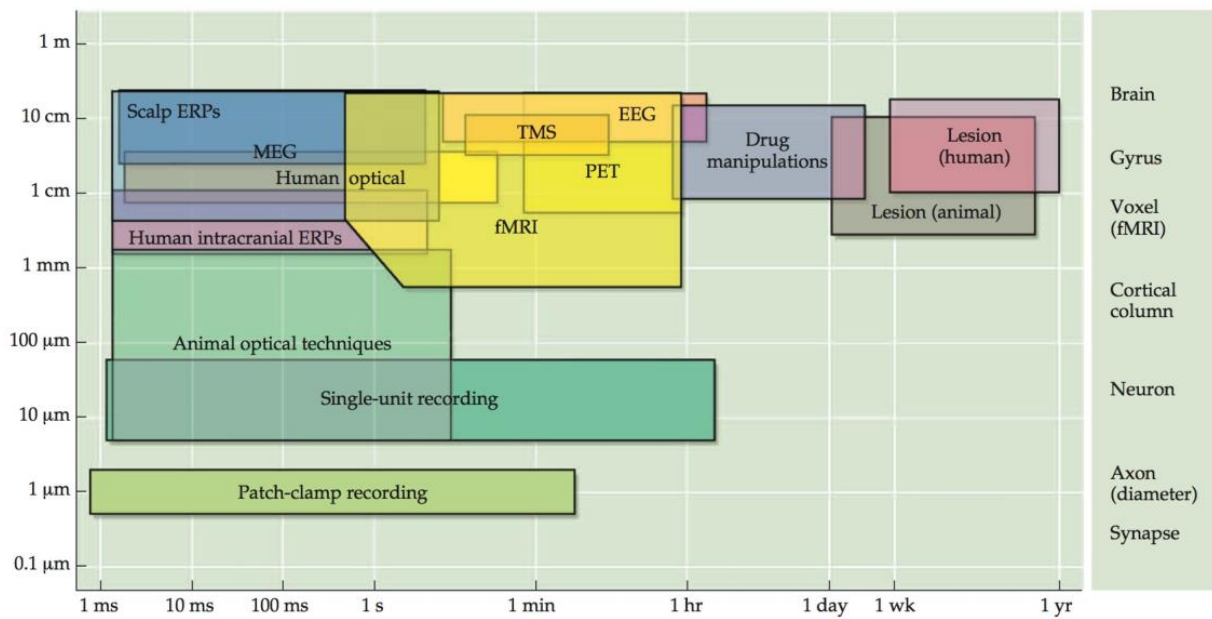


Figura A8. Las técnicas de las neurociencias difieren en resolución temporal (eje x) y resolución espacial (eje y). La IRM funcional (amarillo brillante) proporciona un buen equilibrio de resolución espacial y temporal, y por lo tanto es apropiada para una amplia gama de preguntas experimentales. Sin embargo, otros enfoques, incluida la electrofisiología, los estudios de lesiones y las manipulaciones de medicamentos, pueden proporcionar información complementaria importante. ERP, potenciales relacionados con eventos; MEG, magnetoencefalografía; TMS, estimulación magnética transcraneal; EEG, electroencefalografía; PET, tomografía por emisión de positrones. (Imagen y texto traducido de Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 3er ed. Sinauer Associates; 2014)

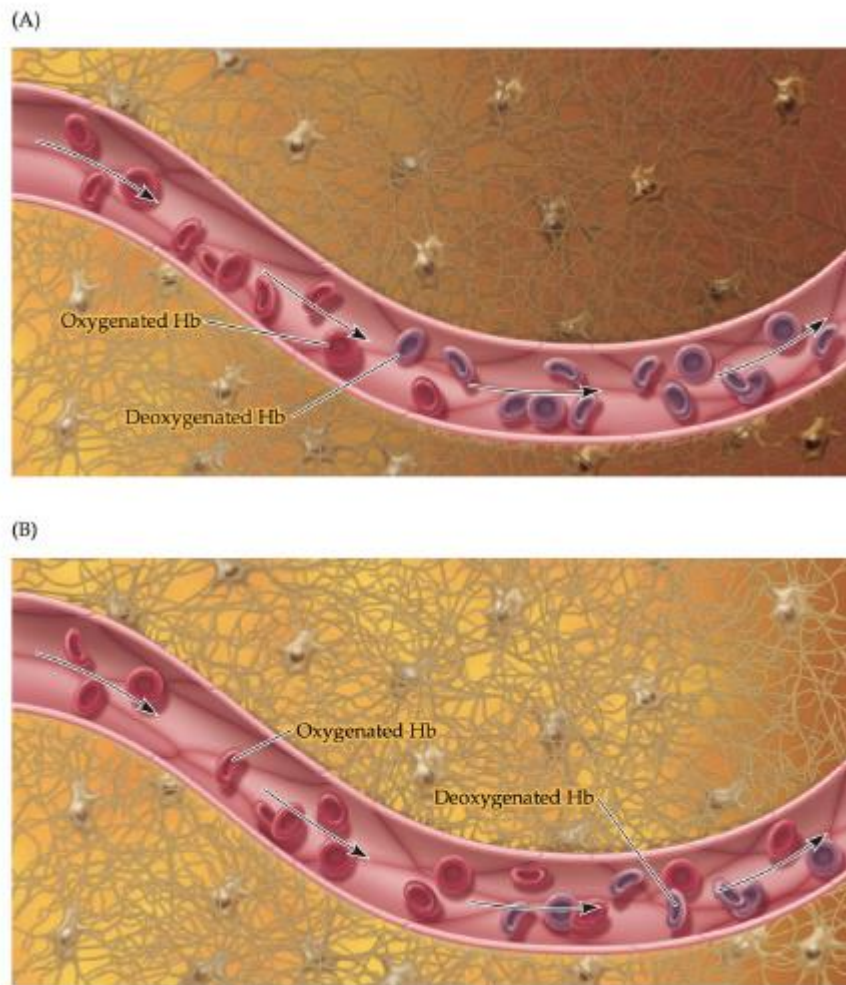


Figura A9. Resumen de la generación de señal BOLD (A) En condiciones normales, la hemoglobina oxigenada se convierte en hemoglobina desoxigenada a una velocidad constante dentro del lecho capilar. (B) Sin embargo, cuando las neuronas se vuelven activas, el sistema vascular suministra más hemoglobina oxigenada que la que necesitan las neuronas a través de un aumento excesivo de la compensación en el flujo sanguíneo. El resultado es una disminución en la cantidad de hemoglobina desoxigenada y una disminución correspondiente en la pérdida de señal debido a los efectos de T2, lo que lleva a una IRM más brillante. (Imagen y texto traducido de Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 3er ed. Sinauer Associates; 2014)

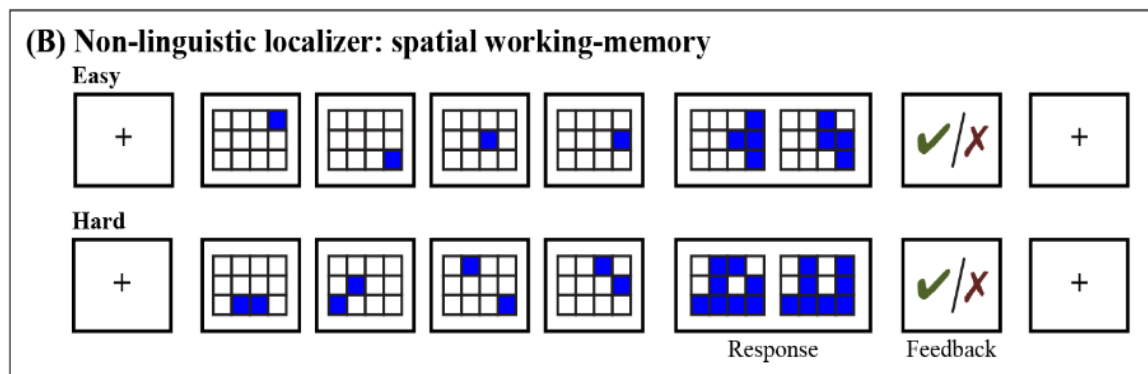


Figura A10. Diseño en bloque para evaluar la Memoria de Trabajo realizada por Blank (imagen tomada de Blank IA, Duff MC, Brown-Schmidt S, Fedorenko E. Expanding the language network: Domain-specific hippocampal recruitment during high-level linguistic processing. *bioRxiv*. 2016 Jan 1:091900)