



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

TEORÍA DE LA MENTE Y SU CORRELATO NEURAL

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

PRESENTA:  
LUIS FERNANDO LIZCANO CORTÉS

TUTOR:  
  
DRA. MARÍA MAGDALENA GIORDANO NOYOLA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:  
  
DR. ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARÁZ  
DR. JORGE FRANCISCO BOSCH BAYARD  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

JURIQUILLA, QUERÉTARO, ENERO DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



Universidad Nacional Autónoma de México  
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Jurado certificamos que la tesis elaborada por: Luis Fernando Lizcano Cortés, cuyo título es: “Teoría de la mente y su correlato neural estructural” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dra. Irma Yolanda del Río Portilla \_\_\_\_\_

Secretario (Tutor)

Dra. María Magdalena Giordano Noyola \_\_\_\_\_

Vocal

Dra. Azalea Reyes Aguilar \_\_\_\_\_

Suplente

Dr. Luis Concha Loyola \_\_\_\_\_

Suplente

Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz \_\_\_\_\_

Aprobado por el Comité Académico

---

Dra. Maricela Luna Muñoz  
Coordinador del Programa

## Resumen

La teoría de la mente (ToM, por sus siglas en inglés) se define como la capacidad de atribuir estados mentales a otros (Premack y Woodruff, 1978), así como entender que estos pueden diferir de los nuestros. Estos estados mentales pueden dividirse en dos componentes (Henry *et al.*, 2015), uno afectivo, que involucra la comprensión de emociones, sentimientos o estados afectivos y un componente cognitivo que implica la comprensión de creencias, pensamientos o intenciones. Entre las diferentes pruebas que se han utilizado para probar el componente afectivo de ToM, la prueba Leer la mente en los ojos (*rmet*, por sus siglas en inglés) diseñada por Baron-Cohen (2001), es una de las que cuentan con mayor respaldo. Una prueba recientemente desarrollada por Dodell-Feder *et al.* (2013), la Tarea de la historia corta (*sst*, por sus siglas en inglés), utiliza estímulos narrativos naturalistas para evaluar el componente cognitivo de ToM. Estudios previos de Sato *et al.* (2016) han analizado imágenes de resonancia magnética estructural y obtenido el volumen de sustancia gris. Utilizando morfometría basada en *voxel* y correlacionando el rendimiento en *rmet* con el volumen de sustancia gris, descubrieron una correlación positiva en la corteza prefrontal dorsomedial, el lóbulo parietal inferior (unión temporoparietal) y el precúneo del hemisferio izquierdo, concordando con trabajos anteriores de neuroimagen funcional. En el presente estudio se obtuvieron imágenes de resonancia magnética estructural de una muestra de estudiantes universitarios mexicanos ( $n = 24$ , 12 mujeres; edad =  $23,13 \pm 2,88$  años). Mediante el programa FreeSurfer 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>), siguiendo los procedimientos descritos por Dale *et al.* (1999) y Fischl *et al.* (1999), se obtuvo el grosor cortical y se correlacionaron los valores obtenidos con los componentes afectivos y cognitivos de ToM. Se encontró correlación positiva para el hemisferio derecho con *rmet* en el surco pericalloso y correlación negativa para el giro temporal inferior y en el polo temporal. Para la prueba *sst* se evidenció una correlación positiva para el surco precentral inferior, giro frontal inferior, mientras que el giro occipital temporal lateral, correlacionó negativamente. Para el hemisferio izquierdo se encontró correlación positiva para la *sst* en el surco temporal transversal, el giro recto y el surco suborbital, así como una correlación negativa para el giro y surco cingular anterior. Debido a que ninguna de estas correlaciones entre el grosor cortical y ToM, superaron correcciones por falsos positivos, se realizó un nuevo análisis de morfometría basada en *voxel*, empleando el programa FSL 5.0 (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)), evidenciando correlaciones de *rmet* y *sst* con diversas áreas corticales.

Palabras clave:

Cognición social, resonancia magnética, grosor cortical, morfometría, correlación, leer la mente en los ojos, historia corta, corteza cerebral.

## Summary

The theory of the mind (ToM) is defined as the ability to attribute mental states to others (Premack and Woodruff, 1978), and understand that these may differ from ours. These mental states can be divided into two components (Henry *et al.*, 2015), an affective one, which involves the understanding of emotions, feelings or affective states and a cognitive component that implies the understanding of beliefs, thoughts or intentions. Among the different tests that have been used to test the affective component of ToM, the test Reading the Mind in the Eyes (*rmet*) designed by Baron-Cohen (2001), is one of the most important. A recently test developed by Dodell-Feder *et al.* (2013), the Short Story Task (*sst*), evaluates the cognitive component of ToM using naturalistic narrative stimuli. Previous studies employing structural magnetic resonance imaging (MRI) and analyzing by voxel-based morphometry, showed a correlation between *rmet* and gray matter volume. They reported a positive correlation in the dorsomedial prefrontal cortex, the inferior parietal lobe (temporoparietal junction) and the precuneus of the left hemisphere, in accordance with previous studies of functional neuroimaging (Sato *et al.*, 2016). In the present study, we performed structural MRI in a sample of Mexican university students (n = 24, 12 women, age = 23.13 ± 2.88 years) in order to correlate the cortical thickness with ToM by the FreeSurfer 5.3 program (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) (Dale *et al.*, 1999; Fischl *et al.*, 1999). At the right hemisphere, a positive correlation was found between *rmet* vs. pericallosal sulcus, and a negative correlation between *rmet* vs. the inferior temporal gyrus and the temporal pole. For the *sst*, a positive correlation was observed vs. the inferior precentral sulcus, lower frontal gyrus, while the lateral temporal occipital gyrus correlated negatively. For the left hemisphere, a positive correlation was found between *sst* vs. the transverse temporal sulcus, the rectus gyrus and the suborbital sulcus, as well as a negative correlation for the anterior cingular sulcus and gyrus. As none of these correlations were statistically significant following correction for false positive rate, a new voxel-based morphometric analysis was performed using the FSL 5.0 program (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)), evidencing correlations between ToM and diverse cortical areas.

Keywords:

Social cognition, MRI, cortical thickness, morphometry, correlation, reading the mind in the eyes, short story, cerebral cortex.

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México, Programa de Maestría en Ciencias (Neurobiología), Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP - UNAM), 2018.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (CVU: 779254), Fronteras de la Ciencia 2015 No. 225

Durante el desarrollo de esta tesis se presentaron diversidad de situaciones que pudieron ser fácilmente causantes del fracaso de esta, pero esto no sucedió, y fue gracias al apoyo presentado por diversas personas en especial:

A la doctora Magda Giordano, por todos los conocimientos, consejos, paciencia, confianza, risas, por hacerme sentir parte del laboratorio desde la primera visita, por propiciar el mejor de los ambientes para trabajar y colaborar. Gracias por permitirme realizar mi maestría bajo su tutela y así seguir creciendo académica y personalmente.

Al comité tutor, Dr. Jorge Bosch Bayard, Dr. Erick Pasaye Alcaráz, por el apoyo, enseñanza, consejos, confianza y por enriquecer el trabajo en cada evaluación.

A la Unidad de Enseñanza del Instituto de Neurobiología: M. en C. Leonor Casanova Rico, Dra. Nuri Aranda López; A la Unidad de Posgrado: Lic. Guadalupe Amador Uribe; a la Unidad de Videoconferencia: Lic. Ma. De Lourdes Lara Ayala, no solo por su excelente trabajo, dedicación, atención y apoyo en todos los trámites, sino por siempre ir más allá, por el café, las sonrisas y el mejor de los tratos. A la Unidad de Resonancia Magnética del INB: reiterando al Dr. Erick Pasaye Alcaráz, por su apoyo técnico, motivación, consejos y enseñanzas. Al M.C. Edgar Bolaños, técnico académico, por su apoyo técnico en la realización de este trabajo.

A la Dra. Yolanda del Río, Dr. Luis Concha, Dra. Azalea Reyes, Dr. Erick Pasaye y Dra. Giordano por su tiempo, dedicación e interés para corregir el manuscrito final y fungir como miembros del jurado de examen.

A mi familia: Mamá el pilar más importante de mi vida, por demostrarme siempre su amor incondicional, Eduardo mi hermano y el hombre de mi vida, Denisse la niña que más amo y a mi Betita †, porque a pesar de la distancia siempre están conmigo y son mi principal motor e inspiración. Gracias por apoyarme en cada decisión y proyecto, por permitirme cumplir todos mis sueños. ¡Gracias por creer en mí, los amo!

A mis amigos de toda la vida, Cano, Gustavo, Hugo, Muerto, que siempre están ahí a pesar de los años y la distancia, a Xime y Luis, por su valiosísima amistad y por hacerme sentir en casa en Querétaro y principalmente a Adriana, por estar “en plan” siempre, en las buenas, malas, peores y mejores, gracias por el apoyo incondicional, por el ejemplo, por los consejos, por las pláticas, por los paseos, y pues nada, ¡gracias yayita!

A mis compañeros de generación, pero máxime a mi familia queretana, mi *petit comité* esto no hubiera sido posible sin las pláticas, consejos, fiestas, cigarritos o vinitos, gracias Gaby, Mayra, gracias Rubén por ser ese gran amigo y ser humano que eres. Y gracias Marisol por compartir esta aventura, gracias por todos los desvelos estudiando, para cada examen desde neuro 1, hasta el examen de grado, gracias por todos los regaños, consejos, por las risas, por todas las peleas, por el apoyo y sinceridad, pero sobre todo, gracias por estar siempre, gracias por acompañarme literalmente en los peores momentos, pero también en los mejores, gracias por tanto cariño.

A mis compañeros de laboratorio, gracias Aza, Gio, Jalil, Bolita, Eli, Edna, Alán, Dra. Vero y Sol, gracias por su valiosa y sincera amistad, gracias por todo su apoyo y cuidados, durante toda mi maestría y en especial cuando me lesione, gracias por todos sus consejos y ayuda.

A todos los que hicieron posible mi sueño de conocer Barcelona, en especial a mi amigo el doctor Joan Guàrdia, gracias por tan increíble recibimiento, por las charlas, los paseos y mi jersey, gracias a todos los compañeros de laboratorio en la UB, gracias por hacerme sentir en casa, gracias Marc, Laia, Cris, Nuria, Oscar, Maribel, *Visca Catalunya i visca el Barça. Merci i fins aviat!*

Por último, quisiera agradecer a todos los participantes, por su valioso tiempo, sin el cual, literalmente nada de esto hubiera sido posible.



## Índice

Resumen.....	iii
Summary.....	iv
Agradecimientos .....	v
Índice .....	vii
1. Introducción .....	1
2. Teoría de la Mente .....	2
3. Corteza Cerebral .....	7
3.1 Cambios en la corteza cerebral .....	10
4. Resonancia Magnética .....	12
4.1 Análisis del grosor cortical.....	16
4.2 Morfometría basada en <i>voxel</i> .....	20
5. Estudios previos sobre resonancia y teoría de la mente.....	23
5.1 Estudios con Resonancia Magnética Funcional .....	23
5.1.1 Correlato neural por tipo de paradigma.....	24
5.2 Estudios con Resonancia Magnética Estructural.....	27
6. Justificación.....	29
7. Hipótesis .....	29
8. Objetivos .....	30
8.1 Objetivo general: .....	30
8.2 Objetivos particulares:.....	30
9. Metodología.....	31
9.1 Participantes .....	31
9.2 Material .....	31
9.3 Métodos.....	32
10. Resultados.....	38
11. Discusión .....	49
12. Conclusión .....	53
13. Referencias bibliográficas .....	55
14. Listado de figuras.....	65
15. Listado de tablas .....	65
16. Apéndices.....	66

<b>A. Comandos para obtener el grosor cortical .....</b>	<b>66</b>
<b>B. Comandos para obtener la morfometría basada en voxel .....</b>	<b>66</b>
<b>C. Prueba de Leer la mente en los ojos.....</b>	<b>67</b>
<b>D. Prueba de la historia corta.....</b>	<b>71</b>
<b>E. Conectividad cerebral .....</b>	<b>75</b>

## 1. Introducción

La cognición social es un concepto amplio y multifacético, es una capacidad para comprender los estados mentales internos de otros (Fiske y Taylor, 2013). Abarca una gama de habilidades que incluyen la percepción y decodificación de la emoción y habilidades de nivel superior como teoría de la mente, pues requiere la detección de otras señales sociales como, la expresión de los ojos, la ironía, y metáforas (Stewart y Lah, 2016). Nuestras relaciones sociales dependen de nuestra capacidad de interpretar y predecir las conductas de otras personas, basándonos en la comprensión de sus mentes (Saxe, 2003). Esto es lo que habitualmente se conoce como mentalizar y se define como la capacidad de inferir estados mentales (Premack y Woodruff, 1978). Hay diversos tipos de estados mentales, pueden ser estados emocionales como la alegría, la tristeza, la furia, el temor o el desagrado, o bien deseos como el hambre, la sed o la sexualidad, que sacian necesidades fisiológicas o las creencias sobre el mundo, las cuales establecen la manera en que actuamos aun cuando estas creencias sean falsas (Baron-Cohen, 2002; Frith y Frith, 2006; Saxe y Wexler, 2005).

A nivel cortical, la atribución de estados mentales está respaldada por la coordinación e integración de diversas áreas corticales, como el giro frontal medial, el giro paracingulado anterior y la unión temporoparietal derecha (Kana *et al.*, 2009), fallas en algunas de estas áreas o en la comunicación entre ellas producen problemas en la cognición social, que se observan en trastornos del neurodesarrollo como el autismo (Baron-Cohen y Wheelwright, 2004; Frith y Frith, 2006), es por ello que resulta importante conocer más a detalle la estructura de las áreas involucradas.

El presente trabajo tuvo como objetivo conocer si había una relación entre el grosor de la corteza cerebral, obtenido mediante imágenes de resonancia magnética y los puntajes de un par de pruebas de teoría de la mente (RMET) : leer la mente en los ojos descargado de la página web del Centro de Investigación del Autismo ([http://www.autismresearchcentre.com/arc\\_tests](http://www.autismresearchcentre.com/arc_tests)) desarrollado originalmente por Baron-Cohen (2001) y la prueba de la historia corta recientemente desarrollada por Dodell-Feder *et al.* (2013).

## 2. Teoría de la Mente

Originalmente el término *teoría de la mente* fue propuesto con base en los trabajos de Premack y Woodruff (1978), quienes afirmaron que “un individuo tiene una teoría de la mente si se imputa estados mentales a sí mismo y a otros”, ellos realizaron estudios con chimpancés suponiendo que su capacidad mentalizadora no es muy diferente a la nuestra. A estos primates se les mostraban videos de humanos enfrentando una serie de problemas de dificultad variable aunados a varias fotografías de las cuales sólo una mostraba la solución, ante esta tarea generalmente el chimpancé elegía la solución por encima de las demás opciones. Lo anterior se puede interpretar como que el chimpancé es capaz de reconocer en el video que el humano tiene un problema y un propósito para solucionarlo, basado en ello, el chimpancé elegía la opción que era útil para resolver dicha situación.

Dicho estudio se realizó con el objetivo no de conocer lo que sabía el chimpancé del mundo, sino de analizar lo que sabe, de lo que alguien más sabe del mundo (Premack y Woodruff, 1978). Ahora bien hay varias maneras de entender los aciertos del chimpancé, la más conveniente es pensar que atribuye estados mentales al humano, al menos dos, el propósito y el conocimiento, pues el chimpancé entiende que el humano quiere solucionar el problema y además que sabe cómo hacerlo, de modo que cuando se le presentan las fotografías con soluciones al problema, elige mayoritariamente las correctas. Además de esta alternativa, existe una opción empática. El chimpancé ve al humano y "se pone a sí mismo en su lugar" eligiendo la opción de acuerdo con lo que haría si estuviera en esa situación. Sin embargo, la empatía y la teoría de la mente no conceptos tan distantes, pues la empatía presupone un conocimiento de lo que sabe el humano, y esto equivale a hacer inferencias sobre el conocimiento del otro. Hacer este tipo de deducciones sobre cuestiones que no son observables como lo que otros saben o desean, nos permite explicar, predecir, e interpretar el comportamiento de otros así como el nuestro y esto corresponde a una teoría de la mente, la cual podemos suponer que es dependiente de la experiencia, nadie nos enseña a inferir estados mentales ajenos, la construcción de la teoría de la mente debe por tanto desarrollarse con base en la experiencia propia.

En el año de 2008 Call y Tomasello publicaron una revisión conmemorando el 30 aniversario de la publicación que abrió las investigaciones sobre la teoría de la mente, donde buscaban responder la pregunta de Premack y Woodruff sobre si los chimpancés tenían teoría de la mente, basándose en las investigaciones que se han realizado desde la publicación de dicho artículo.

La pregunta todavía no se ha respondido de manera óptima, pues en estos años se ha demostrado que existen diversas maneras para comprender la actividad psicológica de otros individuos. Actualmente existen diversos estudios sobre la comprensión de los chimpancés acerca de los objetivos y las intenciones de los demás, la percepción, el conocimiento y las creencias de otros. En su conjunto, estos estudios han mostrado que los chimpancés entienden las acciones de otros, sus objetivos e intenciones, así como también conciben que los demás ven, oyen y saben; sin embargo, aún no existe evidencia de que los chimpancés comprendan falsas creencias. Una falsa creencia es la representación del error de una persona, dependiendo de su propio conocimiento (Wimmer y Perner, 1983). Para comprender las falsas creencias, se necesita considerar que las acciones de otros son impulsadas por creencias acerca de la realidad y no por la realidad en sí (Krupenye *et al.*, 2016).

El razonamiento social de los chimpancés, al igual que el nuestro, inicia con la observación de la conducta de los demás, pero no termina ahí. Aun cuando no entiendan las falsas creencias, entienden los propósitos y el conocimiento de los demás, y cómo esto conlleva a una acción intencional. En una interpretación amplia de la frase "teoría de la mente", se puede afirmar que los chimpancés tienen una teoría de la mente, respondiendo así la pregunta de Premack y Woodruff (Call y Tomasello, 2008). No obstante, si se considera que los chimpancés difieren de los humanos en la manera de comprender a los demás, pues no logran discernir que otros tienen sus propias representaciones del mundo y que éstas pueden ser verídicas o erróneas y motivan sus actos; puede negarse que los chimpancés posean una teoría de la mente, en una definición que incluya las falsas creencias (Call y Tomasello, 2008).

Sin embargo Krupenye *et al.* (2016) sugieren que efectivamente los grandes simios tienen una comprensión de falsas creencias. Utilizando un paradigma de anticipación y rastreo ocular, entrenaron simios a que miraran anticipadamente hacia un lugar en

espera de un evento, prediciendo así lo que otro estaría por hacer, aun cuando éste tuviera una falsa creencia sobre la situación. El estudio fue aplicado a tres especies de grandes simios: chimpancés, bonobos (chimpancé pigmeo) y orangutanes, a los cuales se les mostraban videos donde un humano seguía un objetivo oculto en uno de dos lugares y terminaban antes de que eligiera una opción. Sus resultados muestran que los simios son capaces de anticipar el comportamiento de un sujeto con una creencia falsa, pues preveían específicamente que el humano buscaría el objeto donde falsamente creía que estaba a pesar de que los simios sabían que ya no se encontraba en ese lugar. Acorde a datos previos, concluyen que los simios resolvieron la tarea atribuyendo una falsa creencia al actor.

Filosóficamente, Daniel Dennett en 1987, propuso en su libro “La actitud intencional”, tres tipos de actitudes, la actitud física, que deduce el comportamiento mediante las leyes fisicoquímicas y biológicas; la actitud de diseño, que predice el comportamiento basándose en que el otro individuo u objeto está diseñado para comportarse de cierta manera; y la actitud intencional, donde se supone que el otro individuo tiene sus propios pensamientos y deseos (estados intencionales) y se prevé que actúe de una manera que los satisfaga. Con base en estas tres actitudes los humanos pueden predecir el comportamiento ajeno y estas predicciones pueden ser de primer orden, entendiendo que otro individuo tiene estados intencionales propios, y de segundo orden, cuando ese individuo tiene creencias o deseos acerca de los estados intencionales de otros (Dennett, 1987). Según Baron-Cohen *et al.* (1985) el filósofo Dennett indica que para afirmar que existe la teoría de la mente es ineludible poder realizar inferencias de segundo orden, es decir entender que un individuo puede tener estados mentales sobre los estados mentales de otro individuo.

La teoría de la mente puede dividirse en dos componentes, uno afectivo, que involucra la comprensión de emociones, sentimientos o estados afectivos y un componente cognitivo, que implica el entendimiento de creencias, pensamientos o intenciones (Henry *et al.*, 2015; Stewart y Lah, 2016). El componente afectivo, suele ser evaluado con narraciones verbales o imágenes que representan una emoción. La prueba leer la mente en los ojos (RMET) refleja este enfoque y fue diseñada por Baron-Cohen *et al.* (2001), en esta prueba se le pide al participante que elija entre cuatro adjetivos al que

mejor describa lo que una fotografía de los ojos de un actor refleja y así inferir el estado mental. Con respecto al componente cognitivo, uno de los mejores métodos validados es a través la tarea de falsa creencia la cual fue diseñada por Wimmer y Perner, (1983) y modificada por Baron-Cohen *et al.* (1985), para administrarse a niños con autismo, convirtiéndose en la versión "estándar" de la prueba (Sally y Anne). Las tareas de falsas creencias evalúan la capacidad de entender la creencia de otra persona aun cuando sea diferente a la propia y requiera no tomar en cuenta los conocimientos propios.

Esta prueba es un buen indicativo de la madurez mental de un niño, pues a la edad de cuatro años, son capaces de pasarla, Gopnik (1993) afirma que a esa edad, se desarrolla un modelo de representación de la mente. Se han creado versiones más simples de la prueba con el afán de comprobar si son pasadas por niños de 3 años de edad y se ha comprobado que son capaces de aprobar la prueba, así mismo, cuando niños autistas mayores son probados en estas tareas, pasan aunque fracasan en la tarea estándar de la falsa creencia (German y Leslie, 2000). Además, hay evidencia de que incluso antes de los dos años, los niños tienen alguna apreciación del funcionamiento de otras mentes (O'Neill, 1996). Por lo cual la tarea de las falsas creencias debe ser utilizada como un parámetro exploratorio del razonamiento sobre diversas representaciones, incluyendo creencias, fotografías, y dibujos o bien, como un método diagnóstico de poblaciones con problemas cognitivos y lingüísticos, aprovechando que la prueba mide un aspecto de la comprensión de la gente de las mentes de los demás, más no como una prueba definitiva acerca de la presencia o ausencia de la teoría de la mente (Bloom y German, 2000).

Otra prueba diseñada para evaluar el componente cognitivo de la teoría de la mente es la *Short Story Task* (Dodell-Feder *et al.*, 2013) en el cual se le pide al participante hacer inferencias acerca del estado mental de los personajes que aparecen en una historia que leyó con anticipación.

Otras de las pruebas para evaluar la capacidad mentalizadora más utilizadas en la actualidad son: *Strange Stories* (Happé, 1994) *Faux pas test* (Stone *et al.*, 1998) *Cartoon ToM vignettes* (Sebastian *et al.*, 2011) y la prueba de Yoni (Shamay-Tsoory y Aharon-Peretz, 2007). Estas tres tareas evalúan la teoría de la mente avanzada, es decir componentes cognitivos y afectivos (Henry *et al.*, 2015).

Otra aproximación para entender la teoría de la mente ha sido a través de la neurociencia computacional, por ejemplo, Baker *et al.* (2017) hicieron un modelo de cálculos mentalizadores básicos: Inferir conjuntamente las creencias, deseos y percepciones de un actor, basándose en sus acciones físicas y el estado del mundo, creando lo que ellos llaman la teoría bayesiana de la mente (basada en enfoques probabilísticos de inteligencia artificial para la planificación racional y la estimación del estado mental) y la probaron en dos experimentos usando restaurantes ambulantes (*foodtrucks*) en diversos contextos: en ambos experimentos debían hacerse inferencias sobre las creencias y deseos del actor con base en la observación de sus actos. El modelo computacional fue desarrollado según los principios de decisión Markov y la inferencia bayesiana sobre variables no observadas (creencias, deseos, percepciones) condicionadas a las acciones observadas.

El modelo realizaba una inferencia para un evento observado en el que actualizaba sus creencias de una creencia inicial (B0) a una siguiente (B1), y con base en ello elegía una acción (A). Usando las probabilidades de las creencias iniciales (B0), los deseos (D) y la situación (S), las probabilidades definidas por los principios anteriores y el condicionamiento en las observaciones de los actos (A) de cómo el agente actúa en esa situación, el observador modelo puede inferir la probabilidad posterior, considerando los preceptos (P) y la situación (S), de estados mentales usando la regla de Bayes:

$$\Pr(B, D, P, S|A) \propto \Pr(A|B_1, D) \times \Pr(B_1|P, B_0) \times \Pr(P|S) \times \Pr(B_0, D, S)$$

Esta ecuación toma cuenta aspectos relevantes: la actualización de las creencias en respuesta a la percepción del entorno y a la inferencia basada en sus creencias, y a la planificación para lograr los deseos. Las predicciones del modelo se compararon con los juicios de los participantes en distintos escenarios, encontrando que el modelo computacional captura muchas más sutilezas que la teoría de la mente en humanos (Baker *et al.*, 2017).

Con base en eso podemos inferir que si bien probablemente nuestro cerebro no ocupa las mismas herramientas para llevar a cabo la inferencia de estados mentales,



estos elementos son suficientes para llevar a cabo la teoría de la mente, siempre y cuando siga siendo un modelo actualizable e intuitivo.

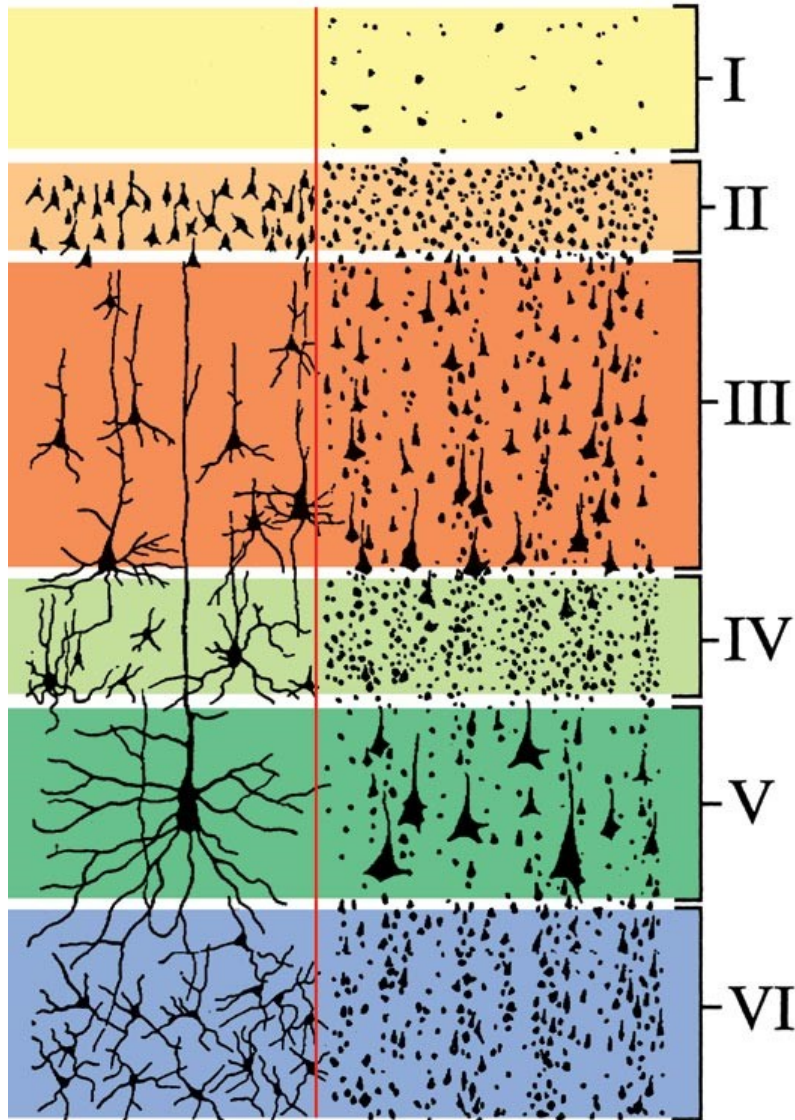
### **3. Corteza Cerebral**

La corteza cerebral es una delgada lámina de tejido con una superficie aproximada de 2600 cm<sup>2</sup> y un espesor de entre tres y cuatro mm, que contiene hasta 283,109 neuronas interconectadas que forman esta capa que se dispone de manera paralela a la superficie del cerebro y reviste por completo la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (Mountcastle, 1997). El área de superficie de la corteza está aumentada, debido a un plegamiento en circunvoluciones separadas por cisuras o surcos. Se divide anatómicamente en cuatro lóbulos principales denominados por los huesos que los cubren: frontal, parietal, temporal y occipital, además de la corteza del cíngulo, que rodea al cuerpo calloso y la corteza insular. Los cuatro lóbulos se delimitan de manera constante por medio de tres cisuras: el surco central o cisura de Rolando, establece los límites entre el lóbulo parietal y el frontal, el surco lateral o cisura de Silvio, que inferiormente separa el lóbulo frontal del lóbulo temporal y dorsalmente el lóbulo parietal del temporal y el surco parietoccipital que como su nombre lo indica delimita el lóbulo occipital del lóbulo parietal. La corteza cerebral está constituida por una gran cantidad de fibras y diversos tipos neuronales, entre los que sobresalen las células piramidales, las cuales tienen en su mayoría un diámetro de 10 a 50 µm. Las células de Betz son células piramidales gigantes cuyo diámetro llega a medir hasta 110 µm. Las células estrelladas o granulares, son las más pequeñas de la corteza, son poligonales y suelen medir 6 µm. Las células fusiformes se concentran en las capas más profundas, son alargadas de manera paralela a las capas de la corteza. Las células de Martinotti son pequeñas neuronas de forma variable que se encuentran en todos los niveles de la corteza. Las células horizontales de Cajal están en las capas más superficiales de la corteza y son pequeñas células fusiformes orientadas horizontalmente.

La corteza cerebral, tiene una citoarquitectura que la distingue, se organiza en capas celulares que se numeran del uno al seis (Figura 1), desde la capa más externa, la capa I, llamada molecular, es una capa carente de neuronas y compuesta por axones y dendritas de neuronas más profundas. La capa II, o granular externa se compone por

pequeñas neuronas, estrelladas que reciben el nombre de granulares, sus dendritas terminan en la capa molecular y los axones en capas más profundas. La capa III, o piramidal externa se compone de neuronas piramidales, es característico que entre más profundas se encuentren mayor será su tamaño, sus dendritas terminan en la capa molecular y sus axones llegan hasta la sustancia blanca. La capa IV, o granular interna, está compuesta por células granulares y estrelladas dispuestas en forma muy compacta.

Hay una gran concentración de fibras dispuestas horizontalmente conocidas en conjunto como la banda externa de Baillarger. La capa V, o piramidal interna se constituye de células piramidales de gran tamaño además de células estrelladas y de Martinotti, en esta capa se encuentra un gran número de fibras dispuestas horizontalmente que forman la banda interna de Baillarger. La capa VI, o multiforme, se compone de un grupo heterogéneo de neuronas que se mezclan con la sustancia blanca llevando axones desde y hacia la corteza (Creutzfeldt, 1977; Kandel, 2000; Snell, 2007; Bear, 2008; Purves, 2016).



*Figura 1 Ilustración esquemática de las seis capas horizontales características de la corteza cerebral. Izquierdo; perfiles celulares en una tinción de Golgi. Derecho; poblaciones de cuerpos celulares en tinción de Nissl (Modificado de Ranson, S.W. y Clark S.L. 1959 Anatomy of the Nervous System, 10ª edición Philadelphia, W. B. Saunders Co.)*

A pesar de que esta es una disposición característica de la corteza cerebral, no todas las regiones poseen la misma organización laminar, aprovechando esto y con base en criterios funcionales y patológicos, Korbinian Brodmann (1909) realizó un mapeo histológico de la corteza cerebral y con base en la citoarquitectura dividió la corteza cerebral en 52 áreas diferentes. Actualmente se ha demostrado que la arquitectura cortical es más heterogénea de lo que sugirió el mapa de Brodmann (Amunts y Zilles, 2015).

En términos funcionales, la columna es la unidad funcional de la corteza cerebral. Una minicolumna es una cadena de entre 80 y 100 células nerviosas extendidas de manera perpendicular sobre las capas II-VI de la corteza, con excepción de la corteza estriada que tiene aproximadamente el doble, que contiene todos los tipos neuronales antes mencionados, interconectados en la dimensión vertical (Mountcastle, 1997). Un cúmulo de aproximadamente 100 minicolumnas forma un módulo con un diámetro de entre 200 y 500  $\mu\text{m}$  de diámetro, esta organización columnar de la corteza se establece durante la vida fetal, la cantidad de sinapsis incrementa durante la vida posnatal en respuesta a los estímulos sensoriales externos (Niewiadomska, 1999).

### **3.1 Cambios en la corteza cerebral**

Curiosamente, la distribución del espesor no es uniforme por capa, ni la variación en el espesor de las capas corticales es proporcional a la variación en el espesor total, esto lo convierte en un tema de gran interés tanto en el desarrollo normal como en una amplia variedad de trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos (Fischl y Dale, 2000).

El grosor de la corteza cerebral cambia durante la maduración pero no en forma uniforme. La corteza visual ya tiene el grosor de la del adulto a los seis meses de edad.

En cambio en las otras regiones, ese grado de desarrollo se alcanza a los diez años. Estos cambios de volumen y de densidad neuronal se han correlacionado con el desarrollo y crecimiento de axones, dendritas y de células gliales. Burgaleta (2014), revela que la corteza cerebral se va reduciendo a partir de los cinco o los seis años como parte del desarrollo. El grupo de investigación del Dr. Alan C. Evans, perteneciente al Instituto Neurológico de Montreal, ha demostrado que se produce un adelgazamiento acelerado de la corteza en la adolescencia en comparación con la infancia y la edad adulta, así mismo han comprobado que los cambios en el espesor de la corteza se deben a patrones variables hereditarios, a su vez se han descrito cambios asociados con el entrenamiento, los cuales muestran un aumento en el grosor cortical, Sin embargo el significado de estos cambios no está bien establecido (Burgaleta, 2014; Decorte, 2014; Zhou, 2015).

Las variaciones regionales en el grosor cortical pueden ser bastante grandes. Por ejemplo, el área 3 de Brodmann en la orilla posterior del surco central se encuentra entre las regiones corticales más delgadas, con un grosor promedio de menos de 2 mm, mientras que el área 4 de Brodmann en la orilla anterior es una de las regiones más gruesas, con frecuencia superior a 4 mm (Fischl y Dale, 2000).

Se ha demostrado que el grosor cortical y la cantidad de sustancia blanca cambian a lo largo de la vida. El grosor cortical en general aumenta en la primera infancia para disminuir posteriormente, entre los siete y sesenta años, con poca o ninguna disminución a partir de entonces, mientras que el volumen de materia blanca aumenta progresivamente.

Los efectos de la edad en el grosor cortical, son más evidentes en los lóbulos frontales dorsalmente y en las cortezas parietales de asociación, los cuales muestran una pérdida entre los siete y sesenta años. Esta pérdida es contradictoria con la especialización cognitiva y conductual en estas edades, y más aún con el constante crecimiento cerebral hasta los treinta años, esto se ha atribuido a un aumento en la mielinización. En la superficie lateral del cerebro, sobre todo en los lóbulos parietal y temporal inferior posterior se han encontrado aumentos sutiles hasta los treinta años, asimismo se ha observado que la maduración de los lóbulos temporales posteriores ocurre tardíamente en comparación con otras regiones corticales en la superficie lateral del cerebro y presentan una disminución en el grosor cortical después de los treinta años de edad, este adelgazamiento sucede de forma más notoria en el hemisferio izquierdo, a excepción de las cortezas encargadas de la competencia lingüística que en general pueden seguir desarrollándose hasta la edad adulta, esto es consistente con la maduración tardía en estas regiones. Las cortezas audiovisuales y límbicas mielinizan de manera más temprana y por tal motivo muestran un patrón más lineal de envejecimiento y por consiguiente se aprecia un adelgazamiento cortical menos pronunciado, que el observado en la superficie del cerebro lateral (Sowell *et al.*, 2003).

Por su parte el volumen de la sustancia blanca llega a un máximo en la cuarta década de vida y en ese momento comienza a disminuir, mostrando en la edad adulta niveles similares a los de los sujetos en desarrollo, esta acentuación se ha relacionado con un aumento en la mielinización cerebral (Sowell *et al.*, 2003).

## 4. Resonancia Magnética

La imagenología por resonancia magnética es un método no invasivo y no ionizante que permite obtener imágenes del cuerpo humano y distinguir entre tejidos, además de ofrecer una alta resolución espacial, basada en el fenómeno de la resonancia magnética nuclear, que fue descubierto a mediados del siglo pasado por Bloch y Purcell (Mattson, 1996) quienes trabajaban de manera independientemente. Este fenómeno se basa en la interacción de las moléculas propias del cuerpo humano y un campo magnético.

Los núcleos que contienen un número impar de protones o neutrones tienen un movimiento característico de precesión. Debido a que los núcleos son partículas cargadas, esta precesión produce un pequeño momento magnético, llamado spin. Si un cuerpo humano se coloca en un campo magnético, la mayoría de los spines de los núcleos de hidrógeno se alinearán con este campo magnético y realizarán su movimiento de precesión alrededor de él, este comportamiento se denomina precesión de Larmour. No obstante, todos los átomos precesan a una diferente frecuencia, dependiente del elemento químico al que pertenezcan esto se conoce como constante giromagnética. Por ejemplo, la constante giromagnética del hidrógeno es de 42.5 MHz/T, en un campo magnético de 3 Teslas, precesará con una frecuencia de 127.5 MHz, debido a que el hidrógeno es el más abundante de los bioelementos, es el átomo utilizado para la resonancia magnética.

Para obtener una imagen por resonancia magnética, se introduce al individuo en el campo magnético (resonador) y los spines de hidrógeno se alinean con éste, a continuación se aplica de manera perpendicular al campo magnético principal, un nuevo pulso magnético oscilante en forma de radiofrecuencia de la misma frecuencia que la frecuencia de precesión (Larmour), lo cual perturba el estado de equilibrio de los núcleos haciendo que algunos spines pasen de su estado de menor energía, en paralelo al campo magnético principal, a un estado de mayor energía, antiparalelamente al campo magnético, este nuevo estado de equilibrio durará el mismo tiempo que la emisión de la radiofrecuencia. Cuando el pulso de radiofrecuencia cese, los spines dejarán de estar en fase rápidamente dejando de precesar en sincronía y regresarán a alinearse con el

campo magnético principal. Este retorno se conoce como relajación y durante este fenómeno, los núcleos pierden energía que será emitida con su propia señal de radiofrecuencia. Este desfase de frecuencias de precesión es característico de cada tejido y es expresado en unidades de tiempo y llamado T2 (tiempo de relajación transversal) y es el tiempo que se tarda en perder el 63% de la imantación transversal. Los protones que habían pasado de la posición paralela a la antiparalela, volverán a su posición original de menor energía (paralela) y esto producirá la liberación de la energía sobrante, esta liberación también es constante para cada de tejido y de igual manera se expresa en unidades de tiempo, T1 (tiempo de relajación longitudinal) debido a la relajación de los protones, se define como el tiempo que tarda en recuperar el 63% del componente de magnetización en el eje longitudinal (paralelo al campo magnético). Durante esta realineación los spines emitirán de regreso el exceso de energía que absorbieron de la radiofrecuencia y lo harán a la misma frecuencia, de aquí el nombre de resonancia. Esta señal es conocida como decaimiento de libre inducción (FID por sus siglas en inglés, “*free induction decay*”) y es medida por una antena, que recibe la señal.

Estudiando la señal de relajación podemos obtener información sobre la densidad de núcleos de hidrógeno existentes y también información relacionada con el medio, mediante los parámetros llamados T1 y T2, que se obtendrán estudiando la relajación nuclear sobre el eje longitudinal y sobre el plano transversal. Estos tiempos de relajación nos permiten diferenciar la composición de los tejidos en resonancia magnética (Gili, 1993).

Si bien hasta ahora lo único que se ha descrito es la obtención de una radiofrecuencia a partir de la precesión de los átomos de hidrogeno inmersos en el campo magnético que es uniforme, además existen mecanismos para generar pequeños cambios en el campo magnético dependientes de su ubicación, estos mecanismos son conocidos como gradientes, que alteran la potencia del campo magnético principal, variando en el orden de los militesla por metro (mT/m), gracias a esta perturbación en el campo magnético, se puede codificar la posición espacial de los spines (Gili, 1993, Zufiría, 2007, Concha, no publicado).

Para codificar las tres dimensiones (X, Y, y Z), se utilizan tres gradientes, orientados en los distintos ejes, que modifican la frecuencia de precesión. Para codificar

en la primera dimensión, que en resonancia se conoce como rebanada, solo se agrega teslaje en un eje, por medio de un gradiente y mediante un pulso de radiofrecuencia a  $90^\circ$  se logra codificar la posición de la muestra con respecto al centro en esta dimensión, pues el pulso excitará selectivamente a una parte del cuerpo, dependiendo del ancho de banda de la radiofrecuencia, solo los spines que se encuentren dentro de estas frecuencias se verán afectados.

Para codificar la segunda dimensión, en resonancia conocida como frecuencia, también se utiliza un gradiente y cuando este se encienda, la zona excitada selectivamente experimentará un campo magnético diferente, precesando por ende en una frecuencia diferente. Cuando la antena, reciba la señal, esta contendrá información de cada uno de estos spines en términos de frecuencias, que mediante la transformada de Fourier se pueden descomponer en cada uno de sus componentes y así tener la codificación de una nueva dimensión.

El último eje llamado fase es el más complejo de ellos pues posterior al gradiente de rebanada se encenderá el de fase sacando de fase así a los spines y en seguida apagándolo, para que vuelvan a su frecuencia original, pero desfasados, esto se conoce como acumular fase, posteriormente se vuelve a encender el gradiente de fase, esta vez con una mayor diferencia de teslaje, lo cual hará que al recibir la señal se obtenga una serie de frecuencias y con base en ellas se pueda realizar una interpolación para obtener una pseudo frecuencia, que permitirá realizar una transformada de Fourier en dos dimensiones teniendo como resultado la codificación espacial de la muestra convirtiendo esto en una escala de grises y obteniendo al fin una imagen (Gili, 1993, Zufiría, 2007, Concha, no publicado).

Los avances en neuroimagen a través de resonancia magnética han permitido abordar cuestiones científicas que antes no podían ser contestadas, desempeñado un papel cada vez más importante en la investigación de la estructura, la función, el desarrollo y las patologías del cerebro y convirtiéndose en una importante área de investigación por derecho propio (Smith *et al.*, 2004). Las técnicas que se han desarrollado pueden ser divididas en dos grandes grupos: Resonancia Magnética Estructural y Resonancia Magnética Funcional, la diferencia entre estas técnicas radica en la información que se puede extraer de ellas.



La resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) muestra al cerebro en acción; basándose en los cambios del flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo acoplados a los cambios en la actividad neuronal regional. Armony *et al.* (2012) explica que dentro de las neurociencias, en la investigación básica la resonancia magnética funcional se utiliza para conocer la relación entre las conductas y su correlato neural, esto nos permite conocer desde la percepción sensorial (Boly *et al.*, 2008) hasta la resolución de problemas matemáticos (Hanakawa *et al.*, 2003) o los juicios morales (Greene y Haidt, 2002). De igual manera nos permite discernir funciones de regiones cerebrales específicas, por ejemplo, las implicadas en el análisis de caras, de las involucradas en el análisis de objetos (Dailey y Cottrell, 1999; Itier *et al.*, 2006), o bien identificar el correlato neuronal de un trastorno neurológico o psiquiátrico (Bandettini, 2009).

La resonancia estructural por su parte nos permite conocer de manera clara la segmentación entre tejidos, el volumen de la corteza; entre otras cuestiones netamente anatómicas, existen diversas técnicas que se consideran estructurales como la angiorresonancia (Kim, 2001), la tractografía (Basser, 2000), o la espectroscopía por resonancia magnética (Moseley, 1990). Si bien es prácticamente imposible mencionar todas las técnicas y aplicaciones de la resonancia magnética (RM) estructural, las imágenes convencionales T1 y T2, se han convertido en evaluaciones estándar del cerebro, ofreciendo detalles anatómicos exquisitos y alta sensibilidad a los cambios patológicos (Symms *et al.*, 2004). De manera más simple, las técnicas estructurales permiten ver un conjunto de imágenes estáticas del cerebro, pues, son sensibles a las propiedades biofísicas de tejido cerebral, mientras que las técnicas funcionales permiten ver los cambios cerebrales que se producen mientras la persona está realizando una actividad o en reposo, pues es una técnica sensible a los cambios temporales de la actividad neuronal (Smith *et al.*, 2004).

Es importante notar que en realidad es difícil hacer una división entre imagen estructural y funcional pues la estructura y la función están a menudo inextricablemente entrelazados en el cerebro (Symms *et al.*, 2004).

## 4.1 Análisis del grosor cortical

Antiguamente no podían conocerse datos sobre la cantidad de sustancia gris en la corteza cerebral en vivo, la única manera de obtener datos sobre esta era *post mortem* y debido a las circunvoluciones resultaba muy complejo, además de poco confiable debido a las técnicas de conservación de tejidos. Actualmente gracias a los avances en técnicas de imagen por RM se puede conocer con exactitud el valor en milímetros entre la sustancia blanca y la superficie pial, *in vivo*, mediante una técnica conocida como grosor cortical, que intenta identificar diferencias en el ancho de la materia gris cortical sobre la superficie del cerebro (Fischl *et al.*, 1999; Fischl y Dale, 2000; Hutton *et al.*, 2009; Lehmann *et al.*, 2011; Fischl, 2012). La estimación del grosor cortical se realiza a partir de imágenes T1 para potenciar el contraste entre la sustancia gris y todos los demás componentes del cerebro, además de que la adquisición debe hacerse en tres dimensiones, para poseer una mejor resolución y aumentar la relación señal/ruido, esto representa una alternativa metodológica viable a las mediciones volumétricas para la evaluación de los cambios corticales sutiles en el ser humano y poder hacer comparaciones (Fischl y Dale, 2000; Hutton *et al.*, 2009).

La mayoría de las comparaciones entre cerebros de varios individuos se han basan en el enfoque de normalización tridimensional descrito por Talairach y Tournoux (1988), en el que se debe obtener una reconstrucción de la superficie, FreeSurfer utiliza una esfera para esta reconstrucción (Fischl, B. *et al.*, 1999), con un patrón de pliegues sobre toda la superficie cortical, que permite evaluar la variabilidad de plegamientos cortical en individuos.

Como ya se mencionó, medir el grosor cortical mediante imágenes obtenidas mediante resonancia magnética es un trabajo delicado y meticuloso, pues deben utilizarse diversos planos ortogonales (sagital, axial y coronal) con el fin de reducir imprecisiones y aun así pueden cometerse errores al examinar las imágenes de manera manual debido a la gran cantidad de pliegues que no pueden alinearse a alguno de estos planos. Es por ello que FreeSurfer fue creado como una técnica automatizada para evaluar el grosor del manto cortical mediante un procedimiento que genera modelos de la superficie cortical y pial y que ya que la distancia entre estas dos superficies indicará el grosor de la corteza cerebral en cualquier punto.

FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) es un programa desarrollado por el Laboratorio de Neuroimagen Computacional en el Centro de Imágenes Biomédicas Athinoula A. Martinos, ubicado en Charlestown, Boston, que permite realizar un exhaustivo análisis del cerebro humano y brinda la capacidad de visualizar la superficie pial proporcionando una herramienta para el análisis de las propiedades estructurales de la corteza cerebral de forma precisa y constante, utilizando una imagen de resonancia magnética potenciada a T1. FreeSurfer genera plantillas de las superficies cortical y de la sustancia blanca topológicamente correctas, considerando y corrigiendo artefactos de intensidad de la imagen, ya sea por problemas con la adquisición, la variación anatómica o por la recepción de la antena de radiofrecuencia, es por tanto una herramienta adaptable a diversos parámetros de secuencia, que es capaz de detectar variaciones anatómicas de menos de  $\frac{1}{4}$  mm en el grosor de la corteza cerebral humana (Fischl, 2012).

Para la obtención del grosor cortical FreeSurfer emplea un conjunto automatizado de herramientas computacionales, las cuales se han aplicado con éxito en diversas imágenes, adquiridas con una variedad de escáneres (por ejemplo, GE, Siemens, Picker) y secuencias de pulso (por ejemplo, 3D SPGR, MP-RAGE2), sin modificación de cualquiera de los parámetros; este procedimiento se ejecuta automáticamente en aproximadamente 16 horas sin requerir intervención manual. Debido a que es un procedimiento complejo, se divide en varias subtarefas (Dale, Fischl y Sereno, 1999; Fischl, Sereno y Dale, 1999; López Carrera, 2013), las cuales se describen a continuación:

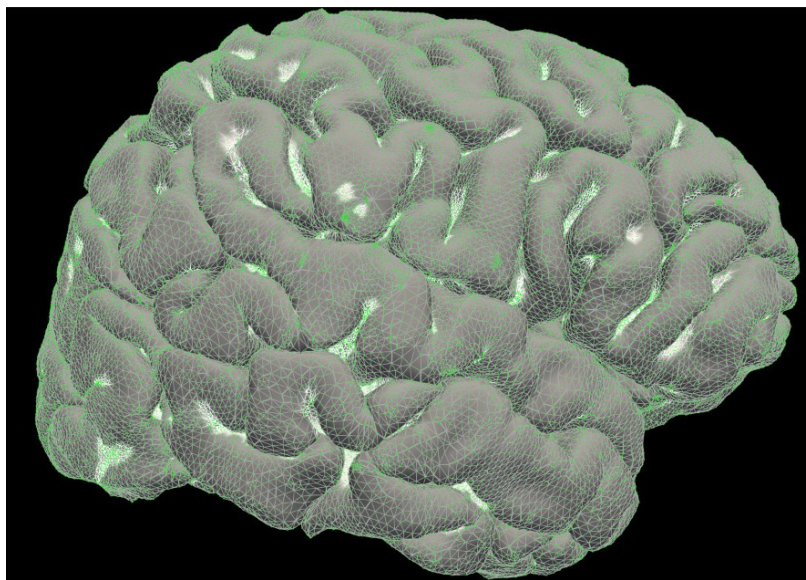
- Reorientación espacial al espacio de Talairach. Se realiza un realineamiento a las coordenadas del espacio estandarizado de Talairach desarrollado y distribuido por el Instituto Neurológico de Montreal (Talairach y Tournoux, 1988), quitando las diferencias de tamaño, posición y forma global de cada individuo, mediante el uso de gradiente de descenso en múltiples escalas para maximizar la correlación entre el volumen individual y del volumen promedio compuesto.
- Normalización de Intensidad. Las imágenes obtenidas por el resonador presentan artefactos de susceptibilidad magnética e inhomogeneidades del campo magnético, que producen modificaciones en la intensidad y el contraste en toda la imagen. Para corregir tales variaciones se realizan algoritmos estadísticos que regulan la intensidad de señal

en los tejidos independientemente de donde se encuentren. Estos algoritmos se basan en la suposición de que en cualquier sector el tipo de tejido de mayor intensidad será la sustancia blanca, así se centra la intensidad media de la materia blanca en cada sector en un valor deseado.

- Extracción del cerebro. Se realiza la extracción mediante una plantilla deformada para quitar el cráneo del volumen de resonancia magnética 3D, eliminando todos los *voxel*es (del inglés volumetric pixel) que no sean considerados encefálicos.
- Segmentación de sustancia blanca. Se segmenta cada *voxel* dependiendo de su intensidad de señal, examinando la probabilidad de su localización en un atlas, clasificando los resultados como sustancia gris o sustancia blanca del hemisferio izquierdo o derecho según corresponda. Para la segmentación gris / blanca, se conoce la forma del filtro deseado a priori. La segmentación se realiza mediante dos pasos, el primero consiste en realizar una clasificación preliminar basada en la información de intensidad. A continuación, se examinan las regiones que contienen más de un tipo de tejido y si las intensidades en el plano indican un etiquetado erróneo, la etiqueta del *voxel* se cambia para reflejar su asignación a un nuevo tejido.
- Identificación de hemisferios. Una vez segmentada la imagen, se generan representaciones de cada hemisferio. Para esto se generan dos planos de corte que evitan la unión entre ellos. Uno sagital a lo largo del cuerpo calloso y otro horizontal a través de la protuberancia. Las estructuras subcorticales y cualquier orificio dentro de la sustancia blanca, como los ventrículos se rellenan, lo que resulta en un solo volumen topológicamente cerrado para cada hemisferio cortical.
- Teselación. Se construye una teselación de superficie para cada hemisferio, cubriéndolo mediante el uso de triángulos para representar los *voxel*es clasificados como una sustancia gris (Figura 2). El uso de estos triángulos sirve para cada *voxel* separado de la sustancia blanca, además conserva la forma y las métricas haciendo visible el interior de los surcos.
- Validación de topología y geometría de superficie. La superficie cortical reconstruida se representa como una malla poligonal, los defectos a gran escala, que conectan o separan vértices, evitan que la superficie sea una representación correcta de la corteza y se eliminan a través de un proceso de edición manual, validar la geometría

de la reconstrucción es más difícil ya que la geometría es variable entre los individuos y no se conoce a priori. Sin embargo se logra inspeccionando la intersección de la superficie reconstruida con los datos de intensidad de la imagen.

- Suavizado. Se realiza un suavizado de las superficies teseladas empleando algoritmos de superficie deformable
- Deformación. El algoritmo de deformación considera una estimación local de los valores tomando como referencia el contraste entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sustancia gris, con ello se encuentra primero el límite de la sustancia gris con la sustancia blanca, para posteriormente extenderlo hacia la superficie pial, debido al alto contraste entre ellas se calcula cada *voxel* utilizando la interpolación trilineal. La distancia de esta extensión entre superficies será el grosor cortical.



*Figura 2 Vista del hemisferio derecho del cerebro, recubierto con triángulos (verde), para formar la teselación.*

Con el fin de facilitar el uso de técnicas basadas en la superficie para mostrar y analizar las propiedades estructurales y funcionales de la corteza cerebral, Fischl, Sereno y Dale (1999) desarrollaron un procedimiento a partir de la corteza previamente reconstruida que la modifica para lograr en primer lugar, facilitar la visualización de los patrones de activación cortical, incluida la organización topográfica detallada de las áreas corticales, así como la actividad distribuida que se produce en todo un hemisferio, estos procedimientos separados pero relacionados son:

- El inflado de la superficie cortical para visualizar fácilmente la actividad que ocurre dentro de los surcos.
- La transformación de un hemisferio en una superficie, que mantiene la estructura topológica de la superficie original, pero de forma cerrada.

Estos procedimientos permiten el uso rutinario de la visualización basada en la superficie y el análisis de las propiedades funcionales y estructurales de la corteza humana.

La combinación de métodos automáticos y precisos para la reconstrucción de la superficie, la inflación, el aplanamiento y la transformación, junto con un sistema de coordenadas basado en la superficie cortical, ha facilitado en gran medida el estudio de las propiedades locales y globales de la corteza humana. Estas propiedades incluyen características anatómicas tales como el grosor y el volumen cortical, características geométricas tales como patrones de plegado, así como la relación detallada entre estructura y función en la corteza cerebral humana.

Los resultados obtenidos con esta técnica se han comparado con otras y se ha encontrado concordancia en las mediciones del grosor medio entre 2.7 mm y 1.7 mm.

Además, se ha reportado una alta fiabilidad test-retest por lo cual es posible detectar cambios sutiles en el grosor a lo largo del tiempo asociados al desarrollo cerebral, al envejecimiento o a algunas patologías (Fischl y Dale, 2000).

#### **4.2 Morfometría basada en voxel**

La resonancia magnética ha adquirido importancia en la identificación de cambios estructurales en el cerebro en pacientes con enfermedades neurológicas y psiquiátricas, pues los cambios patológicos en el cerebro resultantes de la pérdida de células se manifiestan como pérdida de tejido cerebral, que es detectable mediante una imagen de resonancia magnética estructural. Las técnicas tradicionales de análisis de atrofia en MRI incluían la evaluación visual realizada por radiólogos experimentados y las mediciones manuales de estructuras de interés (Wright *et al.*, 1995; Ashburner y Friston, 2000). Sin embargo técnicas como la morfometría basada en voxel (en inglés, Voxel-Based Morphometry; VBM) ha crecido en popularidad, debido al hecho de que es fácil de

usar y ha proporcionado resultados biológicamente plausibles. Es una técnica automatizada de análisis en neuroimagen que permite la comparación de la concentración de materia, *voxel* a *voxel* de los distintos tipos de tejido en la anatomía del cerebro, conociendo las diferencias locales y utilizando una aproximación estadística.

Para el análisis de VBM se requieren imágenes de resonancia magnética pesadas a T1 y sobre las cuales se realiza una segmentación en los tejidos y una normalización espacial, al mismo espacio anatómico, para posteriormente aplicar un filtro de suavizado para que cada *voxel* represente la media de sí mismo con los *voxel*es contiguos, para finalmente utilizar estadística para identificar las diferencias del cerebro comparando *voxel* por *voxel* (Ashburner & Friston, 2000; Whitwell, 2009; Nemoto, 2017).

Existen diversas maneras de trabajar con los datos de VBM, según el contraste que se elija es la información que se obtendrá, pues pueden compararse dos grupos diferentes entre sí, o bien calcular la correlación con una variable de interés. El último paso a realizar es una corrección con la que se calculará el mapa estadístico, considerando la tasa de falsos positivos.

Uno de los estudios pioneros en la técnica fue realizado por Maguire *et al.* (2000) en el cual estudiaron a conductores de taxis experimentados en Londres, a los cuales se les realizaron resonancias magnéticas estructurales que se analizaron y compararon con las de sujetos del grupo de control que no conducían taxis. Los autores encontraron diferencias en los tamaños de los hipocampos, el volumen del hipocampo se correlacionó con la cantidad de tiempo que los sujetos habían trabajado como taxistas (positivamente en la parte posterior y negativamente en el hipocampo anterior).

Con el afán de corroborar que estas diferencias se debieran a la experiencia en la conducción de taxis y no a habilidades innatas de los participantes se compararon entre taxistas y conductores expertos que no fuesen taxistas; sin embargo no hubo asociación entre la experiencia y el volumen posterior de materia gris del cerebro en especial del hipocampo lo cual sugiere que las diferencias estructurales en el hipocampo humano reflejan el uso de la representación espacial adquirida, y no la experiencia en navegación innata en sí (Maguire *et al.*, 2003). También se comparó entre conductores de autobús y taxistas encontrando que los taxistas tenían un mayor volumen de sustancia gris en los hipocampos de la parte media posterior y menos volumen en los hipocampos anteriores,

concluyes que el hipocampo está especializado en la adquisición y uso de información espacial compleja. Aplicado a los taxistas, estos tienen que conducir por todo Londres, mientras que los conductores de autobuses se limitan a seguir un conjunto limitado de rutas (Maguire *et al.*, 2006).

El procedimiento para realizar VBM, es relativamente sencillo, lo primero que se necesita es realizar una normalización espacial de las imágenes de alta resolución de todos los sujetos, es decir, que los diferentes sujetos se combinen espacialmente de tal manera que una ubicación en un sujeto corresponda a la misma ubicación en todos los sujetos, este paso implica diversas dificultades, pues la anatomía varía de sujeto a sujeto, así como la posición de cada individuo en el escáner, la normalización se logra registrando todas las imágenes en una misma plantilla. Posteriormente se realiza la segmentación del cerebro en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo, y el análisis se realiza por separado en materia gris o blanca, dependiendo de la pregunta que se formule, sin embargo la técnica está especializada para sustancia gris, para sustancia blanca pueden evaluarse con mayor precisión mediante el uso de técnicas de imagen como la imagen con tensor de difusión o la tractografía. Esta segmentación se lleva a cabo mediante el uso de mapas de probabilidad y la intensidad de *voxel*.

Finalmente, las imágenes se suavizan, reemplazando la intensidad de cada *voxel*, por el promedio de los *voxel*es circundantes, determinado por el tamaño del kernel de suavizado, esto aumenta la sensibilidad para detectar cambios al reducir la varianza entre los sujetos. A partir de entonces, el análisis estadístico se realiza sobre la base del modelo lineal general, tomando como hipótesis nula que no hay diferencias en el volumen. Este análisis genera mapas estadísticos que muestran todos los *voxel*es del cerebro que refutan el valor nulo y muestran un valor *p* determinado. Debido a que las pruebas estadísticas se realizan sobre todos los *voxel*es, es importante hacer una corrección estadística para las múltiples correlaciones, para evitar falsos positivos (Ashburner & Friston, 2000; Mechelli *et al.*, 2005; Whitwell, 2009; Kurth *et al.*, 2015; Nemoto, 2017).

Antes de realizar esta técnica, se deben considerar algunos puntos, tales como; la especificidad de la prueba a los análisis de grupo, puesto que es posible que pequeñas diferencias de volumen pasen desapercibidas. Se debe considerar que dentro de la



técnica existen algunos pasos que pueden influir directamente sobre el resultado, por ejemplo la normalización, el grado de suavizado, el algoritmo de segmentación o bien el tipo de corrección para comparaciones múltiples. Otros posibles factores que pueden influir en los resultados de VBM son la edad, el número de sujetos y el diseño de los grupos (Bookstein, 2001; Ashburner & Friston, 2001; Whitwell, 2009).

## **5. Estudios previos sobre resonancia y teoría de la mente**

La propuesta de que la teoría de la mente (ToM) tiene una base neurobiológica está apoyada por la evidencia de alteraciones en de la ToM en los individuos con lesión cerebral en la edad adulta (Bach *et al.*, 1998; Happe *et al.*, 2001; Shamay-Tsoory *et al.*, 2005) y en pacientes con autismo (Baron-Cohen *et al.*, 1985).

Es importante considerar que la teoría de la mente es una función cognitiva compleja y se cree que este tipo de funciones implican múltiples regiones del cerebro en lugar de una sola región. Tomando esto en consideración, luce poco probable que cada región trabaje de forma independiente, es más probable que operen a través de redes cognitivas que constan de componentes espacialmente separados, cada uno especializado y que colaboran ampliamente (Just *et al.*, 1999). Es decir que cada región relacionada con la teoría de la mente realiza funciones específicas para en conjunto lograr la comprensión exacta de los estados mentales (Carrington y Bailey, 2009).

Muchos estudios de neuroimagen, han intentado identificar las bases neurobiológicas de la teoría de la mente, sin embargo se han encontrado resultados bastante heterogéneos, con regiones muy distantes anatómicamente como la corteza orbitofrontal y el lóbulo parietal inferior.

### **5.1 Estudios con Resonancia Magnética Funcional**

Mediante la imagen funcional se han estudiado funciones cognitivas y se ha descubierto que tres áreas se activan constantemente en asociación con la capacidad de mentalizar. Estas son la corteza paracingular anterior, los surcos temporales superiores y los polos temporales bilateralmente, estas áreas son parte de lo se conoce como red cognitiva social (Gallagher y Frith, 2003). Estas áreas nos conceden la capacidad de

predecir los actos de los demás, como si hubiéramos leído sus mentes. Es probable que este mecanismo se haya desarrollado a partir de varios procesos preexistentes y que aún estén involucrados en él. Las áreas que se activan durante tareas de teoría de la mente son, la corteza paracingular anterior, el surco temporal superior (STS) y los polos temporales bilateralmente, sin embargo estas áreas no se asocian únicamente con la mentalización, por ejemplo el surco temporal superior se ha relacionado con la percepción del comportamiento intencional y los polos temporales con la recuperación de experiencias personales, a su vez, se ha sugerido que la región clave para mentalizar es la corteza paracingular anterior (Gallagher *et al.*, 2002).

En diversos estudios de neuroimagen, donde los participantes deben pensar en estados mentales de otros, se ha demostrado que están implicadas áreas como surco temporal superior (STS) y la unión temporo-parietal (TPJ, por sus siglas en inglés), los polos temporales y la corteza prefrontal medial (Frith y Frith, 2006).

La región del cerebro en el extremo posterior del STS y la TPJ se relaciona con la observación de movimientos oculares. Conocer lo que alguien ve nos permite de alguna manera identificar las causas de sus emociones, así como conocer que existen más puntos de vista que el nuestro y que nosotros o los demás podemos tener falsas creencias sobre el mundo (Frith y Frith, 2006). Los polos temporales son básicos para nuestra capacidad de mentalizar, nos permiten identificar personas específicas, sus sentimientos, conocimientos y disposiciones y cómo estas afectan su comportamiento (Funnell, 2001). Por su parte, la corteza prefrontal también es esencial para la mentalización pues nos da la capacidad planear sobre el futuro y por lo tanto permite pronosticar las acciones de una persona (Frith y Frith, 2006).

### **5.1.1 Correlato neural por tipo de paradigma.**

Las diferencias paradigmáticas de las tareas y los estados mentales, podrían ser responsables de la heterogeneidad encontrada en los estudios de teoría de la mente y neuroimagen (Carrington y Bailey, 2009). Es por eso que los estudios que informan sobre la activación en cada una de las regiones del cerebro pueden ser agrupados en relación al paradigma utilizado (Carrington y Bailey, 2009) y estos paradigmas pueden ser

clasificados en: falsa creencia, leer la mente en los ojos, juicios de rasgos de personalidad, juegos de estrategia, animaciones sociales y acciones racionales (Schurz *et al.*, 2014).

De estas paradigmas dos ya fueron descritos con anterioridad, el de las falsas creencias, que es el problema prototípico para la teoría de la mente y la prueba de leer la mente en los ojos, donde se les pide a los participantes que indiquen qué adjetivo describe mejor la expresión de los ojos en la foto. Con base en la categorización elaborada en un meta-análisis realizado por Schurz *et al.* (2014) se describirán brevemente los otros paradigmas que se han utilizado para estudiar la teoría de la mente. Las tareas de juicio de rasgos de personalidad contienen material escrito y el objetivo de ellas es que el participante sea capaz de identificar si la información de los rasgos de una persona (adjetivos, opiniones o episodios personales) dentro de ese texto describe o no a cierto personaje. Los juegos de estrategia consisten en deducir las intenciones de otra persona mediante un juego guiándose en los movimientos de este durante el juego, para evaluar su “actitud intencional” y posteriormente se les pide explícitamente un juicio acerca de estados mentales, como la falsa creencia. En la categoría de animaciones sociales se pretende investigar si la teoría de la mente podría ser provocada por estímulos muy simples, se presentaban animaciones de formas geométricas simples, moviéndose a través de la pantalla. Los movimientos retratan acciones que son típicas de una interacción intencional o social, y se les pide a los participantes que expliquen qué tipo de interacción se les presentó. Los estudios correspondientes a la categoría acciones racionales son una alternativa no verbal para las historias de falsas creencias, pues también requieren la atribución de intenciones al protagonista de una historia, sin embargo no son acerca de falsas creencias. Se utilizan tiras cómicas con diversas situaciones y a los participantes se les hace una pregunta para predecir el resultado probable.

Sin embargo no existe una distinción clara entre las activaciones producidas por cada tipo de paradigma y por eso se realizó un meta-análisis sobre los mapas de activación reportados para cada tipo de paradigma utilizado en la investigación de teoría de la mente. Los resultados obtenidos por Schurz *et al.* (2014) son los siguientes: En la tarea de falsas creencias (Saxe, 2003; Aichhorn, 2009; Lee, 2011) se encontraron

mayores áreas de convergencia en la corteza temporo-parietal bilateralmente. De igual manera se encontraron picos de activación en la unión temporo-parietal (TJP), en giro frontal inferior (IFG), precúneo, corteza prefrontal medial (mPFC) y la parte anterior derecha del lóbulo temporal, así como en partes contiguas de la ínsula. En el caso de la prueba de leer la mente en los ojos (Baron-Cohen, 1999; Platek, 2004; Mitchell, 2005) el área que mostró la mayor activación en el mapa fue una zona en el lóbulo frontal inferior izquierdo, incluyendo partes de corteza precentral izquierda y giro frontal medio, así como en la ínsula izquierda. En el hemisferio derecho, dos pequeñas áreas prefrontales laterales se encontraron en el IFG. Se encontró una notoria diferencia hemisférica, pues la zona temporal izquierda fue mayormente activada que la derecha. En los juicios de rasgos de personalidad (Mitchell, 2002; Zhu, 2007; Ma, 2011) las activaciones reportadas fueron la mPFC al igual que la corteza cingulada posterior y el precúneo, cortezas temporo-parietales, con picos en el giro temporal superior posterior derecho correspondientes a la unión temporo-parietal dorso-posterior (TJPP) y el lóbulo parietal inferior. Además, se encontraron dos áreas de activación en la parte anterior de los lóbulos temporales bilateralmente. En los juegos de estrategia (Gallagher, 2002; Kircher, 2009; Sripada, 2009) las áreas más grandes de activación se encontraron en la mPFC, la circunvolución cingulada anterior y en el tálamo, además, del lóbulo parietal inferior y la unión temporo-parietal anterior (TJPa). Sobre las animaciones sociales (Castelli, 2000; Blakemore, 2003; Martin, 2003) se encontraron las mayores áreas de convergencia en las cortezas temporo-parietal bilateralmente. En toda el área de la TJP derecha y del lado izquierdo sólo se encontraron en la TJPa. Otras áreas activadas fueron encontradas en el lóbulo temporal anterior derecho, y el cerebelo. Las áreas más pequeñas encontradas fueron en el tálamo derecho, IFG y en la mPFC. Las acciones racionales (Brunet, 2000; Walter, 2004; Villareal, 2012) resultan en activaciones amplias en las cortezas temporo-parietales de manera bilateral, con picos de activación en la TJP del lado izquierdo, y la TJPa en el lado derecho, además de grandes áreas de activación en el precúneo y en el lóbulo temporal anterior derecho (Schurz *et al.*, 2014).

En la figura 3, se ilustran los resultados y se indican las áreas de activación que alcanzan el criterio establecido ( $p < 0,005$  sin corregir,  $z > 1$ ) y se muestran subrayadas las áreas con una mayor activación comparándolas con otros grupos de tareas, así como

las tareas que no logran activar dichas áreas. La corteza prefrontal medial (mPFC) mostró una mayor actividad en la tarea de la falsa creencia en comparación con juicios de rasgos de personalidad o juegos de estrategia y no fue activada por la tarea de leer la mente en los ojos, ni animaciones sociales y acciones racionales. El giro frontal inferior (IFG) mostró una mayor actividad en la tarea de animaciones sociales que en las acciones racionales y no fue activada por falsas creencias, juicios de rasgos de personalidad, juegos de estrategia y acciones racionales. La unión temporo-parietal en su porción anterior (TJPa) fue activada por animaciones sociales y acciones racionales y no mostró activación durante los paradigmas de falsa creencia, juicios de rasgos de personalidad, juegos de estrategia o leer la mente en los ojos; la porción dorso-posterior (TJPP) mostró activaciones durante la tarea de leer la mente en los ojos, los juicios de rasgos de personalidad, animaciones sociales, acciones racionales, pero predominantemente durante la tarea de falsa creencia y no se activó en los juegos de estrategia. El lóbulo parietal inferior (IPL) solo fue activado por las falsas creencias. El precúneo fue activado mayoritariamente en las falsas creencias en comparación con los juicios de rasgos de personalidad y las acciones racionales sin mostrar actividad en la prueba de leer la mente en los ojos, juegos de estrategia o animaciones sociales. Por último el giro temporal medio posterior (pMTG) se activó principalmente en la prueba de leer la mente en los ojos y durante las animaciones sociales.

## 5.2 Estudios con Resonancia Magnética Estructural

Un estudio realizado con 51 participantes sanos (26 mujeres, con una media de edad de 22.5 +/- 4.5 años) de la población japonesa evaluó los sustratos neurales implicados en la teoría de la mente, analizando imágenes de resonancia magnética estructural y utilizando morfometría basada en *voxel* (VBM) (Sato *et al.*, 2016). Para evaluar la capacidad de leer la mente de los otros utilizaron la prueba *Read the Mind in the Eyes* o leer la mente en los ojos, pues diversos estudios de neuroimagen funcional habían encontrado activación cerebral mientras se realiza la prueba de los ojos (Baron-Cohen *et al.*, 2001). Sato *et al.* (2016) encontraron una correlación positiva solamente entre los volúmenes de materia gris de la corteza prefrontal dorsomedial, el lóbulo parietal

inferior (unión temporoparietal), y el precúneo del hemisferio izquierdo; no encontraron ninguna relación entre el desempeño en la prueba y los volúmenes de sustancia blanca. Estos resultados sugieren que las estructuras de la red fronto-temporoparietal sustentan la capacidad para leer la mente en los ojos (Sato *et al.*, 2016).

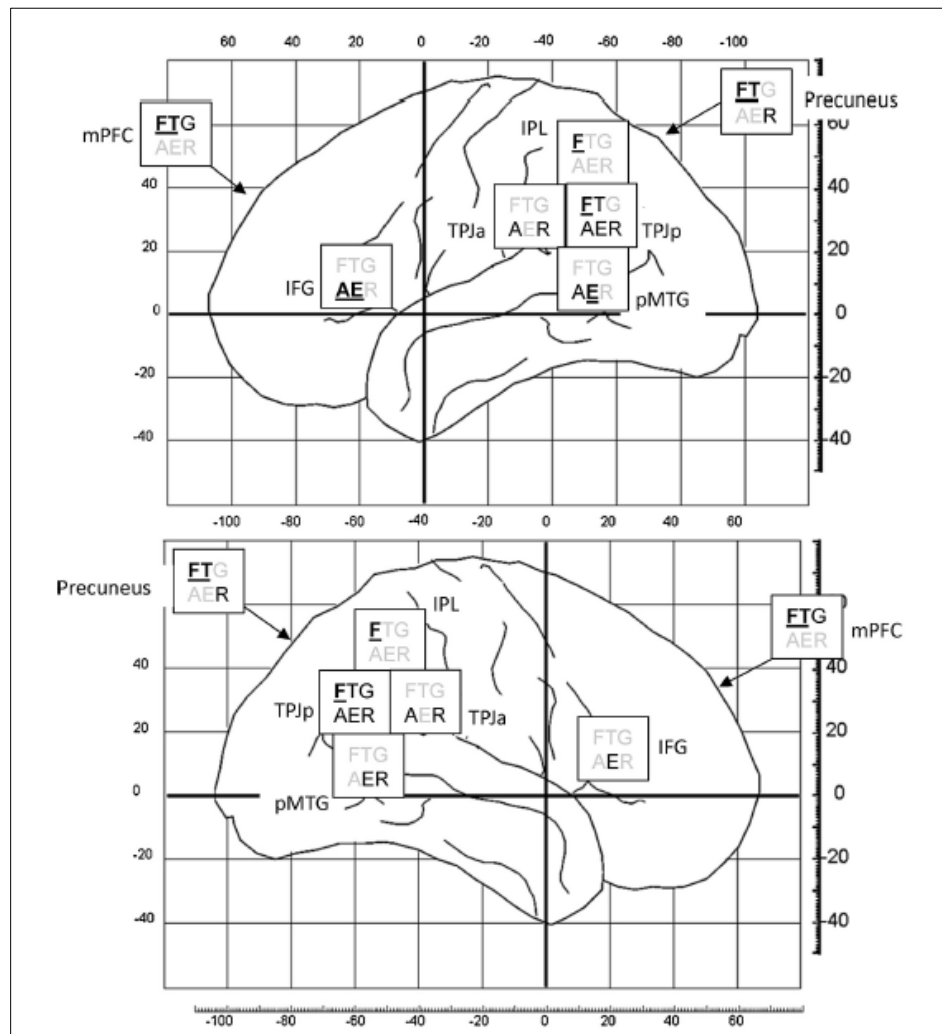


Figura 3 Resumen de patrones de activación de diferentes tareas corticales para medir Teoría de la Mente. La imagen superior representa la vista lateral del hemisferio izquierdo y la inferior, del hemisferio derecho. Falsa creencia (F), Leer la mente en los ojos (E), Juicios de rasgos de personalidad (T), Juegos de estrategia (G), Animaciones sociales (A), Acciones racionales (R) Las letras en tonos grises indican que no hubo activación, las letras en negro indican activación por arriba de la probabilidad esperada por azar y las letras subrayadas indican mayor activación en relación con otros tipos de tareas (tomado de Schurz *et al.*, 2014).

## 6. Justificación

Estudios de neuroimagen funcional han revelado la activación cerebral mientras se realizan pruebas para evaluar la teoría de la mente (Funnell, 2001, Gallagher *et al.*, 2002, Gallagher y Frith, 2003, Frith y Frith, 2006), sin embargo se desconoce hasta la fecha si existe una relación entre la teoría de la mente y el grosor cortical en las áreas de la corteza paracingular anterior, los surcos temporales superiores, los polos temporales, la unión temporo-parietal y la corteza prefrontal medial. El único estudio que ha correlacionado aspectos estructurales con la capacidad de mentalización, utilizó una prueba de mentalización que únicamente evalúa el componente emocional (Sato *et al.*, 2016).

En el presente estudio se utilizarán dos pruebas una diseñada con la finalidad de evaluar el componente cognitivo (creencias, pensamientos o intenciones), además de una que evalúa el componente emocional (emociones, sentimientos o estados afectivos) de la teoría de la mente (Henry *et al.*, 2015).

## 7. Hipótesis

Se evidenciará una correlación entre los puntajes en pruebas de teoría de la mente y la densidad de los *voxels* de sustancia gris de los sustratos neuronales involucrados en esta función cognitiva, siendo congruente con los resultados de Sato *et al.* (2016).

Se evidenciará una correlación positiva (a mayor puntaje en las pruebas, mayor grosor cortical) entre los puntajes en pruebas de teoría de la mente y el grosor cortical de los sustratos neuronales involucrados en esta función cognitiva, siendo congruente con los resultados de VBM previamente descritos.

Se demostrará que las correlaciones obtenidos en los valores de RMET y las medidas estructurales, serán similares con las de SST, debido a que se ha reportado que RMET y SST están correlacionadas ( $r = 0.35$ ), pues ambas miden teoría de la mente, en diferentes componentes (Giordano *et al.*, Manuscrito enviado para publicación).

## 8. Objetivos

### 8.1 Objetivo general:

Describir el correlato neural estructural de la teoría de la mente mediante resonancia magnética, utilizando la técnica de grosor cortical así como morfometría basada en *voxel*.

### 8.2 Objetivos particulares:

- Reclutar sujetos y aplicarles una batería de pruebas cognitivas incluidas RMET y SST que evalúan teoría de la mente.
- Obtener las imágenes estructurales de alta resolución con contraste T1 de resonancia magnética de los participantes.
- Analizar las imágenes estructurales de los sujetos mediante el software FreeSurfer 5.3 y obtener el grosor cortical.
- Evaluar la correlación existente entre las pruebas de teoría de la mente y el grosor cortical.
- Analizar las imágenes estructurales de los sujetos mediante el software FSL 5.0 para obtener los datos morfométricos de todos los *voxel*es cerebrales (VBM).
- Evaluar la correlación existente entre las pruebas de teoría de la mente y el VBM.



## 9. Metodología

### 9.1 Participantes

En el estudio participaron 24 voluntarios, de los cuales 12 fueron mujeres, de entre 18 y 28 años de edad. Todos los participantes fueron mexicanos, reclutados de universidades de Querétaro y tenían como lengua materna el español y fueron clasificados como diestros (coeficiente de lateralidad de Edimburgo  $M = 90.15$ ,  $DE = 16.47$ ). Ninguno de los participantes presentó historia clínica de enfermedades psiquiátricas o neurológicas según el SCL-90 ( $M = 0.65$ ,  $DE = 0.5$ ) y con estudios mínimos de licenciatura o se encontraban estudiándola en el momento de la aplicación. A todos los participantes se les informó de los procedimientos de confidencialidad de los datos obtenidos y la posibilidad de abandonar el estudio en el momento en que ellos lo decidieran, firmando un consentimiento informado por escrito para el estudio si estaban de acuerdo. Dicho estudio fue aprobado por el comité de ética del instituto Neurobiología de la UNAM, con el número 47.H-RM.

### 9.2 Material

Para la ejecución de este estudio, se realizó una evaluación psicométrica y neuropsicológica por medio de una batería de pruebas cognitivas y adquisición de imágenes cerebrales por resonancia magnética utilizando los siguientes instrumentos:

- Inventario Edimburgo (lateralidad)
- Inventario de Reactividad Interpersonal (*Interpersonal Reactivity Index*, IRI; (empatía)
- Listado de síntomas (*Symptom Checklist-90*, SCL90; distrés psicológico)
- Tarea de lectura de una historia corta (*Short Story Task*, SST; teoría de la mente componente cognitivo)

- Leer la mente en los ojos (*Read the Mind in the Eyes*, RMET; teoría de la mente componente cognitivo)
- Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BANFE: (capacidades cognitivas)
- Escala de inteligencia para adultos de Wechsler (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS IV; capacidades cognitivas)
- Resonador de 3.0 teslas G.E. Discovery MR750 (General Electric, Waukesha, WI) con una bobina de cabeza de 32 canales (*32- channel head coil*), Ubicado en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología, UNAM, Juriquilla.

### 9.3 Métodos

Los participantes realizaron primero la batería de pruebas cognitivas, para descartar deficiencias en las funciones cognitivas de dominio general que les impidan entender las instrucciones de las pruebas. Se evaluaron funciones ejecutivas varias y funciones de dominio específico como ToM y empatía. Para evitar algún efecto del orden de las pruebas, se diseñaron tres opciones para la aplicación. Las pruebas fueron evaluadas y se realizaron las gráficas utilizando el programa GraphPad Prism 7.0.

Posteriormente se obtuvieron las imágenes de resonancia magnética mediante una secuencia de pulsos SPGR (*Spoiled Gradient Recalled Echo*), de alta resolución espacial, utilizando un esquema de adquisición tridimensional, potenciada a T1 con tamaño de *voxel* de 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>, tiempo de repetición (TR) de 8.1 ms y un tiempo de eco (TE) de 3.2 ms. ángulo de inclinación de 12.0°, 176 rebanadas, en una adquisición sagital, con un FOV de 256 mm, en una matriz de 256 x 256 y un tiempo total de adquisición de 5 minutos.

Se aplicaron 27 resonancias (3 sujetos repitieron) completando así la n deseada de 24 sujetos 12 hombres y 12 mujeres con una media de edad de 23.13 años (D.E.=2.88), dicha población cuenta con 16.42 años de escolaridad en promedio (D.E.=2.17). Las imágenes obtenidas del resonador fueron almacenadas en el sistema Xnat (*Extensible Neuroimaging Archive Toolkit*) (Marcus *et al.*, 2007). organizadas, por sujeto en archivos DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) que es el

estándar de pruebas médicas, el cual incluye un formato de fichero y de un protocolo y se han convertido de archivos a NIFTI: (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*).

Se aplicó un filtro *MRI denoised* (Manjón *et al.*, 2008), de eliminación de ruido, para imágenes de resonancia magnética. Posteriormente las imágenes ponderadas a T1 se procesaron utilizando la secuencia de procesos automatizada de FreeSurfer (es decir, recon-all), este paso incluye la extracción del cráneo, la corrección de movimiento, el promediado de T1 y la teselación de tejido, así como la segmentación de sustancia gris y blanca (Ottino-González *et al.*, 2017; Turel *et al.*, 2018).

El cálculo del grosor cortical se obtuvo como la distancia más cercana desde el límite de la sustancia gris y blanca al límite de la sustancia gris en cada vértice en la superficie (Fischl y Dale, 2000). Los resultados del posprocesamiento de cada sujeto se examinaron visualmente mediante una herramienta llamada FreeView para garantizar la precisión del procesamiento.

Dado que se encontraron diversos tipos de errores, se procedió a realizar la edición manual cuando fue necesario para mejorar la reconstrucción de la superficie del pial. El error más común encontrado fue incorporación de una parte de la duramadre dentro de la superficie pial (Figura 4), esto sucede cuando la superficie pial se expande más allá del límite pial real, resultado de una mala segmentación. Para corregir este tipo de error, simplemente se editan los *voxel*es erróneos de una máscara que se aplica sobre la imagen del cerebro (Figura 5), después de eso se deberá volver a regenerar la superficie pial, en un proceso que dura aproximadamente 2.5 horas.

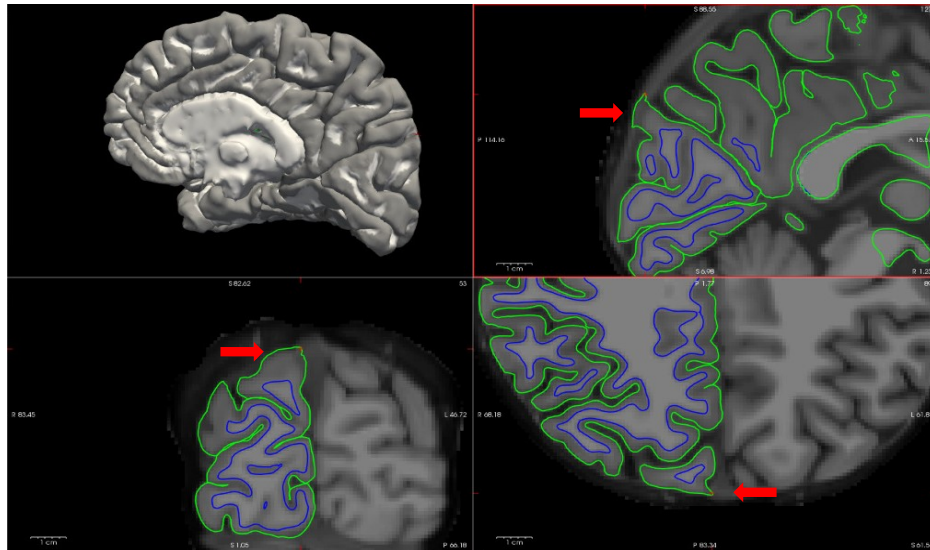


Figura 4 Imágenes estructurales del cerebro. El cuadrante superior izquierdo muestra la reconstrucción en tres dimensiones de la vista medial del hemisferio derecho de un cerebro. El cuadrante superior derecho muestra la imagen de un corte sagital con un error en la segmentación de la superficie pial (flecha roja). El cuadrante inferior izquierdo muestra la imagen del corte coronal con el error en la segmentación. El cuadrante inferior derecho muestra el corte transversal donde se muestra error en la segmentación.

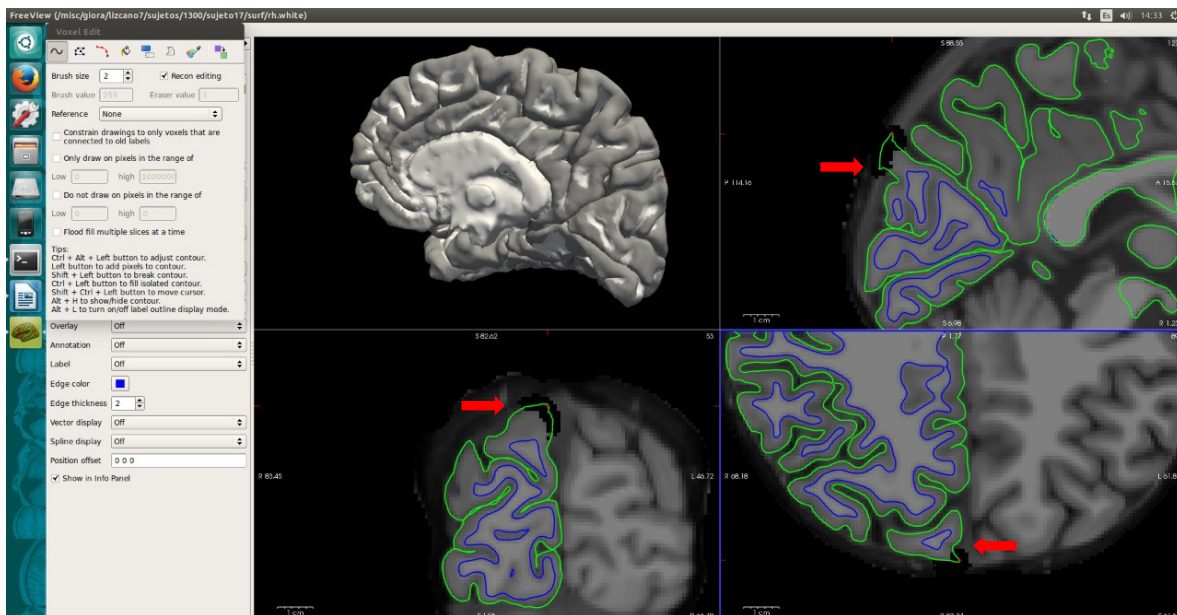
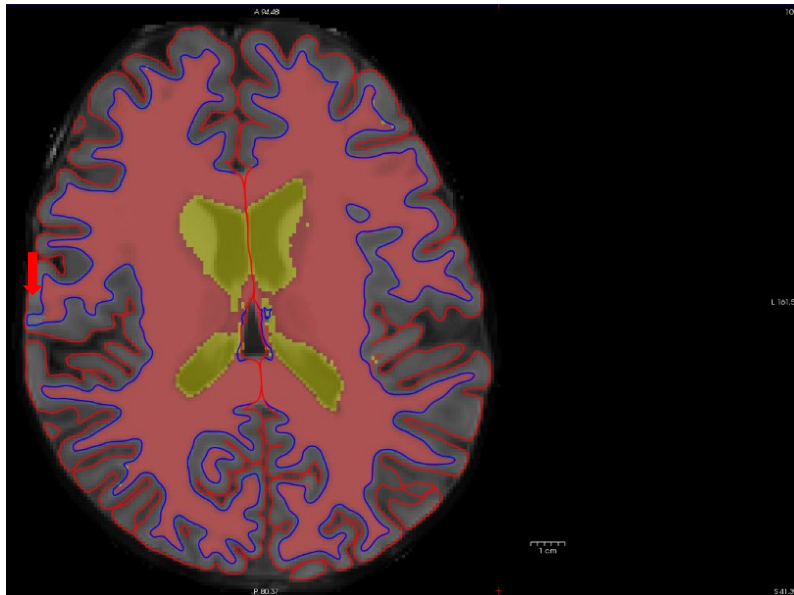


Figura 5 Imágenes estructurales del cerebro. El cuadrante superior izquierdo muestra la reconstrucción en tres dimensiones de la vista medial del hemisferio derecho de un cerebro. El cuadrante superior derecho muestra la imagen de un corte sagital con una corrección manual del error en la segmentación de la superficie pial (flecha roja), antes de correr el 2º recon-all. El cuadrante inferior izquierdo muestra la imagen del corte coronal con la corrección manual del error en la segmentación. El cuadrante inferior derecho muestra el corte transversal donde se muestra la corrección manual del error en la segmentación.

Otro error sistemático ocurre cuando no se delimita de manera adecuada la sustancia blanca (Figura 6), también debido a problemas con la segmentación, en este caso debido al poco contraste entre la sustancia blanca y gris, por lo que también es necesario realizar una edición manual, en la que se le indica al programa la segmentación adecuada en los *voxel*es mal segmentados.



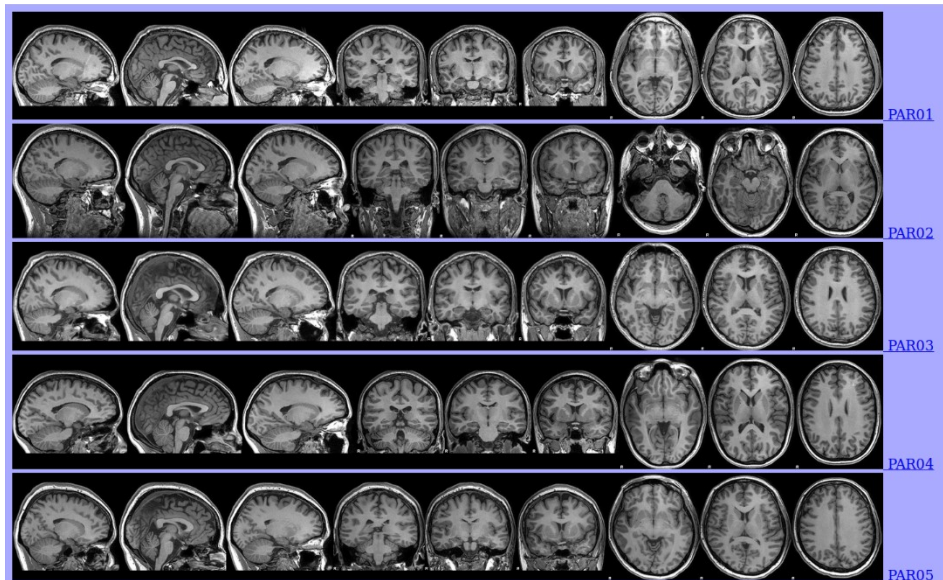
*Figura 6 Imagen de un corte transversal, donde se muestra un error en la segmentación de la sustancia blanca (flecha roja). La línea azul muestra la frontera entre la sustancia blanca y la sustancia gris. La línea roja muestra la frontera entre la sustancia gris y la superficie pial y los ventrículos laterales se muestran en amarillo.*

Finalizando las correcciones y revisando detenidamente las delimitaciones entre las superficies se ejecuta el último paso para la obtención del grosor cortical se calcula la correlación entre los datos de grosor cortical y las pruebas psicométricas.

FreeSurfer implementa mediante una técnica para asignar automáticamente una etiqueta neuroanatómica a cada ubicación en un modelo de superficie cortical basado en información probabilística estimada a partir de un conjunto de entrenamiento marcado manualmente, etiquetando todos los surcos y giros corticales, empleando el atlas cortical conocido como “*Destrieux*” (aparc.a2009s) (Fischl *et al.*, 2004).

En resumen, calculamos los coeficientes de correlación de Pearson (R) entre grosores entre sujetos y sus pruebas de Teoría de la mente. Dado el gran número de correlaciones que, se hizo una corrección estadística usando el método de razón de descubrimiento falsa (FDR, por sus siglas en inglés). Las interacciones en ninguna de estas regiones resultaron significativas tras obtener un nuevo umbral con FDR.

Posteriormente, para obtener los datos de morfometría, los datos se analizaron con FSL-VBM, un paquete de herramientas optimizada de análisis de morfometría basada en voxel (VBM) implementada en FSL 5.0 (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)) (Smith *et al.*, 2004). Lo primero que se realizó fue colocar todas las imágenes ponderadas a T1 en un directorio (Figura 7) y crear el modelo estadístico inter-sujeto.



*Figura 7 Directorio de imágenes T1, de cuatro participantes, en el que se muestran diversos cortes (sagital, coronal y trasversal) anatómicos.*

A continuación, se ejecutó la extracción de cerebro en las imágenes utilizando la herramienta Brain Extraction. Este es el paso del protocolo FSL-VBM donde es más probable que necesite hacer ajustes, por lo cual es recomendado revisar las imágenes para verificar que la extracción se haya realizado de manera adecuada (Figura 8).

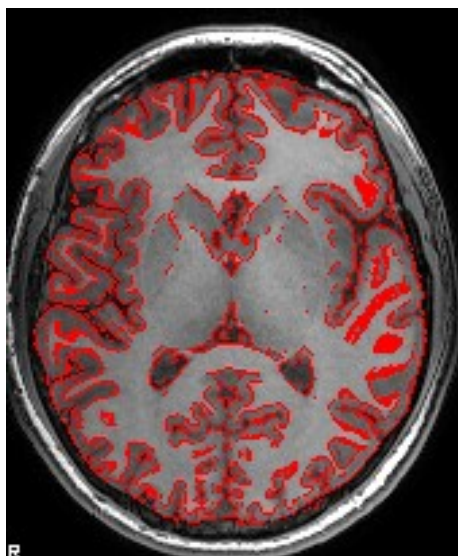


Figura 8 Resultado de la extracción de cerebro en un corte trasversal, donde se delimitan con rojo los voxels encefálicos.

A continuación, se realizó una segmentación del tipo de tejido utilizando la herramienta de segmentación automatizada. Las imágenes resultantes del volumen parcial de materia gris se alinearon con la plantilla de materia gris en el espacio estándar del Instituto de Neurología de Montreal, MNI152 (Montreal Neurological Institute, EPI Template). Las imágenes espacialmente normalizadas se promediaron para crear una plantilla específica de estudio, a la que se registraron las imágenes de sustancia gris nativa usando los algoritmos lineales y no lineales antes descritos.

Los datos de las imágenes fueron suavizadas usando un filtro Gaussiano (3 mm) y el umbral ( $t > 2.3$ ), con un criterio de umbrales significativos de  $Z > 2.3$ , con un nivel de significancia corregido por *cluster*  $p < 0.001$  con corrección para comparaciones múltiples, para mantener solo los grupos significativos y usarlos para enmascarar el mapa correspondiente. Se usaron modelos lineales generales con *voxel* para examinar la correlación entre los puntajes de las pruebas de ToM y los volúmenes locales de materia gris.

Los métodos de permutación no paramétricos (Randomise v2.1 en FSL) se utilizaron para la inferencia en mapas estadísticos. La distribución nula en cada *voxel* se construyó usando 10,000 permutaciones al azar de los datos (Ashburner & Friston, 2000; Mechelli *et al.*, 2005; Turel *et al.*, 2018).

Se calculó estadística descriptiva, medias y desviaciones estándar de cada una de las medidas de interés, se utilizó el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson, para



correlaciones entre variables cuantitativas y se realizó un análisis de regresión, así como también un análisis de varianza de dos vías con medidas repetidas usando la corrección de Greenhouse-Geisser.

## 10. Resultados

La muestra utilizada, tuvo una media de edad de 23.13 años, con una desviación estándar (D.E.) de 2.87, con 16.41 años de escolaridad (DE = 2.16). Todos los participantes respondieron la batería de pruebas conductuales y todos resultaron diestros evaluados con el inventario de lateralidad de Edimburgo, obteniendo una media de 90.15 (DE = 16.47), dentro de los rangos promedio de la escala de diestrés psicológico (Lista de síntomas-90, Symptom Checklist-90, SCL90), con una media de 0.65 (DE = 0.5)

Para poder describir la muestra en términos de su desempeño en la batería de pruebas psicométricas se calcularon las medias y desviaciones estándar de las puntuaciones para cada una de las pruebas aplicadas. La batería de pruebas se aplicó a los 24 participantes, dentro de la Escala de inteligencia para adultos de Wechsler, WAIS IV, (Wechsler, 2012), la media del índice de coeficiente verbal fue 110 (DE = 12.87), la del índice de razonamiento perceptual de 108 (DE = 10.52), con las cuales se puede obtener la del índice de capacidad general de 109.91 (DE = 11.76), la cual es un buen estimador del coeficiente intelectual. En la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BANFE (Flores, Ostrosky, & Lozano, 2014) del control inhibitorio 182.79 (DE = 4.5), de la memoria de trabajo 58.08 (DE = 4.94), de flexibilidad mental 64.58 (DE = 11.73), fluidez verbal 24.75 (DE = 6.52). La prueba de Leer la mente en los ojos, RMET (Baron-Cohen *et al.*, 2001) la media fue de 25.54 (DE = 3.83) (Figura 9). En la prueba de la historia corta (Figura 10), SST, (Dodell-Feder *et al.*, 2013) la inferencia espontánea 0.08 (DE = 0.28), comprensión 7.5 (DE = 1.84), razonamiento de estado mental 6.1 (DE = 2.07), total de la historia corta 13.7 (DE = 2.8). Dentro del Índice de Reactividad Interpersonal, IRI (Davis, 1980), la toma de perspectiva 18.70 (DE = 4.11), fantasía 15.62 (DE = 4.66), preocupación empática 19.04 (DE = 4.53) y malestar personal 11.62 (DE = 5.58).



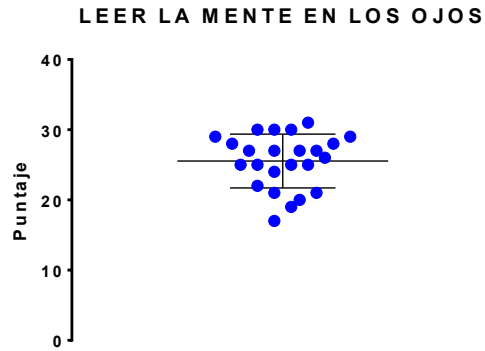


Figura 9 Gráfica de dispersión de los puntajes obtenidos por los participantes en la prueba de leer la mente en los ojos.

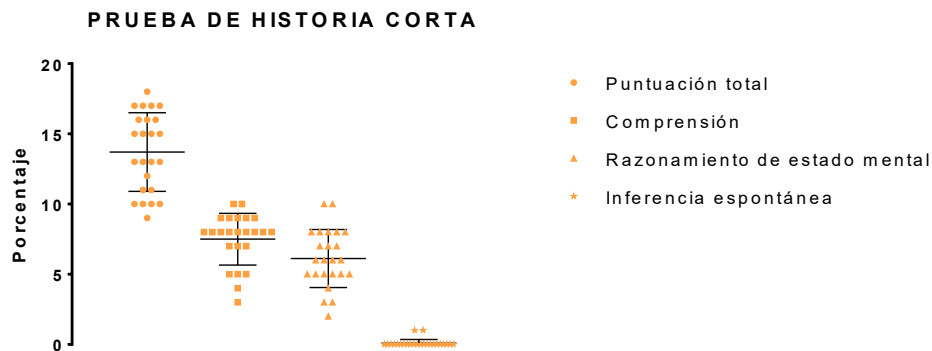


Figura 10 Gráfica de dispersión de los puntajes obtenidos por los participantes en la prueba de la historia corta.

En las pruebas de dominio específico se encontraron correlaciones significativas ( $p < 0.05$ ) en las puntuaciones de BANFE, el control inhibitorio con el razonamiento de estado mental de la SST ( $r = 0.413$ ,  $p = 0.045$ ) y con RMET ( $r = 0.453$ ,  $p = 0.026$ ), la memoria de trabajo con la fluidez verbal ( $r = 0.571$ ,  $p = 0.004$ ), la flexibilidad mental con la fluidez verbal ( $r = 0.539$ ,  $p = 0.007$ ), el índice de razonamiento perceptual, IRP ( $r = 0.548$ ,  $p = 0.006$ ), con el índice de comprensión general, ICG ( $r = 0.489$ ,  $p = 0.015$ ) y con la RMET ( $r = 0.515$ ,  $p = 0.01$ ), la fluidez verbal con el índice de comprensión verbal, ICV ( $r = 0.456$ ,  $p = 0.025$ ), con el IRP ( $r = 0.577$ ,  $p = 0.003$ ), con ICG ( $r = 0.584$ ,  $p = 0.003$ ). En las puntuaciones de WAIS el ICV con el IRP ( $r = 0.513$ ,  $p = 0.01$ ), con el ICG ( $r = 0.877$ ,  $p = < 0.0001$ ), el IRP con el ICG ( $r = 0.856$ ,  $p = < 0.001$ ), con la puntuación total del SST ( $r = 0.445$ ,  $p = 0.03$ ), con el RMET ( $r = 0.428$ ,  $p = 0.037$ ), mientras que el ICG solo con la puntuación total del SST ( $r = 0.458$ ,  $p = 0.025$ ). Dentro de las escalas del IRI la toma de perspectiva correlacionó con la preocupación empática ( $r = 0.437$ ,  $p = 0.033$ ), la escala de preocupación empática con el malestar personal ( $r = 0.473$ ,  $p = 0.020$ ) y el malestar personal con el RMET ( $r = -0.435$ ,  $p = 0.034$ ). Dentro de las pruebas de teoría

de la mente, en el SST el razonamiento de estado mental correlacionó con el puntaje total de la misma ( $r = 0.755$ ,  $p = <0.001$ ), mientras que RMET correlacionó con el puntaje total de SST ( $r = 0.428$ ,  $p = 0.037$ ) (Tabla 1).

Tabla 1 Correlaciones de Pearson entre las pruebas psicométricas que formaban parte de la batería que se aplicó a los participantes, el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) se muestra en negritas, la probabilidad estadística ( $p$ ) en texto simple, ( $p < 0.05$  azul claro;  $p < 0.001$  azul fuerte).

	Memoria de trabajo	Flexibilidad mental	Fluidez verbal	Índice comprensión verbal	Índice de razonamiento perceptual	Índice de comprensión general	Razonamiento de estado mental	Puntuación total SST	RMET	Toma de perspectiva	Fantasia	Preocupación empática	Malestar personal
Control inhibitorio	<b>-0.181</b> 0.397	<b>-0.054</b> 0.801	<b>-0.175</b> 0.413	<b>0.104</b> 0.63	<b>0.259</b> 0.222	<b>0.221</b> 0.299	<b>0.413</b> 0.045	<b>0.212</b> 0.32	<b>0.453</b> 0.026	<b>0.095</b> 0.658	<b>-0.020</b> 0.924	<b>0.326</b> 0.12	<b>-0.076</b> 0.725
Memoria de trabajo		<b>0.200</b> 0.349	<b>0.571</b> 0.004	<b>0.330</b> 0.115	<b>0.358</b> 0.085	<b>0.373</b> 0.072	<b>0.207</b> 0.332	<b>0.344</b> 0.1	<b>0.124</b> 0.565	<b>0.119</b> 0.58	<b>-0.085</b> 0.692	<b>-0.175</b> 0.414	<b>-0.197</b> 0.356
Flexibilidad mental			<b>0.539</b> 0.007	<b>0.352</b> 0.092	<b>0.548</b> 0.006	<b>0.489</b> 0.015	<b>0.170</b> 0.426	<b>0.297</b> 0.158	<b>0.515</b> 0.01	<b>0.054</b> 0.802	<b>-0.095</b> 0.658	<b>0.004</b> 0.987	<b>-0.314</b> 0.135
Fluidez verbal				<b>0.456</b> 0.025	<b>0.577</b> 0.003	<b>0.584</b> 0.003	<b>-0.056</b> 0.797	<b>0.214</b> 0.314	<b>0.166</b> 0.439	<b>0.200</b> 0.349	<b>-0.120</b> 0.575	<b>0.058</b> 0.789	<b>-0.275</b> 0.194
Índice comprensión verbal					<b>0.513</b> 0.01	<b>0.877</b> 0.0001	<b>0.282</b> 0.182	<b>0.401</b> 0.052	<b>0.293</b> 0.164	<b>-0.087</b> 0.686	<b>0.333</b> 0.112	<b>0.180</b> 0.399	<b>0.039</b> 0.855
Índice de razonamiento perceptual						<b>0.856</b> 0.0001	<b>0.381</b> 0.066	<b>0.445</b> 0.03	<b>0.428</b> 0.037	<b>0.220</b> 0.302	<b>-0.017</b> 0.938	<b>0.192</b> 0.368	<b>-0.045</b> 0.834
Índice de comprensión general							<b>0.363</b> 0.082	<b>0.458</b> 0.025	<b>0.402</b> 0.051	<b>0.079</b> 0.712	<b>0.200</b> 0.349	<b>0.218</b> 0.305	<b>0.009</b> 0.968
Razonamiento de estado mental								<b>0.755</b> 0.0001	<b>0.303</b> 0.15	<b>-0.093</b> 0.667	<b>0.190</b> 0.374	<b>0.041</b> 0.849	<b>0.215</b> 0.314
Puntuación total SST									<b>0.428</b> 0.037	<b>0.011</b> 0.959	<b>0.194</b> 0.363	<b>0.097</b> 0.653	<b>0.201</b> 0.347
RMET										<b>-0.070</b> 0.747	<b>-0.168</b> 0.432	<b>0.011</b> 0.959	<b>-0.435</b> 0.034
Toma de perspectiva											<b>0.019</b> 0.93	<b>0.437</b> 0.033	<b>0.162</b> 0.451
Fantasia												<b>0.385</b> 0.063	<b>0.367</b> 0.078
Preocupación empática													<b>0.473</b> 0.02

Después de obtener los datos de grosor cortical, se realizó estadística descriptiva y se calcularon correlaciones con los valores de las pruebas de teoría de la mente, seleccionando para profundizar, aquellas áreas en las que hubo una correlación significativa con teoría de la mente.

En términos generales, en el promedio de los grosores corticales no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres, ni en el hemisferio izquierdo, ni el derecho (Tabla 2), se muestran las medias del grosor cortical de las áreas que correlacionaron con teoría de la mente en el hemisferio izquierdo (Tabla 3), así como las del hemisferio derecho (Tabla 4).

Tabla 2 Estadística descriptiva del grosor cortical por sexo y por hemisferio (medias y desviaciones estándar (de)).

	Hemisferio derecho		Hemisferio izquierdo	
	Media	de	Media	de
<b>Mujeres</b>	<b>2.744</b>	<b>0.489</b>	<b>2.730</b>	<b>0.474</b>
<b>Hombres</b>	<b>2.690</b>	<b>0.488</b>	<b>2.666</b>	<b>0.481</b>
<b>Total</b>	<b>2.717</b>	<b>0.486</b>	<b>2.698</b>	<b>0.475</b>

Tabla 3 Medias y desviación estándar (de) del grosor cortical en el hemisferio izquierdo, para las regiones que correlacionaron significativamente con los puntajes en las tareas de ToM por sexo.

Área HI	hombres		mujeres	
	Media	de	Media	de
Giro y surco cingulado anterior	<b>3.198</b>	<b>0.145</b>	<b>3.280</b>	<b>0.159</b>
Giro recto	<b>2.785</b>	<b>0.163</b>	<b>2.891</b>	<b>0.179</b>
Surco colateral transverso posterior	<b>2.184</b>	<b>0.423</b>	<b>2.187</b>	<b>0.183</b>
Surco suborbital	<b>2.767</b>	<b>0.452</b>	<b>3.029</b>	<b>0.323</b>
Surco temporal transverso	<b>2.330</b>	<b>0.242</b>	<b>2.684</b>	<b>0.433</b>

Tabla 4 Medias y desviación estándar (de) del grosor cortical en el hemisferio derecho, para las regiones que correlacionaron significativamente con los puntajes en las tareas de ToM por sexo.

Área HD	hombres		mujeres	
	Media	de	Media	de
Giro frontal inferior parte orbital	<b>2.908</b>	<b>0.204</b>	<b>3.078</b>	<b>0.336</b>
Giro occipital temporal lateral	<b>3.254</b>	<b>0.157</b>	<b>3.200</b>	<b>0.185</b>
Giro temporal inferior	<b>3.128</b>	<b>0.334</b>	<b>3.207</b>	<b>0.237</b>
Polo temporal	<b>3.457</b>	<b>0.398</b>	<b>3.374</b>	<b>0.367</b>
Surco pericalloso	<b>2.472</b>	<b>0.263</b>	<b>2.687</b>	<b>0.295</b>
Surco precentral	<b>2.363</b>	<b>0.193</b>	<b>2.481</b>	<b>0.215</b>

Sin embargo en el hemisferio izquierdo, al evaluar las áreas que correlacionaron con las pruebas de teoría de la mente, se encontró una diferencia significativa entre hombres y mujeres [ $F(1, 22) = 7.148; p < 0.014$ ] y un efecto de las áreas corticales [ $F(3.225, 70.95) = 47.492; p < 0.0001$ ] (Figura 11). En el hemisferio derecho, no se encontró una diferencia significativa entre sexo, pero si entre áreas corticales [ $F(3.239, 71.259) = 51.866; p < 0.0001$ ].

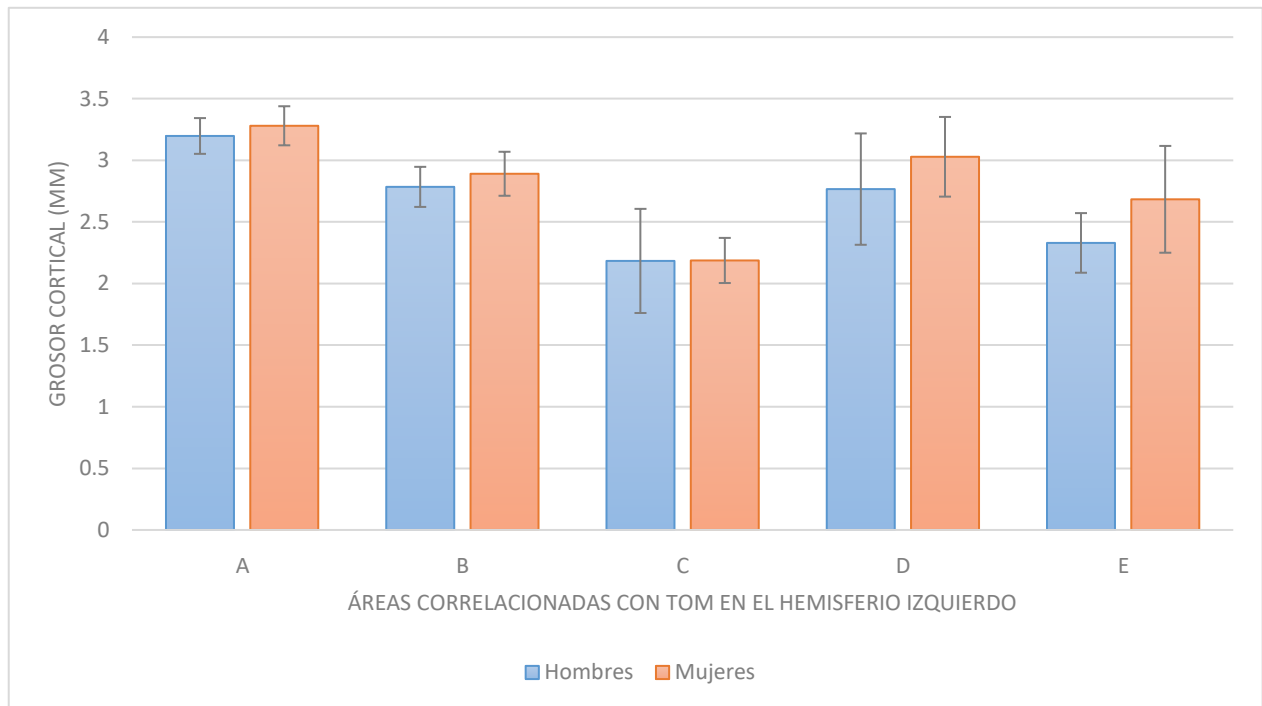


Figura 11 Grosor cortical en diversas áreas corticales, por sexo. Se muestran las medias y desviaciones estándar. (A) Giro y surco cingulado anterior, (B) Giro recto, (C) Surco colateral transverso posterior, (D) Surco suborbital, (E) Surco temporal transverso

También se evaluó el papel del desempeño en las pruebas de teoría de la mente, para esto se clasificó a los participantes en 3 grupos: En alto rendimiento se clasificaron aquellos que se encontraron por encima de la media en ambas pruebas de teoría de la mente (RMET y SST). En medio rendimiento se clasificó a los participantes que estuvieron sobre la media solo en alguna de las pruebas de teoría de la mente. En bajo rendimiento se clasificaron aquellos participantes que en ambas pruebas de teoría de la mente se encontraron por debajo de la media. El análisis de varianza realizado no demostró ninguna interacción entre el desempeño y áreas corticales, tampoco un efecto

del desempeño, pero se replicó en este análisis la diferencia entre áreas corticales previamente descrita, este resultado fue cierto tanto para el hemisferio derecho [F (3.276, 68.791) = 50.132;  $p < 0.0001$ ], como para el hemisferio izquierdo [F (3.249, 68.222) = 43.754;  $p < 0.0001$ ].

Se realizaron regresiones para saber si la edad podía explicar la varianza en el grosor cortical de las áreas corticales que correlacionaron significativamente con los resultados de teoría de la mente, así como con las medias de cada hemisferio, la suma total del grosor cortical.

La edad explicó un poco menos del 20% de la varianza del grosor cortical del giro y surco cingulado anterior izquierdo [F (1, 22) = 6.673,  $p < 0.05$   $R^2$  ajustada = 0.198] y del giro temporal inferior derecho [F (1, 22) = 5.898,  $p < 0.05$   $R^2$  ajustada = 0.176], siendo esta relación negativa es decir que a mayor edad se encontró menor grosor cortical como se muestra en la Figura 12.

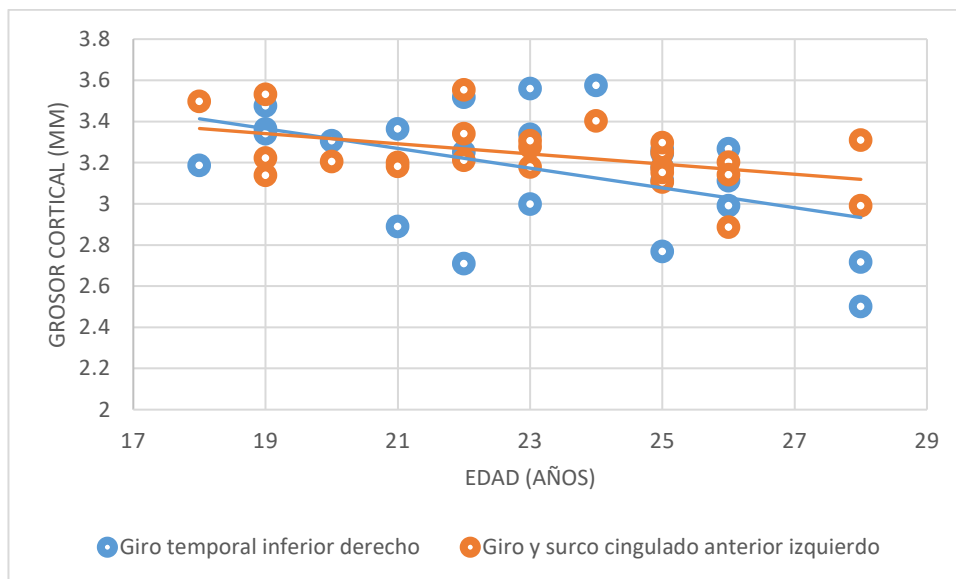


Figura 12 Regresión lineal, entre edad y grosor cortical. Giro temporal inferior derecho ( $R^2 = 0.232$ ) ( $y = -0.048x + 4.276$ ) Giro y surco cingulado anterior izquierdo ( $R^2 = 0.211$ ) ( $y = -0.0247x + 3.809$ ).

Como se hizo mención anteriormente, se realizaron pruebas de correlación entre los valores de las pruebas de teoría de la mente y el grosor cortical, de cada hemisferio, encontrando los siguientes resultados. En el hemisferio izquierdo se encontró correlación entre el grosor cortical del surco colateral trasverso posterior y el razonamiento de estado

mental de SST, con el puntaje total de la misma prueba correlacionó el grosor cortical del surco temporal transverso, el giro y surco cingulado anterior (negativa), el giro recto y el surco suborbital, sin encontrar ninguna correlación para RMET (Tabla 5) y se muestran dentro del mismo atlas “Destrieux”, aparca.a2009s (Figura 13).

Para el hemisferio derecho, se encontraron correlaciones entre RMET y el grosor cortical del surco pericalloso, así como del giro temporal inferior y polo temporal, estas últimas dos de manera negativa. Con el puntaje total de SST se encontraron correlaciones con el grosor cortical del surco precentral, giro frontal inferior parte orbital y negativamente con el giro occipital temporal lateral, sin encontrar correlaciones entre el grosor cortical y el razonamiento de estado mental de la misma prueba (Tabla 6) y se muestran dentro del mismo atlas “Destrieux”, aparca.a2009s (Figura 14).

Tabla 5 Correlaciones de grosor cortical en el hemisferio izquierdo, sin corrección.

Área	RMET		SST			
			Razonamiento Estado Mental		Puntaje Total	
	r (N = 24)	P	r	P	r	P
Surco colateral transverso posterior			<b>0.4312</b>	<b>0.0353</b>		
Surco temporal transverso					<b>0.4978</b>	<b>0.0133</b>
Giro y surco cingulado anterior					<b>-0.4680</b>	<b>0.0210</b>
Giro recto					<b>0.4234</b>	<b>0.0392</b>
Surco suborbital					<b>0.4212</b>	<b>0.0403</b>

Tabla 6 Correlaciones de grosor cortical en el hemisferio derecho, sin corrección.

Área	RMET		SST			
			Razonamiento Estado Mental		Puntaje Total	
	r (N = 24)	P	r	P	r	P
Giro temporal inferior	<b>-0.4952</b>	<b>0.0138</b>				
Surco pericalloso	<b>0.4445</b>	<b>0.0295</b>				
Polo temporal	<b>-0.4319</b>	<b>0.0350</b>				
Surco precentral					<b>0.5334</b>	<b>0.0072</b>
Giro frontal inferior parte orbital					<b>0.4514</b>	<b>0.0267</b>
Giro occipital temporal lateral					<b>-0.4393</b>	<b>0.0316</b>

A



B



Figura 13. Imágenes tridimensionales del hemisferio izquierdo del cerebro en el que se muestran las áreas que correlacionaron con los puntajes en la prueba de la historia corta (véase Tabla 5). A. Vista lateral donde se muestran el giro y surco cingulado anterior (en color rosa) y el surco temporal transverso (en color azul). B. vista medial donde se observan el surco colateral trasverso posterior (en color verde oscuro), giro recto y surco suborbital (en color azul).



B



Figura 14. Imágenes tridimensionales del hemisferio derecho del cerebro, en el que se muestran las áreas que correlacionaron con alguna de las dos pruebas de teoría de la mente (véase Tabla 6). A. Vista lateral donde se muestran el giro temporal inferior (en color verde), polo temporal (en color amarillo), surco precentral (en color azul) y el giro frontal inferior parte orbital (en color rojo). B. Vista medial donde se muestran el surco pericalloso (en color amarillo) y el giro occipital temporal lateral (en color azul oscuro).

Después de realizar los pasos para obtener el VBM, se obtuvieron los *clusters* (por el plural en inglés de la palabra *cluster*, que significa cúmulo o conjunto de *voxels*) que se correlacionaban con cada una de las pruebas de ToM que se aplicaron, (RMET y SST), para RMET se obtuvieron un total de 27 *clusters* y se determinó un punto de

corte de 50 *voxels*, el cual solo fue superado por tres *clusters*, según el atlas *Harvard-Oxford cortical and structural atlas*, con máximas, según las coordenadas MNI:

1. X -46 mm, Y -34 mm, Z 18 mm, ubicado en los límites entre 66% corteza parietal opercular, 18% Planum Temporale, 2% corteza central opercular, 2% giro supramarginal, 1% giro temporal superior, división posterior (Figura 15).
2. X 36 mm, Y 0 mm, Z 28 mm, que corresponde al 6% giro precentral, 1% giro frontal inferior, pars opercularis, 1% giro frontal medio (Figura 16).
3. X 46 mm, Y 0 mm, Z 46 mm, en 53% giro precentral, 5% giro frontal medio (Figura 17).

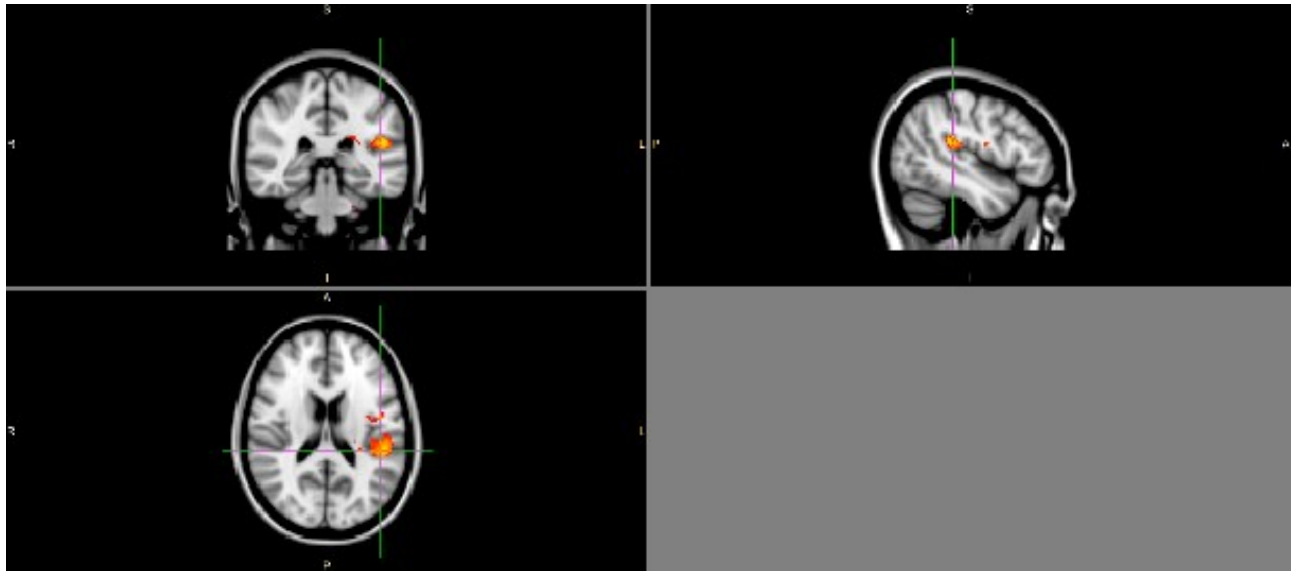


Figura 15 Se muestra la ubicación del cluster localizado en la corteza parietal izquierda en el límite con la corteza temporal ( $x = -46$  mm,  $y = -34$  mm,  $z = 18$  mm) en una imagen de un corte coronal (cuadrante superior izquierdo), corte sagital (cuadrante superior derecho) y transversal (cuadrante inferior izquierdo).



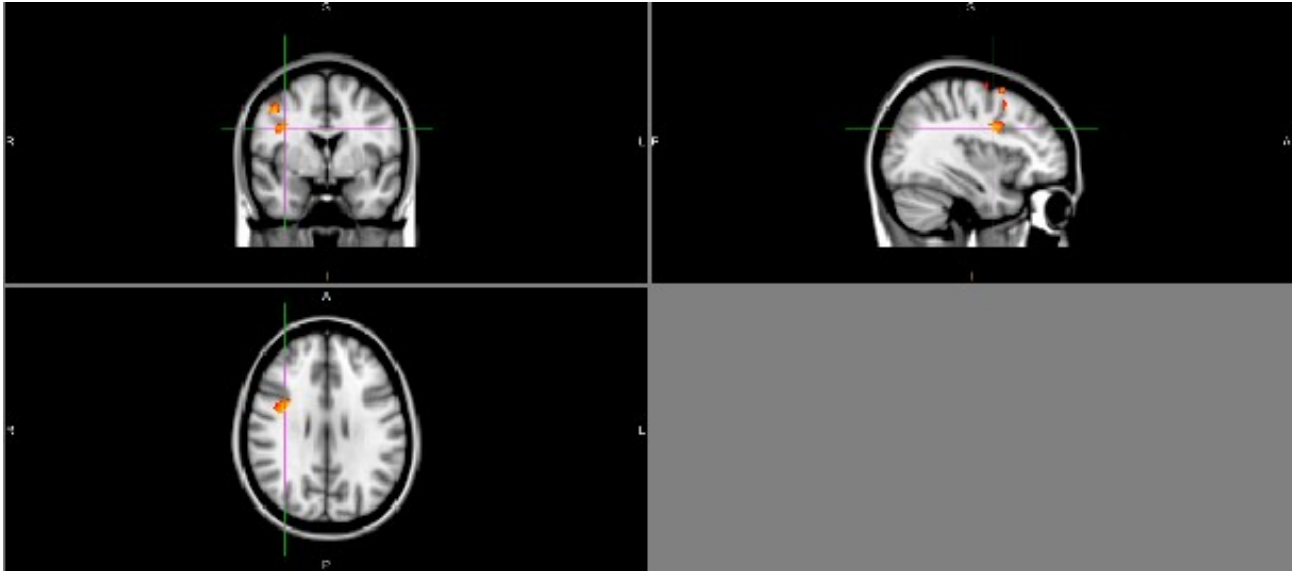


Figura 16 Se muestra la ubicación del cluster localizado en la corteza del giro precentral y el giro frontal inferior derechos ( $x = 36 \text{ mm}$ ,  $y = 0 \text{ mm}$ ,  $z = 28 \text{ mm}$ ) en una imagen de un corte coronal (cuadrante superior izquierdo), corte sagital (cuadrante superior derecho) y transversal (cuadrante inferior izquierdo).

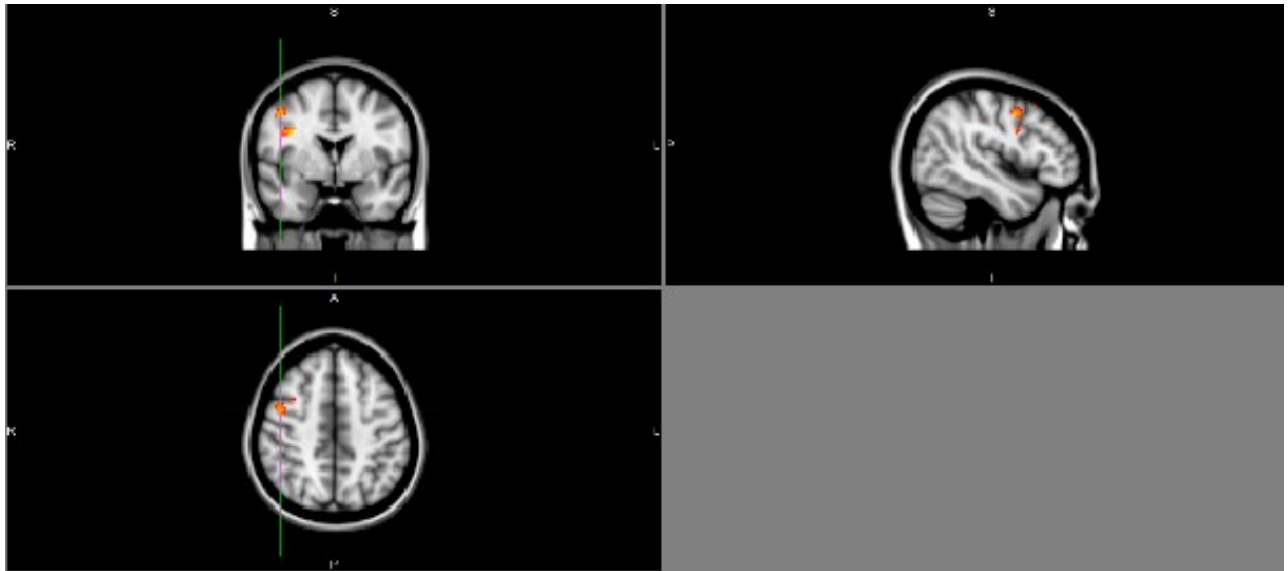


Figura 17 Se muestra la ubicación del cluster localizado en la corteza del giro precentral y el giro frontal medio derechos ( $x = 46 \text{ mm}$ ,  $y = 0 \text{ mm}$ ,  $z = 46 \text{ mm}$ ) en una imagen de un corte coronal (cuadrante superior izquierdo), corte sagital (cuadrante superior derecho) y transversal (cuadrante inferior izquierdo).

Para SST, puntaje total se tenían un total de 20 *clusters* sin embargo solo dos de ellos superaron el umbral definido de 50 *voxels*.

1. X -52 mm, Y 6 mm, Z 0 mm, que está en 31% en la corteza opercular central, 24% giro precentral, 7% corteza opercular frontal, 7% polo temporal, 7% giro frontal inferior, pars opercularis, 2% Planum Polare (giro temporal superior) (Figura 19).
2. X -24 mm, Y 54 mm, Z 28 mm, perteneciente en un 84% al polo frontal (Figura 19).

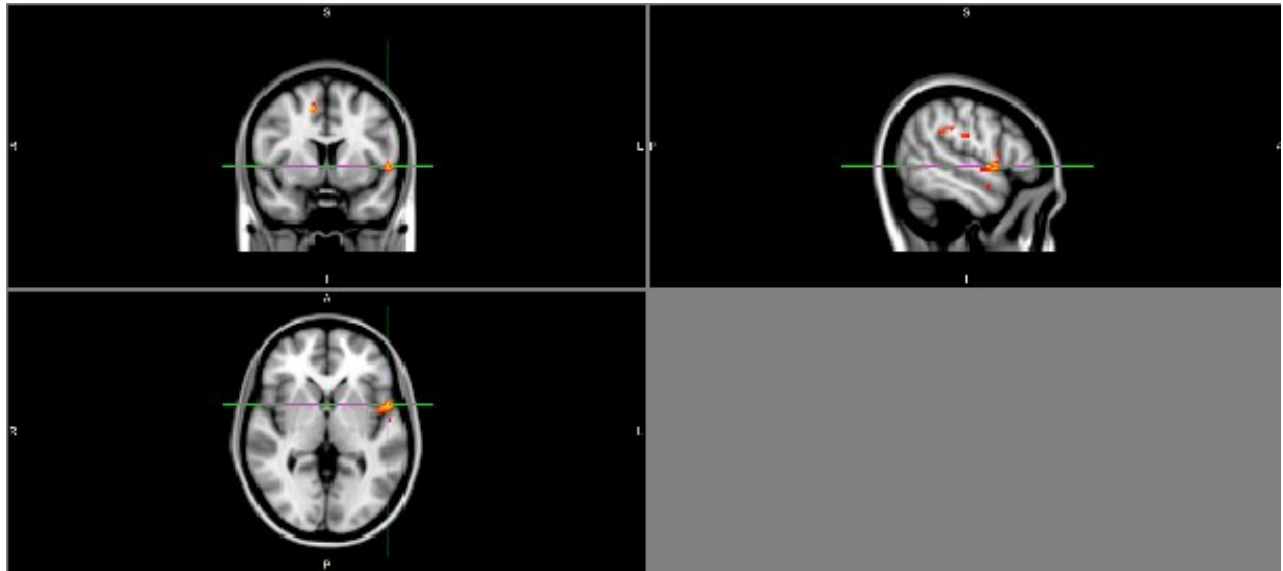


Figura 18 Se muestra la ubicación del cluster localizado en la corteza parietal izquierda en el límite del giro precentral, ( $x = -52 \text{ mm}$ ,  $y = 6 \text{ mm}$ ,  $z = 0 \text{ mm}$ ) en una imagen de un corte coronal (cuadrante superior izquierdo), corte sagital (cuadrante superior derecho y transversal (cuadrante inferior izquierdo)).

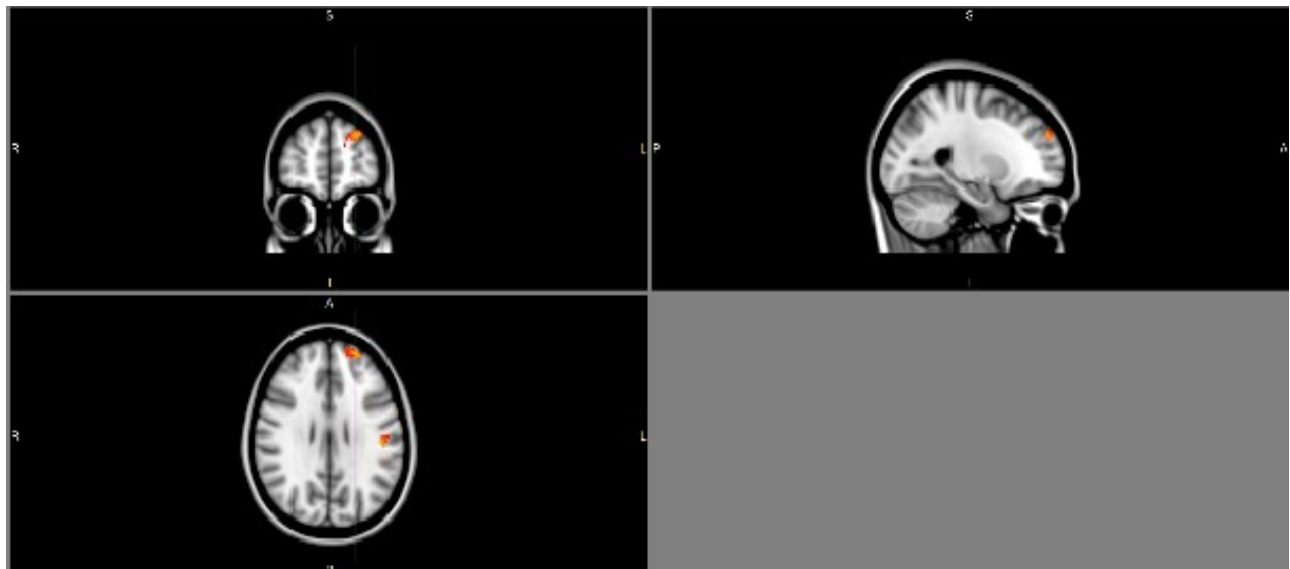


Figura 19 Se muestra la ubicación del cluster localizado en la corteza del polo frontal izquierdo, ( $x = -24 \text{ mm}$ ,  $y = 54 \text{ mm}$ ,  $z = 28 \text{ mm}$ ) en una imagen de un corte coronal (cuadrante superior izquierdo), corte sagital (cuadrante superior derecho y transversal (cuadrante inferior izquierdo)).

Además se realizaron comparaciones entre géneros para la morfometría basada en voxel, sin encontrar ninguna diferencia, tampoco se encontraron diferencias al realizar el análisis comparando entre alto y bajo rendimiento.

## 11. Discusión

Desde los inicios del estudio en el campo de teoría de la mente se han desarrollado múltiples tareas para evaluar dicha capacidad, sin embargo no existe una prueba que sea considerada como referente único, pues la gran mayoría de las pruebas que hasta ahora se han descrito evalúan un aspecto particular de esta función que se considera multidimensional. En el presente estudio se utilizaron dos pruebas que evalúan diferentes componentes, la prueba de leer la mente en los ojos (Baron-Cohen, 2001) que evalúa el componente emocional y la historia corta (Dodell-Feder *et al.*, 2013) que evalúa el componente cognitivo. Estas pruebas mostraron una correlación significativa entre ellas, indicando que a pesar de evaluar constructos diferentes, ambas pruebas coinciden en la identificación del estado mental (Tabla 1). Además, no se detectaron efectos de techo y ambas se correlacionaron con la capacidad verbal, la capacidad cognitiva general y la empatía, de manera similar a lo que se encontró en una muestra de adultos de habla inglesa (Dodell-Feder *et al.*, 2013). Esto nos indica que ambas son pruebas útiles para evaluar la teoría de la mente en jóvenes mexicanos, neurológicamente intactos.

Al comparar los resultados obtenidos en nuestra población en la prueba RMET (media = 25.54, DE = 3.83) con otras poblaciones por ejemplo en Francia en población francófona (media = 24.8, DE = 3.8), de habla inglesa (media = 25.6, DE = 5.4) (Prevost *et al.*, 2014); en Estados Unidos, con población de habla inglesa (media = 27.20, DE = 3.82) (Olderbak *et al.*, 2015); en España con hispanoparlantes (media = 27.18, DE = 3.59) (Fernández-Abascal *et al.*, 2013); en iraníes, versión persa (media = 22.76, DE = 3.41) (Khorashad *et al.*, 2015); en italianos, versión italiana (media = 25.1, DE = 3.7) (Prete *et al.*, 2017); en Argentina con hablantes nativos de español (media = 23.36, DE = 4.87) (Roman *et al.*, 2012); en Hungría, versión húngara (media = 27.8, DE = 5.0) (Kelemen *et al.*, 2004) encontramos que nuestros resultados son similares a los obtenidos en estos otros estudios con diversas poblaciones y lenguajes, pues la media de los estudios revisados es de 25.48, lo cual reitera que esta prueba es una herramienta confiable para evaluar la teoría de la mente en una población mexicana.

Una diferencia considerable entre nuestro estudio y el estudio previo que utilizó SST (Dodell-Feder *et al.*, 2013) fue el hecho de que solo dos participantes (8%) respondieron correctamente el ítem de inferencia espontánea, a comparación del 50%

en el estudio anterior, esto puede deberse a diferencias culturales, o a cuestiones de traducción en la historia escrita por Ernest Miller Hemingway o a las preguntas realizadas tras la lectura de la misma. Sin embargo, en términos de la puntuación sobre razonamiento de estado mental y de preguntas de comprensión, nuestra muestra tuvo un promedio comparable aunque menor al del estudio anterior.

Después de hacer las correlaciones entre grosor cortical y los puntajes en las pruebas de teoría de la mente y tras realizar correcciones por comparaciones múltiples (Martínez Camblor, 2012) con false discovery rate (FDR) no se conservó ninguna correlación significativa. Es importante hacer notar que esta es la primera vez que se busca esta correlación entre grosor cortical y la SST. Para la RMET, estos resultados concuerdan con los encontrados por Rice y Redcay (2014), quienes en una población de 38 sujetos, no encontraron correlaciones entre grosor cortical y RMET, solo encontraron correlaciones significativas con una prueba de teoría de la mente espontánea y el grosor cortical de la corteza medial prefrontal y el giro inferior derecho y la correlación con la unión temporoparietal derecha fue marginalmente significativa. Rice y Redcay (2014) además de corregir por edad y el volumen total de la sustancia gris, no compararon todo el cerebro, sino que trabajaron con 6 regiones de interés (ROI) vinculadas funcionalmente a varias facetas de la teoría de la mente: unión temporoparietal bilateral, por su papel en la representación de creencias, corteza medial prefrontal, por su participación en la percepción de la persona y la atribución del estado mental, surco temporal superior posterior bilateral, debido a su papel en el procesamiento de objetivos e intenciones, y el giro frontal inferior derecho, debido a su participación en el procesamiento emocional y la pragmática y área visual primaria como una región de control. En el presente estudio se comparó el desempeño de la prueba con todo el cerebro y los resultados concuerdan en no encontrar una correlación con RMET, aunque las ROIs que utilizaron en ese estudio, no concuerdan con las regiones que se encontraron correlacionadas sin corrección, en el presente estudio.

Para los resultados obtenidos con VBM, Sato *et al.* (2016) encontraron una correlación positiva entre los volúmenes de la corteza prefrontal dorsomedial, el lóbulo parietal inferior (unión temporoparietal), y el precúneo del hemisferio izquierdo con el desempeño en RMET, mientras que en el presente estudio encontramos correlaciones

con áreas un tanto más difusas, si bien las áreas encontradas en ambos estudios, pueden ser cercanas, quizás la diferencia en el tamaño de la muestra, afecte a la claridad con la que se definen estos límites, pues mientras en el presente estudio se empleó una muestra de 24 participantes (12 mujeres) Sato *et al.* (2016) contó con 51 voluntarios (26 mujeres). Al realizar el punto de corte de 50 voxels, para considerar un clúster se dejaron de lado diversos *clusters* que podrían traer consigo resultados interesantes, por ejemplo, uno con sus máximas en  $X = 74$  mm,  $Y = 46$  mm,  $Z = 32$  mm, ubicado con un 50% de confiabilidad en el giro temporal medio.

La estimación del grosor cortical realizada in vivo, por imágenes de resonancia magnética es una técnica importante, se considera como una métrica de distancia entre dos puntos ubicados en la sustancia blanca y la sustancia gris. Su medición es una tarea desafiante, debido a las capas anatómicas altamente plegadas, actualmente, existen dos paradigmas computacionales diferentes, con métodos generalmente clasificados como de superficie o basados en *voxel*, cuál es el mejor método para realizar la medición de esta métrica es aún un tema de debate (Clarkson *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2015).

Ambos métodos requieren una segmentación inicial para separar la sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo. La estimación de grosor cortical con Freesurfer, es considerada como de superficie, pues utiliza una malla triangulada o teselación, basada en el límite de la sustancia blanca que luego se deforma para encontrar el límite opuesto. Esto brinda una precisión de sub-*voxel* (Fischl y Dale, 2000). Con la corteza cerrada en el tronco cerebral, la superficie resultante es topológicamente equivalente a una esfera, lo cual reduce la capacidad del modelo para seguir áreas de alta curvatura, como los tallos de giros extremadamente delgados, lo que puede producir sesgos y errores en las mediciones de espesor, por lo tanto, la precisión del grosor cortical está determinada por los límites del tejido cerebral, pero se verá afectada por la resolución de *voxel*, el escáner y el tipo de estación de trabajo (Han *et al.*, 2006; Scott *et al.*, 2009; Gronenschild *et al.*, 2012). En contraste, los métodos basados en *voxel* (Hutton *et al.*, 2008; Acosta *et al.*, 2009; Scott *et al.*, 2009) trabajan directamente sobre el *voxel* y son computacionalmente muy eficientes. Sin embargo, se considera que son menos precisos debido a la resolución limitada del *voxel*, las relaciones de señal a ruido y la mala segmentación y

significativamente afectados por los efectos de volumen parcial en los límites de estructuras enrevesadas como los surcos profundos (Li *et al.*, 2015).

Una ventaja potencial para los métodos basados en *voxel*, es que los tiempos de ejecución pueden ser significativamente menores que los métodos basados en la superficie. En consecuencia, debido a los diferentes modelos en regiones altamente curvas, los valores de grosor cortical variarán incluso en las mismas regiones del cerebro dependiendo del método utilizado. Sin embargo para estudios grupales donde se busca producir mapas de cambios estadísticamente significativos en el grosor cortical para la comparación visual, tanto los métodos basados en *voxel* como en la superficie producen resultados comparables y métricas de reproducibilidad similares (Clarkson *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2015).

La elección del atlas produce un efecto significativo en los resultados del grosor cortical, lo que sugiere que la comparación del grosor cortical en diferentes artículos debe realizarse con cautela (Clarkson *et al.*, 2011). Por consiguiente es difícil comparar los resultados con los de Sato (2016) pues el autor no refleja que atlas utilizó, además se desconoce si sus resultados fueron como los demostrados en el presente trabajo, con márgenes difusos.

Algo que se debe considerar es que al utilizar VBM los *cluster* de gran tamaño suelen ocurrir en regiones muy uniformes, mientras que en regiones muy rugosas se obtendrán *clusters* más pequeños, por lo tanto, la distribución de los tamaños de *cluster* estará considerablemente sesgada hacia *clusters* más extremos, lo que generará más *clusters* positivos falsos en las regiones lisas. Además, los *clusters* verdaderos positivos en regiones desiguales podrían pasarse por alto porque sus tamaños no son lo suficientemente grandes como para superar el tamaño crítico para toda la región (Mechelli *et al.*, 2005).

Los resultados tanto de grosor cortical como de VBM, son susceptibles a la deshidratación, pues esta es capaz de afectar la estructura y volumen del cerebro (Streitbürger *et al.*, 2012; Kempton *et al.*, 2009), lo que puede implicar una confusión en los estudios volumétricos y morfométricos del cerebro normal o enfermo. Algo más a considerar es el movimiento durante la adquisición de imágenes de resonancia magnética, si bien ambas técnicas tienen un paso para corregirlo, el movimiento del

participante, durante la adquisición de imágenes introduce artefactos y las estimaciones tanto de volumen, como de grosor cortical están sesgadas por el movimiento de la cabeza con una pérdida de aproximadamente 0.7% (Reuter *et al.*, 2015).

Las mediciones de grosor cortical también pueden verse afectadas por factores técnicos, relacionados con el escáner, como el fabricante, teslaje y secuencia de pulsos, así como también los parámetros de adquisición de imágenes pueden influir en los resultados de VBM (Han *et al.*, 2006; Streitbürger *et al.*, 2014).

Se han reportado también efectos considerables de la versión del programa FreeSurfer utilizada para hacer los análisis, diferencias más pequeñas entre estaciones de trabajo y sistema operativo (Macintosh y Hewlett-Packard y entre OSX 10.5 y OSX 10.6), las diferencias observadas son similares en magnitud a los tamaños del efecto informados en evaluaciones de precisión y estudios neurodegenerativos (Gronenschild *et al.*, 2012).

## 12. Conclusión

El presente trabajo puede servir como demostración, de que tanto RMET, que provoca el reconocimiento de las emociones en imágenes, como SST, que se basa en la narrativa naturalista para probar la interpretación de estados mentales, son herramientas psicométricas confiables y no muestran efectos de techo en jóvenes mexicanos, neurológicamente sanos y son útiles para la investigación en Teoría de la mente.

Independientemente de los resultados es importante considerar que a pesar de que el grosor cortical y la morfometría basada en *voxel*, ambas técnicas son adecuadas para conocer a detalle la estructura anatómica del cerebro, presentan deficiencias que deben ser tomadas en cuenta, sobre todo el momento de reproducir un estudio (Clarkson *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2015), pero, son técnicas válidas para estimar el grosor cortical.

En este trabajo encontramos resultados que indicarían que los grosores corticales de áreas como el surco temporal transverso, el giro y surco cingulado anterior izquierdos y el surco pericalloso, el giro temporal inferior y polo temporal derechos están relacionados con la teoría de la mente. Así como las densidades de corteza parietal opercular, el giro precentral, corteza opercular central y el polo frontal, medidos con VBM.

En trabajos posteriores, pensando en que la corrección por múltiples comparaciones, se propondría aumentar el tamaño de la muestra, pues con el número de sujetos que se realizó este trabajo, solo se puede apreciar una tendencia de algunas correlaciones entre las pruebas de ToM y el grosor cortical, sin embargo no podemos afirmar o negar que se mantendrán significativas, pues el test pierde potencia, debido al gran número de comparaciones y a la muestra reducida, quizá podríamos obtener un resultado positivo utilizando métodos de regresiones multivariantes. De la misma manera ampliando la muestra esperaríamos que las áreas correlacionadas con VBM tuvieran límites más claros, para poder concluir que la teoría de la mente es explicada por variaciones en el grosor cortical o en la morfometría basada en *voxel*.



### 13. Referencias bibliográficas

- Aertsen, A. M., Gerstein, G. L., Habib, M. K., & Palm, G. (1989). Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *Journal of neurophysiology*, 61(5), 900-917.
- Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Architectonic mapping of the human brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6), 1086-1107.
- Amaral, L. A. N., Scala, A., Barthelemy, M., & Stanley, H. E. (2000). Classes of small-world networks. *Proceedings of the national academy of sciences*, 97(21), 11149-11152.
- Armony, J. L., Trejo-Martínez, D., & Hernández, D. (2012). Resonancia magnética funcional (RMf): Principios y aplicaciones en neuropsicología y neurociencias cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, 4(2).
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11(6), 805-821.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14(6), 1238-1243.
- Baker, C. L., Jara-Ettinger, J., Saxe, R., & Tenenbaum, J. B. (2017). Rational quantitative attribution of beliefs, desires and percepts in human mentalizing. *Nature Human Behaviour*, 1, 0064.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry*, 42(2), 241-251.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37-46.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2008). *Neurociencia: la exploración del cerebro*. Wolters Kluwer Health. España: Lippincott Williams & Wilkins.
- Bloom, P., & German, T. P. (2000). Two reasons to abandon the false belief task as a test of theory of mind. *Cognition*, 77(1), B25-B31.

- Bohland, J. W., Wu, C., Barbas, H., Bokil, H., Bota, M., Breiter, H. C., & Haber, S. N. (2009). A proposal for a coordinated effort for the determination of brainwide neuroanatomical connectivity in model organisms at a mesoscopic scale. *PLoS computational biology*, 5(3), e1000334.
- Bookstein, F. L. (2001). "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*, 14(6), 1454-1462.
- Cajal, SR (1909) *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Maloine, Paris.
- Call, J., & Tomasello, M. (2008). Does the chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. *Trends in cognitive sciences*, 12(5), 187-192.
- Carrington, S. J., & Bailey, A. J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human brain mapping*, 30(8), 2313-2335.
- Chen, Z. J., He, Y., Rosa-Neto, P., Germann, J., & Evans, A. C. (2008). Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cerebral cortex*, 18(10), 2374-2381.
- Clarkson, M. J., Cardoso, M. J., Ridgway, G. R., Modat, M., Leung, K. K., Rohrer, J. D. & Ourselin, S. (2011). A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *Neuroimage*, 57(3), 856-865.
- Creutzfeldt, O. D. (1977). Generality of the functional structure of the neocortex. *Naturwissenschaften*, 64(10), 507-517
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194.
- De la Iglesia-Vaya, M., Molina-Mateo, J., Escarti-Fabra, M. J., Marti-Bonmati, L., Robles, M., Meneu, T., & Sanjuán, J. (2011). Magnetic resonance imaging post processing techniques in the study of brain connectivity. *Radiology (English Edition)*, 53(3), 236-245.
- Dennett, D. C. (1987). *The intentional stance*. Massachusetts Institute of Technology, Press.
- Dodell-Feder, D., Lincoln, S. H., Coulson, J. P., & Hooker, C. I. (2013). Using fiction to assess mental state understanding: a new task for assessing theory of mind in adults. *PLoS one*, 8(11), e81279.

- Fernández-Abascal, E. G., Cabello, R., Fernández-Berrocal, P., & Baron-Cohen, S. (2013). Test-retest reliability of the 'Reading the Mind in the Eyes' test: a one-year follow-up study. *Molecular autism*, 4(1), 33.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774-781.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11050-11055
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9(2), 195-207.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human brain mapping*, 8(4), 272-284.
- Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., ... & Caviness, V. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 14(1), 11-22.
- Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (2013). *Social cognition: From brains to culture*: Sage.
- Fornito, A., Zalesky, A., & Bullmore, E. (2016). *Fundamentals of brain network analysis*. Academic Press.
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human brain mapping*, 2(1-2), 56-78.
- Frith, C. D., & Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. *Neuron*, 50(4), 531-534.
- Funnell, E. (2001). Evidence for scripts in semantic dementia: Implications for theories of semantic memory. *Cognitive Neuropsychology*, 18(4), 323-341.
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in cognitive sciences*, 7(2), 77-83.
- Gallagher, H. L., Jack, A. I., Roepstorff, A., & Frith, C. D. (2002). Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage*, 16(3), 814-821.
- Gili, J. (1993). *Introducción biofísica a la resonancia magnética*. Editado por Centre Diagnòstic Pedralbes. Barcelona.
- Giordano M.,\* Licea-Haquet G., Navarrete E., Valles-Capetillo D. E., Lizcano-Cortés F., Carrillo-Peña A., & Zamora-Ursulo A., g. (2019). Comparison between short story

and read the mind in the eyes test for evaluating theory of mind: a replication report.  
Manuscrito enviado para publicación.

- Gopnik, A. (1993). How we know our own minds: the illusion of first person knowledge of intentionality. *Behavioral and Brain Sciences*, 16, 1±14.
- Gronenschild, E. H., Habets, P., Jacobs, H. I., Mengelers, R., Rozendaal, N., Van Os, J., & Marcelis, M. (2012). The effects of FreeSurfer version, workstation type, and Macintosh operating system version on anatomical volume and cortical thickness measurements. *PLoS one*, 7(6), e38234.
- Han, K., Davis, R. A., Chapman, S. B., & Krawczyk, D. C. (2017). Strategy-based reasoning training modulates cortical thickness and resting-state functional connectivity in adults with chronic traumatic brain injury. *Brain and behavior*, 7(5).
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., ... & Maguire, P. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*, 32(1), 180-194.
- Happé, F. G. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of autism and Developmental disorders*, 24(2), 129-154.
- He, Y., Chen, Z. J., & Evans, A. C. (2007). Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebral cortex*, 17(10), 2407-2419.
- Henry, J. D., Cowan, D. G., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2015). Recent trends in testing social cognition. *Current opinion in psychiatry*, 28(2), 133-140.
- Horwitz, B. (2003). The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*, 19(2), 466-470.
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*, 48(2), 371-380.
- Hyde, K. L., Samson, F., Evans, A. C., & Mottron, L. (2010). Neuroanatomical differences in brain areas implicated in perceptual and other core features of autism revealed

- by cortical thickness analysis and voxel-based morphometry. *Human brain mapping*, 31(4), 556-566.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Social neuroscience*, 4(2), 135-152.
- Kandel, S., y Schwartz, J. H. Jessell (2000) *Principios de neurociencia*. España: Editorial McGraw–Hill Interamericana.
- Kelemen, O., Kéri, S., Must, A., Benedek, G., & Janka, Z. (2004). No evidence for impaired ‘theory of mind’ in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(2), 146-149.
- Kempton, M. J., Ettinger, U., Schmechtig, A., Winter, E. M., Smith, L., McMorris, T., & Smith, M. S. (2009). Effects of acute dehydration on brain morphology in healthy humans. *Human brain mapping*, 30(1), 291-298.
- Khorashad, B. S., Baron-Cohen, S., Roshan, G. M., Kazemian, M., Khazai, L., Aghili, Z., & Afkhamizadeh, M. (2015). The “Reading the Mind in the Eyes” test: investigation of psychometric properties and test–retest reliability of the persian version. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(9), 2651-2666.
- Kleinberg, J. (2000). The small-world phenomenon: An algorithmic perspective. In *Proceedings of the thirty-second annual ACM symposium on Theory of computing* (pp. 163-170). ACM.
- Krupenye, C., Kano, F., Hirata, S., Call, J., & Tomasello, M. (2016). Great apes anticipate that other individuals will act according to false beliefs. *Science*, 354(6308), 110-114.
- Kurth, F., Luders, E. and Gaser, C. (2015). *Voxel-Based Morphometry*. *Brain Mapping*, 345-349.
- Latora, V., & Marchiori, M. (2001). Efficient behavior of small-world networks. *Physical review letters*, 87(19), 198701.
- Lazar, S. W., Kerr, C. E., Wasserman, R. H., Gray, J. R., Greve, D. N., Treadway, M. T., ... Fischl, B. (2005). Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*, 16(17), 1893–1897.

- Lee, L., Harrison, L. M., & Mechelli, A. (2003). A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *Neuroimage*, 19(2), 457-465.
- Lehmann, M., Crutch, S. J., Ridgway, G. R., Ridha, B. H., Barnes, J., Warrington, E. K., ... & Fox, N. C. (2011). Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 32(8), 1466-1476.
- Lerch, J. P., Worsley, K., Shaw, W. P., Greenstein, D. K., Lenroot, R. K., Giedd, J., & Evans, A. C. (2006). Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*, 31(3), 993-1003.
- Li, Q., Pardoe, H., Lichter, R., Werden, E., Raffelt, A., Cumming, T., & Brodtmann, A. (2015). Cortical thickness estimation in longitudinal stroke studies: a comparison of 3 measurement methods. *NeuroImage: Clinical*, 8, 526-535.
- López Carrera, E. (2013). Correlación entre el grosor cortical y las habilidades musicales en adultos (Maestría en ciencias (neurobiología). Instituto de neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Mackiewicz, B. (1995). Intracranial boundary detection and radio frequency correction in magnetic resonance images (Doctoral dissertation, Simon Fraser University).
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398-4403.
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S., & Burgess, N. (2003). Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, 13(2), 250-259.
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16(12), 1091-1101.
- Manjón, J. V., Carbonell-Caballero, J., Lull, J. J., García-Martí, G., Martí-Bonmatí, L., & Robles, M. (2008). MRI denoising using non-local means. *Medical image analysis*, 12(4), 514-523.
- Marcus, D. S., Olsen, T. R., Ramaratnam, M., & Buckner, R. L. (2007). The extensible neuroimaging archive toolkit. *Neuroinformatics*, 5(1), 11-33.

- Martínez Cambor, P. (2012). Ajuste del valor-p por contrastes múltiples. *Revista Chilena de Salud Pública*, 16(3), p. 225-232. doi:10.5354/0719-5281.2012.23127
- Mattson, J., & Simon, M. (1996). *The pioneers of NMR and magnetic resonance in medicine: the story of MRI*. Bar-Ilan University Press.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current medical imaging reviews*, 1(2), 105-113.
- Mountcastle, V. B. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain*, 120(4), 701-722.
- Nemoto, K. (2017). Understanding Voxel-Based Morphometry. *Brain and nerve= Shinkei kenkyu no shinpo*, 69(5), 505-511.
- Newman, M. E., & Watts, D. J. (1999). Renormalization group analysis of the small-world network model. *Physics Letters A*, 263(4-6), 341-346.
- Niewiadomska, G. (1999). [The cerebral cortex: structure, interrelations of neurons, functional columnar organization]. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 34(2 Suppl), 11-18.
- O'Neill, D. K. (1996). Two-year-old children's sensitivity to parent's knowledge state when making requests. *Child Development*, 67, 659±677.
- Olderbak, S., Wilhelm, O., Olaru, G., Geiger, M., Brenneman, M. W., & Roberts, R. D. (2015). A psychometric analysis of the reading the mind in the eyes test: toward a brief form for research and applied settings. *Frontiers in psychology*, 6, 1503.
- Ottino-González, J., Jurado, M. A., García-García, I., Segura, B., Marqués-Iturria, I., Sender-Palacios, M. J., & Garolera, M. (2017). Allostatic Load Is Linked to Cortical Thickness Changes Depending on Body-Weight Status. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 639.
- Park, H., Park, Y. H., Cha, J., Seo, S. W., Na, D. L., & Lee, J. M. (2017). Agreement between functional connectivity and cortical thickness-driven correlation maps of the medial frontal cortex. *PLoS one*, 12(3), e0171803.
- Preti, A., Vellante, M., & Petretto, D. R. (2017). The psychometric properties of the “Reading the Mind in the Eyes” Test: an item response theory (IRT) analysis. *Cognitive neuropsychiatry*, 22(3), 233-253.

- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavioral and brain sciences*, 1(04), 515-526.
- Prevost, M., Carrier, M. E., Chowne, G., Zekowitz, P., Joseph, L., & Gold, I. (2014). The Reading the Mind in the Eyes test: validation of a French version and exploration of cultural variations in a multi-ethnic city. *Cognitive neuropsychiatry*, 19(3), 189-204.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A. S., y White, L. E. (2016). *Neurociencia*. España: Editorial Médica Panamericana.
- Rice, K., & Redcay, E. (2014). Spontaneous mentalizing captures variability in the cortical thickness of social brain regions. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(3), 327-334
- Reuter, M., Tisdall, M. D., Qureshi, A., Buckner, R. L., van der Kouwe, A. J., & Fischl, B. (2015). Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. *Neuroimage*, 107, 107-115.
- Roman, F. N., Rojas, G., Roman, N. R., Iturry, M., Blanco, R., Leis, A., ... & Allegri, R. F. (2012). Baremos del Test de la Mirada en español en adultos normales de Buenos Aires. *Neuropsicología Latinoamericana*, 4(3).
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069.
- Sato, W., Kochiyama, T., Uono, S., Sawada, R., Kubota, Y., Yoshimura, S., & Toichi, M. (2016). Structural neural substrates of reading the mind in the eyes. *Frontiers in human neuroscience*, 10.
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people: the role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage*, 19(4), 1835-1842.
- Schlaug, G. (2015). Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. In *Progress in brain research* (Vol. 217, pp. 37-55). Elsevier.
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 9-34.
- Sebastian, C. L., Fontaine, N. M., Bird, G., Blakemore, S. J., De Brito, S. A., McCrory, E. J., & Viding, E. (2011). Neural processing associated with cognitive and affective



Theory of Mind in adolescents and adults. Social cognitive and affective neuroscience, nsr023.

- Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychology*, 45(13), 3054-3067.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., & Niaz, R. K. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23, S208-S219.
- Snell, R. S. . (2007). *Neuroanatomía clínica*. España: Editorial Médica Panamericana
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature neuroscience*, 6(3), 309-315.
- Sporns, O. (2007). Brain connectivity. *Scholarpedia*, 2(10), 4695.
- Sporns, O. (2013). Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current opinion in neurobiology*, 23(2), 162-171.
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS computational biology*, 1(4), e42.
- Stewart, E., Catroppa, C., & Lah, S. (2016). Theory of mind in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology review*, 26(1), 3-24.
- Streitbürger, D. P., Möller, H. E., Tittgemeyer, M., Hund-Georgiadis, M., Schroeter, M. L., & Mueller, K. (2012). Investigating structural brain changes of dehydration using voxel-based morphometry. *PLoS one*, 7(8), e44195.
- Streitbürger, D. P., Pampel, A., Krueger, G., Lepsien, J., Schroeter, M. L., Mueller, K., & Möller, H. E. (2014). Impact of image acquisition on voxel-based-morphometry investigations of age-related structural brain changes. *Neuroimage*, 87, 170-182.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience*, 10(5), 640-656.
- Symms, M., Jäger, H. R., Schmierer, K., & Yousry, T. A. (2004). A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(9), 1235-1244.

- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.
- Tononi, G., Edelman, G. M., & Sporns, O. (1998). Complexity and coherency: integrating information in the brain. *Trends in cognitive sciences*, 2(12), 474-484.
- Travers, J., & Milgram, S. (1967). The small world problem. *Psychology Today*, 1(1), 61-67.
- Turel, O., He, Q., Brevers, D., & Bechara, A. (2018). Social networking sites use and the morphology of a social-semantic brain network. *Social neuroscience*, 13(5), 628-636.
- Van Den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology*, 20(8), 519-534.
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small world' networks. *Nature*, 393(6684), 440.
- Whitwell, J. L. (2009). Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *Journal of Neuroscience*, 29(31), 9661-9664.
- Wiens, A.N. y Matarazzo, J.D. (1983). Diagnostic interviewing. En M. Hersen, A.E. Kazdin y A.S. Bellak (Eds.). *The clinical psychology handbook*. New York: Pergamon Press.
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103-128.
- Zufiría, L. O., & Martínez, J. L. (Eds.). (2007). *Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética*. Editorial Médica Panamericana.

## 14. Listado de figuras

FIGURA 1 ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS SEIS CAPAS DE LA CORTEZA CEREBRAL.....	9
FIGURA 2 VISTA DEL HEMISFERIO DERECHO DEL CEREBRO DURANTE LA TESIACIÓN.....	19
FIGURA 3 RESUMEN DE PATRONES DE ACTIVACIÓN DE DIFERENTES TAREAS PARA MEDIR TEORÍA DE LA MENTE .....	28
FIGURA 4 IMÁGENES ESTRUCTURALES DEL CEREBRO DONDE SE MUESTRA ERROR EN LA SEGMENTACIÓN.....	34
FIGURA 5 IMÁGENES ESTRUCTURALES DEL CEREBRO DONDE SE MUESTRA LA CORRECCIÓN MANUAL DEL ERROR EN LA SEGMENTACIÓN.....	34
FIGURA 6 IMAGEN DE UN CORTE TRASVERSAL, DONDE SE MUESTRA UN ERROR EN LA SEGMENTACIÓN DE LA SUSTANCIA BLANCA..	35
FIGURA 7 DIRECTORIO DE IMÁGENES T1.....	36
FIGURA 8 RESULTADO DE LA EXTRACCIÓN DE CEREBRO .....	37
FIGURA 9 GRÁFICA DE DISPERSIÓN DE LA PRUEBA DE LEER LA MENTE EN LOS OJOS.....	39
FIGURA 10 GRÁFICA DE DISPERSIÓN DE LA PRUEBA DE LA HISTORIA CORTA. ....	39
FIGURA 11 GROSOR CORTICAL EN DIVERSAS ÁREAS CORTICALES, POR SEXO.....	42
FIGURA 12 REGRESIÓN LINEAL, ENTRE EDAD Y GROSOR CORTICAL .....	43
FIGURA 13. HEMISFERIO IZQUIERDO DEL CEREBRO, ÁREAS QUE CORRELACIONARON CON LA TEORÍA DE LA MENTE .....	45
FIGURA 14. HEMISFERIO DERECHO DEL CEREBRO, ÁREAS QUE CORRELACIONARON CON LA TEORÍA DE LA MENTE .....	45
FIGURA 15 UBICACIÓN DEL CLUSTER LOCALIZADO EN LA CORTEZA PARIETAL IZQUIERDA EN EL LÍMITE CON LA CORTEZA TEMPORAL .....	46
FIGURA 16 UBICACIÓN DEL CLUSTER LOCALIZADO EN LA CORTEZA DEL GIRO PRECENTRAL Y EL GIRO FRONTAL INFERIOR DERECHOS .....	47
FIGURA 17 UBICACIÓN DEL CLUSTER LOCALIZADO EN LA CORTEZA DEL GIRO PRECENTRAL Y EL GIRO FRONTAL MEDIO DERECHOS .....	47
FIGURA 18 UBICACIÓN DEL CLUSTER LOCALIZADO EN LA CORTEZA PARIETAL IZQUIERDA EN EL LÍMITE DEL GIRO PRECENTRAL .....	48
FIGURA 19 UBICACIÓN DEL CLUSTER LOCALIZADO EN LA CORTEZA DEL POLO FRONTAL IZQUIERDO .....	48

## 15. Listado de tablas

TABLA 1 CORRELACIONES DE PEARSON ENTRE LA BATERÍA DE PRUEBAS PSICOMÉTRICAS .....	40
TABLA 2 MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL, POR SEXO.....	41
TABLA 3 MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL EN EL HEMISFERIO IZQUIERDO. ....	41
TABLA 4 MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL EN EL HEMISFERIO DERECHO. ....	41
TABLA 5 CORRELACIONES DE GROSOR CORTICAL EN EL HEMISFERIO IZQUIERDO.....	44
TABLA 6 CORRELACIONES DE GROSOR CORTICAL EN EL HEMISFERIO DERECHO.....	44

## 16. Apéndices

### A. Comandos para obtener el grosor cortical

```
dcm2nii /misc/austin/lizcano7/sujetos/1091/700_PU_Sag_T1_FSPGR_BRAVO
```

```
mincnlm_nii.sh/misc/austin/lizcano7/sujetos/1091/1.nii.gz/misc/austin/lizcano7/sujetos/1091/filtro1.nii.gz
```

```
export SUBJECTS_DIR=/misc/austin/lizcano7/sujetos/1091/
```

```
recon-all -i /misc/austin/lizcano7/sujetos/1091/filtro1.nii.gz -s /misc/austin/lizcano7/sujetos/1091/sujeto1 -all
```

```
freeview -v /misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/mri/T1.mgz \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/mri/brainmask.mgz \f  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/lh.white:edgecolor=yellow \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/lh.pial:edgecolor=red \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/rh.white:edgecolor=yellow \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/rh.pial:edgecolor=red
```

```
export SUBJECTS_DIR=/misc/giora/lizcano7/nueva  
recon-all -autorecon-pial -subjid recon1
```

```
freeview -v /misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/mri/brainmask.mgz \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/mri/wm.mgz:colormap=heat:opacity=0.4 \  
-f /misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/lh.white:edgecolor=blue \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/lh.pial:edgecolor=red \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/rh.white:edgecolor=blue \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/rh.pial:edgecolor=red \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/rh.inflated:visible=0 \  
/misc/giora/lizcano7/nueva/recon1/surf/lh.inflated:visible=0
```

```
export SUBJECTS_DIR=/misc/giora/lizcano7/nueva  
recon-all -autorecon2-wm -autorecon3 -subjid recon1
```

### B. Comandos para obtener la morfometría basada en voxel

```
dcm2nii /misc/austin/lizcano7/VOXEL/sub01/700_PU_Sag_T1_FSPGR_BRAVO
```

```
mkdir miscgiora/lizcano7/VOXEL
```

```
for g in SUJ_01.nii.gz SUJ_02.nii.gz SUJ_03.nii.gz SUJ_04.nii.gz SUJ_05.nii.gz  
SUJ_06.nii.gz SUJ_07.nii.gz SUJ_08.nii.gz SUJ_09.nii.gz SUJ_10.nii.gz SUJ_11.nii.gz  
SUJ_12.nii.gz SUJ_13.nii.gz SUJ_14.nii.gz SUJ_15.nii.gz SUJ_16.nii.gz SUJ_17.nii.gz
```

```
SUJ_18.nii.gz SUJ_19.nii.gz SUJ_20.nii.gz SUJ_21.nii.gz SUJ_22.nii.gz SUJ_23.nii.gz
SUJ_24.nii.gz; do
echo $g >> template_list
done
```

```
slicesdir `imglob *`
```

```
fslvbm_1_bet -f 0.35 -b
```

```
fslvbm_2_template -a
```

```
fslvbm_3_proc
```

```
randomise -i /misc/giora/lizcano7/ VOXEL/stats/GM_mod_merg_s3 -m GM_mask -o
/misc/giora/lizcano7/ VOXEL/stats/fslvbm -d /misc/giora/lizcano7/historia/
VOXEL/stats/desing.mat -t /misc/giora/lizcano7/ VOXEL/historia/stats/desing.con -T -n 5000
```

```
fslview $FSLDIR/data/standard/MNI152_T1_2mm fslvbm_tfce_p_tstat2 -l Red-Yellow -b 0.99,1
```

### C. Prueba de Leer la mente en los ojos

Instrucciones: Por cada par de ojos, elija la palabra que mejor describa lo que la persona de la foto piensa o siente. Le puede parecer que más de una palabra es aplicable, pero por favor elija sólo una palabra, aquélla que usted considere más apropiada. Antes de hacer su elección, asegúrese de haber leído las 4 palabras. Deberá tratar de realizar esta tarea lo más rápido posible aunque no se le tomará el tiempo

alegre                      Compasivo / a



Irritado/a                      Aburrido/a

1

Aterrorizado/a                      Preocupado/a



Arrogante                      Molesto/a

2

Chistoso/a                      Conmocionado/a



Deseoso/a                      Convencido/a

3

Chistoso/a                      insistente



Divertido/a                      Relajado/a

4

Irritado/a sarcástico



Preocupado/a Simpático/a

5

Aterrado/a Soñador/ra



impaciente alarmado

6

Apenado/a Simpático/a



Incómodo/a Desanimado/a

7

Desanimado/a Aliviado/a



Tímido/a Excitado/a

8

Molesto/a hostil



Horrorizado/a Ensimismado/a

9

Cauteloso/a insistente



Aburrido/a Aterrado/a

10

Aterrorizado/a Divertido/a



Arrepentido/a Adulador/a

11

Indiferente Abochornado/a



Escéptico/a Desanimado/a

12

Resuelto/a expectante



Amenazante Tímido/a

13

Irritado/a Desilusionado/a



Deprimido/a Acusante

14

Contemplativo/a                      Conmocionado/a



Aalentador/a                      Divertido/a

15

Irritado/a                      Pensativo/a



Aalentador/ra                      Comprensivo/a

16

Dubitativo/a                      Cariñoso/a



Alegre                      Aterrado

17

Resuelto/a                      Divertido/a



Aterrado/a                      Aburrido/a

18

Arrogante                      Agradecido/a



Sarcástico/a                      Dubitativo/a

19

Dominante                      Simpático/a



Culpable                      Horrorizado/a

20

Abochornado/a                      Soñador/a



Confundido/a                      Aterrado/a

21

Ensimismado/a                      Agradecido/a



Insistente                      Implorante

22

Satisfecho/a                      Apenado/a



Desafiante                      Curioso/a

23

Pensativo/a                      Irritado/a



Excitado/a                      hostil

24

Aterrado/a

Incrédulo/a



Desanimado/a

Interesado/a

25

Alarmado/a

Timido/a



hostil

Ansioso/a

26

Chistoso/a

Cauteloso/a



Arrogante

Tranquilizador/a

27

Interesado/a

Chistoso/a



Cariñoso/a

Satisfecho/a

28

Impaciente

Aterrado/a



Irritado/a

Reflexivo/a

29

Agradecido/a

Coqueteador/a



Hostil

Desilusionado/a

30

Avergonzado/a

Confiado/a



Chistoso/a

Desanimado/a

31

Serio/a

Avergonzado/a



Desconcertado/a

Alarmado/a

32

Abochornado/a

culpable



Soñador/a

Intranquilo/a

33

Aterrado/a

Desconcertado/a



Desconfiado/a

Aterrorizado/a

34



Desconcertado/a                      Nervioso/a



Insistente                              Contemplativo/a

35

Avergonzado/a                      Nervioso/a



suspicaz                              Indeciso/a

36

## D. Prueba de la historia corta

Instrucciones: Ahora vas a leer una historia corta llamada “El fin de algo”. La historia consta de pocas páginas, pero toma tu tiempo en leerla. Intenta encontrarle el sentido a lo que ocurre en la historia y al tipo de relaciones que hay entre los personajes. Después de que termines voy a hacerte algunas preguntas y grabaré tus respuestas. Antes de empezar ¿tienes alguna pregunta?

### El fin de algo Ernest Hemingway

Antes, Horton Bay era un pueblo de madereros y leñadores. Ninguno de sus habitantes estaba libre del ruido de las grandes máquinas de un aserradero que había junto al lago. Pero un año se acabaron los troncos para aserrar. Entonces, las goletas de los madereros anclaron en la bahía y cargaron y se llevaron toda la madera amontonada en el patio. Desmantelaron el aserradero de toda la maquinaria transportable, que los mismos hombres que habían trabajado allí embarcaron en una de las goletas. La embarcación se alejó por el lago llevando las dos grandes sierras, el aparato que arrojaba los troncos contra las sierras circulares giratorias y todas las ruedas, correas y herramientas que cabían en ese enorme cargamento de madera. La bodega abierta estaba tapada con lona y de un modo hermético. Una vez henchidas las velas, el barco empezó a navegar por el lago, llevándose todo lo que había hecho del aserradero, un aserradero, y de Horton Bay, un pueblo.

Las casas de un piso, la cantina, el almacén de la compañía, las oficinas del aserradero y el mismo aserradero quedaron desiertos en medio de la pantanosa pradera cubierta de serrín que se extendía a la orilla del lago.

Diez años más tarde no quedaba nada del aserradero, excepto los cimientos de piedra caliza que Nick y Marjorie vieron a través del bosque renacido, mientras remaban a lo largo de la costa. Estaban pescando en bote al borde del banco que partía repentinamente desde los bajíos arenosos hacia las negras aguas de doce pies de profundidad. Se dirigían al lugar más apropiado para colocar los sedales nocturnos que atraían a las truchas arcoiris.

-He aquí nuestra vieja ruina, Nick -dijo Marjorie.

Mientras remaba, Nick miró hacia las piedras blancas que se veían entre los árboles verdes.

-Allí está -expresó.

-¿Te acuerdas cuando estaba el aserradero? -preguntó Marjorie.

-Sí, me acuerdo.

-Parece más bien un castillo -opinó la muchacha.

Nick no dijo nada. Remaron hasta perder de vista los restos del aserradero, siguiendo la costa. Luego, Nick atravesó la bahía.

-No están picando -dijo.

-No -respondió Marjorie, absorta en la caña mientras remaban. No se distraía ni siquiera al hablar. Le gustaba pescar. Le gustaba mucho pescar con Nick.

Cerca del bote, una trucha enorme sacudió la superficie del agua. Nick remó fuerte con un solo remo, haciendo girar el bote para que el anzuelo pasase por donde se hallaba la trucha. Cuando asomó su espinazo, los peces que usaba como cebo saltaron en forma salvaje. Se desparramaron por la superficie como un puñado de municiones arrojadas al agua. Del otro lado de la embarcación saltó otra trucha, en busca del preciado alimento.

-Están comiendo -indicó Marjorie.

-Pero no van a picar -dijo Nick.

Volvió a dar la vuelta con el bote pasando entre los hambrientos peces, y se dirigió a la costa. Marjorie no recogió el sedal hasta que llegaron a la orilla.

Detuvieron la embarcación en la playa y Nick sacó un balde con percas vivas que nadaban en el agua del recipiente. Después cogió tres con las manos y les cortó la cabeza y las peló, mientras Marjorie introducía las manos en el balde. Finalmente sacó una perca y empezó a hacer lo mismo que Nick. Nick miró el pez de Marjorie.

-No es necesario arrancarle la aleta ventral -dijo-. Lo mismo sirve como cebo, pero es mejor que la tenga.

Enganchó las colas de las percas peladas en los dos anzuelos del sedal de cada caña. Había dos anzuelos colocados en una guía para cada caña. Marjorie, por su parte, remó hacia el banco arenoso. Sostenía el hilo entre los dientes y miraba a Nick, que estaba con la caña en la playa, mientras el sedal se desenrollaba.

-Ya está bien -gritó.

-¿Lo suelto? -dijo Marjorie, con el sedal en la mano.

-Claro. Suéltalo.

Marjorie dejó caer el hilo y miró cómo los cebos penetraban en el agua.

Luego volvió con el bote y se llevó el segundo sedal de la misma manera. A cada oportunidad, Nick colocó una pesada tabla haciendo cruz con el extremo de la caña para que no se moviera, y un trozo de madera más pequeño para formar el ángulo. Después devanó el sedal con lentitud hasta dejarlo tirante y establecer una línea recta desde donde el anzuelo descansaba sobre el fondo arenoso, y por último aseguró el carrete regulador. De este modo cuando alguna trucha se acercaba a comer, el hilo daba un tirón y el ruido del trinquete fijo indicaba su presencia.

Al principio, Marjorie avanzó lentamente para no mover el sedal, pero una vez que estuvo fuera de esa zona, remó con rapidez hacia la playa, acompañada por pequeñas olas. La muchacha salió del bote y Nick lo arrastró por la arena.

-¿Qué te pasa, Nick? -preguntó Marjorie.

-No sé -contestó este mientras juntaba leña para el fuego.

Encendieron el fuego con la madera que el agua había llevado a la costa. Marjorie fue al bote en busca de una manta. La brisa nocturna impulsaba el humo hacia el lugar, por lo que extendió la manta entre el fuego y el lago.

Después se sentó sobre la manta, de espaldas al fuego, y esperó a Nick. Éste volvió enseguida y se sentó a su lado. Detrás de ellos estaba el bosque renacido, en el promontorio, y enfrente, la bahía con la desembocadura del arroyo de Hortons. La oscuridad no era completa. La luz de la fogata iluminaba el agua. Ambos pudieron ver las dos cañas de pescar de acero, inclinadas sobre el lago. El fuego provocaba destellos en los carretes.

Marjorie abrió la cesta de la cena.

-No tengo ganas de comer -dijo Nick.

-Vamos, Nick. Come.

-Bueno.

Comieron sin decir nada, observando las dos cañas y el fuego reflejado en el agua.

-Esta noche va a haber luna -expresó Nick, que miraba hacia el otro lado de la bahía. Las colinas se recortaban ya contra el cielo. Se dio cuenta de que la luna estaba ya por asomarse, más allá de las colinas.

-Ya lo sé -dijo Marjorie con alegría.

-Tú lo sabes todo.

-¡Oh! ¡Cállate, Nick! Te lo ruego. ¡No seas así, por favor!

-No puedo evitarlo. Tú tienes la culpa. Lo sabes todo. Ese es el problema, y también lo sabes.

Marjorie no dijo nada.

-Te lo he enseñado todo -continuó Nick-. No lo niegues. ¿Qué es lo que no sabes, entonces?

-¡Oh! ¡Cállate! Ahí viene la luna.

Se quedaron sentados sobre la manta, sin tocarse, observando cómo aparecía la luna.

-No tienes por qué decir tonterías -protestó Marjorie-. ¿Qué te ocurre en realidad?

-No sé.

-Por supuesto que lo sabes

-No. No sé.

-Anda. Dilo.

Nick miró la luna, que se empinaba encima de las colinas.

-Ya no me divierte esto.

Tenía miedo de mirar a la muchacha, pero la miró. Marjorie le daba la espalda. Siguió mirándola.

-Ya no me divierte. Nada. En absoluto.

Ella no dijo nada. Nick continuó:

-Me encuentro como si todo se hubiera ido al demonio en mi alma. No sé, Marge. No sé qué decir.

Todavía miraba la espalda de la mujer.

-¿Ya no te divierte el amor? -preguntó Marjorie.

-No.

Marjorie se puso de pie. Nick permaneció sentado, con la cabeza entre las manos.

-Voy a usar el bote -le dijo Marjorie-. Tú puedes volver a pie por el promontorio.

-Bueno -dijo Nick-. Espera, que iré a desatracar el bote.

-No hace falta -cuando dijo esto, Marjorie estaba ya dentro de la embarcación, en el agua, bajo la luz de la luna.

Nick regresó y se acostó boca abajo, sobre la manta junto al fuego. Oyó el rítmico movimiento de los remos, mientras Marjorie se alejaba.

Permaneció allí largo rato. Estaba acostado cuando Bill apareció en el claro después de atravesar el bosque. Sintió que el recién llegado se acercaba al fuego. Pero Bill no lo tocó.

-¿Salió todo bien con ella? -preguntó Bill.

-Sí -contestó Nick sin abandonar su posición, con la cara pegada a la manta.

-¿Hubo una escena?

-No, no hubo ninguna escena.

-¿Cómo te sientes?

-¡Oh! ¡Vete, Bill! Vete por un rato.

Bill eligió un sándwich de la cesta y fue a echar un vistazo a las cañas.

Instrucciones al participante después de la lectura

Ahora te voy a hacer algunas preguntas acerca de la historia. Aquí hay una copia de las preguntas que te haré para que las puedas revisar. Para la mayoría de las preguntas no hay una respuesta errónea y se pueden responder brevemente. Estamos interesados en lo que tú crees que estaban pensando, y sintiendo los personajes, y en cuáles crees que eran sus intenciones.

Questionario de la prueba de la historia corta:

1. En pocas palabras ¿cómo resumirías la historia?
2. ¿Qué observaron Nick y Marjorie en la costa mientras remaban?
3. ¿A qué se refería Nick cuando dijo, “No están picando”?
4. Nick y Marjorie tenían un balde con percas ¿Con qué propósito?
5. ¿Las acciones de Marjorie sugieren que es experta o inexperta en pescar? ¿Qué te hace pensar eso?
6. ¿Por qué Nick le dijo a Marjorie, “Tú lo sabes todo”?
7. ¿Por qué Marjorie contestó, “¡Oh!, ¡Cállate, Nick! Te lo ruego. ¡No seas así, por favor!”
8. ¿Por qué Nick tenía miedo de mirar a Marjorie?
9. ¿A qué se refería Nick cuando dijo: “Ya no me divierte esto”?
10. ¿Por qué Marjorie le daba la espalda a Nick cuando dijo: “¿Ya no te divierte el amor?”
11. ¿Por qué Marjorie tomó el bote y se fue?, ¿qué estaba sintiendo en ese momento?
12. ¿Quién es Bill y a qué se refería cuando preguntó: “¿Salió bien todo con ella?... ¿Hubo una escena?”
13. ¿Cuáles eran los sentimientos de Nick cuando dijo, “¡Oh! ¡Vete, Bill! Vete por un rato”?
14. La historia se llama “El final de algo”. ¿A qué se refiere el título?

## E. Conectividad cerebral

A principios del siglo pasado Santiago Ramón y Cajal (1909) postuló la doctrina neuronal, en la cual se planteaba que, las neuronas son la formación básica y funcional del sistema nervioso, estas células presentan prolongaciones (axones y dendritas) que permiten la conexión entre ellas mediante un gran número de sinapsis, las cuales pueden describirse como un entramado de corrientes eléctricas y reacciones bioquímicas entre neuronas (De la Iglesia-Vaya *et al.*, 2011), organizadas anatómicamente y funcionalmente en diversas escalas espaciotemporales (Bohland *et al.*, 2009), esto le da al cerebro propiedades de una red, que consiste en diversas regiones distribuidas cada una con su propia función, sin embargo comparten información entre ellas. (Van Den Heuvel y Pol, 2010). Este vasto sistema es el hardware biológico del que emergen todos nuestros pensamientos, sentimientos y comportamientos (Fornito *et al.*, 2016). Es por eso que la comprensión de la conectividad de las redes neuronales ha ganado espacio dentro de la neurociencia, para avanzar en el conocimiento sobre el funcionamiento cerebral, así como en la comprensión fisiopatológica de diversos trastornos psiquiátricos o neurológicos. Actualmente contamos con diversas técnicas para abordar el estudio de la conectividad, tales como: mapas histológicos y citoarquitectónicos, neurofisiología o resonancia magnética. En la ilustración A, se enlistan las diversas técnicas utilizadas actualmente para el estudio de la conectividad, sin embargo es de considerar que estas técnicas aun precisan de una validación concurrente con técnicas anatómicas y neurofisiológicas así como importante es considerar sus limitaciones por ejemplo, son incapaces de analizar diferencias individuales (De la Iglesia-Vaya *et al.*, 2011).

Tipos de Conectividad	Técnica
Estructural	Disección
	Mapas histológicos
	Imagen de tensor de difusión
	Tractografía
Funcional	Análisis de componentes principales (PCA)
	Análisis de componentes independientes (ICA)
	Análisis de Semilla
Efectiva	Meta-Análisis
	Interacciones Psico-fisiológicos
	Modelo Autorregresivo Multivariante/Causalidad de Granger
	Modelo Dinámico Causal (DCM)
	Modelado Estructural de Ecuaciones (SEM)

Ilustración A. Recopilación de las técnicas actuales de conectividad cerebral. Extraído de (de la Iglesia-Vaya, 2010).

La red de conexiones que une los elementos neuronales del cerebro humano aun no es totalmente conocida, es por ello que resulta fundamental el estudio de una matriz de conexiones del cerebro humano, llamada "conectoma" humano, pues para comprender el funcionamiento de una red, se deben conocer todos los elementos y sus interconexiones (Sporns, O. *et al.*, 2005), este enfoque se ha mejorado significativamente con la llegada de la neuroimagen, sin embargo la interpretación de los resultados obtenidos es hasta ahora limitada, debido al desconocimiento de la estructura y la dinámica de las redes obtenidas. Un buen acercamiento para entender las redes neuronales se basa en dos principios complementarios principales que se encuentran en la corteza cerebral, la segregación funcional y la integración funcional (Tononi *et al.*, 1998; Lee *et al.*, 2003).

Antes de que se tuviera evidencia científica la frenología dictaba que cada región del cerebro se encargaba de una función cognitiva en particular, actualmente es abrumadora la evidencia del procesamiento neuronal llevado a cabo entre regiones funcionalmente relacionadas dispuestas dentro de módulos, pues la especialización funcional es un principio fundamental de la organización del cerebro. Esto es lo que en conectividad se entiende como segregación funcional, sin embargo se sabe que estas regiones no trabajan de forma independiente, sino que interactúan creando circuitos neuronales responsables de las funciones cognitivas, existen dos atributos de red que permiten integración de la información: la existencia de regiones cerebrales altamente conectadas y una alta propensión a que estos estén mutuamente interconectados (Tononi *et al.*, 1998; De la Iglesia-Vaya *et al.*, 2011; Sporns, 2013). Estos dos principios organizacionales ocurren en múltiples escalas espaciales y temporales, con el afán de proporcionar un sistema altamente integrado y especializado.

La conectividad cerebral se refiere por tanto a diversos aspectos sobre la organización del cerebro y comprende el estudio de redes de cerebrales conectadas por tractos anatómicos o por asociaciones funcionales. Por ende pueden distinguirse tres tipos de conectividad para describir las interacciones de las redes neuronales: conexión estructural, funcional y efectiva (Friston, 1994; Horwitz, 2003; Sporns, 2007; Rubinov, 2010).

La conectividad estructural o anatómica, se refiere a la existencia de tractos que conectan diferentes áreas del cerebro, una red de conexiones físicas o estructurales que unen conjuntos de neuronas o elementos neuronales, así como sus atributos biofísicos estructurales asociados.

La conectividad funcional y efectiva son términos de neuroimagen y se pueden encontrar entre áreas podrían o no estar conectadas estructuralmente. Mientras que la conectividad funcional es fundamentalmente un concepto estadístico que muestra la dependencia temporal de los patrones de actividad neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas, relacionando redes neuronales espacialmente remotas que muestran cierta interrelación, suele medirse a menudo mediante correlación y se calcula independientemente de que los elementos estén conectados por enlaces estructurales directos, depende en gran medida del tiempo, pues fluctúa sobre una escala temporal y no hace referencia explícita a efectos direccionales específicos. En cambio, la conectividad efectiva trae el elemento de causalidad, es decir, la activación en un área provoca directamente un cambio en otra área (Aertsen *et al.*, 1989; Tononi *et al.*, 1998; Sporns, 2007; Van Den Heuvel y Pol, 2010; De la Iglesia-Vaya *et al.*, 2011).

En resumen según Sporns (2007) “la conectividad cerebral se refiere a un patrón de enlaces anatómicos «conectividad anatómica», de dependencias estadísticas «conectividad funcional» o de interacciones causales «conectividad efectiva» entre distintas unidades dentro de un sistema nervioso”.

Watts y Strogatz (1998) indican que las redes normalmente pueden clasificarse como regulares o aleatorias, sin embargo la gran mayoría de las redes biológicas y por ende las redes neuronales se encuentran en un punto medio entre estos dos extremos y son llamadas como redes de pequeño mundo, como las descritas socialmente en los años 60's por Travers y Milgram (1967) actualmente se han descrito redes con estas características además de en la biología en áreas tanto sociales como económicas. Estas redes suelen ser sistemas muy agrupados pero con distancias cortas similares a las aleatorias (Newman y Watts, 1999; Kleinberg, 2000; He *et al.*, 2007; Van Den Heuvel y Pol, 2010; Sporns, 2013), es decir son redes en las que la mayoría de los nodos no tienen una distancia corta entre sí, sin embargo se conectan con la mayoría en pocos enlaces, mostrando una gran velocidad de propagación de la información por tanto son sistemas

eficientes tanto local como globalmente, Además presentan un pequeño número de regiones (centros) con un inusual número de conexiones (Kleinberg, 2000; Latora y Marchiori, 2001; He *et al.*, 2007), esto es conocido como coeficiente alto de conectividad. Amaral *et al.* (2000) mencionan que existen tres tipos de redes de pequeño mundo, de libre escala, de gran escala o de una sola escala.

Como ya se dijo la corteza cerebral está organizada en redes de áreas funcionalmente complementarias y esta especialización puede conducir a un cambio anatómico relacionado entre diversas áreas corticales. Se han investigado los patrones de conexión anatómica a gran escala de la corteza cerebral humana utilizando mediciones de grosor cortical de imágenes de resonancia magnética (Lerch *et al.*, 2006; He *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2008; Schlaug, 2015; Han *et al.*, 2017 Park *et al.*, 2017)

Lerch *et al.*, (2006) presentaron el mapeo de correlaciones anatómicas, a través de la corteza cerebral, donde estudiaron los cambios correlacionados dentro y a través de diferentes redes corticales, midiendo los cambios en el grosor correlacionados con cambios de otras áreas corticales y se revelaron patrones notablemente similares a los mapas de tractografía, empleando datos morfométricos, como lo es el grosor cortical, el cual es una medida biológicamente significativa que cubre toda la corteza. Este estudio utiliza el grosor cortical medido a partir de una resonancia magnética, corrigiéndola por artefactos y se registrándola en el espacio estándar utilizando una transformación lineal, se mide el grosor cortical en milímetros usando la distancia entre la superficie blanca y pial, siguiendo las indicaciones descritas en Dale *et al.* (1999), Fischl *et al.* (1999) y Fischl (2012). Tras obtener estos datos se realizó una regresión lineal en cada región para eliminar los efectos de la edad, el género, la interacción edad-sexo y el grosor cortical general medio; los residuos de esta regresión fueron sustituidos por los valores de espesor cortical en bruto y se evaluaban las correlaciones trans-corticales y diferencias entre grupos, usando correlaciones lineales simples mediante *r* de Pearson, controlando la tasa de error por comparaciones múltiples, mediante *false discovery rate* ya que proporciona la mayor capacidad para ajustar los datos provenientes de múltiples pruebas estadísticas diferentes simultáneamente. Con esto se mide el grado en que cualquier parte de la corteza se correlaciona con el resto de la corteza, considerando que dos áreas son anatómicamente conectadas si mostraban correlaciones estadísticamente



significativas en el grosor cortical (Lerch *et al.*, 2006; He *et al.*, 2007). La mayor fuerza de conectividad se encontró en las cortezas de asociación, la más baja en el motor primario, sensoriomotor y áreas visuales, sin embargo, aun cuando estos mapas no son lo mismo que la conectividad anatómica, los mapas de correlación tienen un parecido sorprendente con los mapas de tensor de difusión (Lerch *et al.*, 2006).

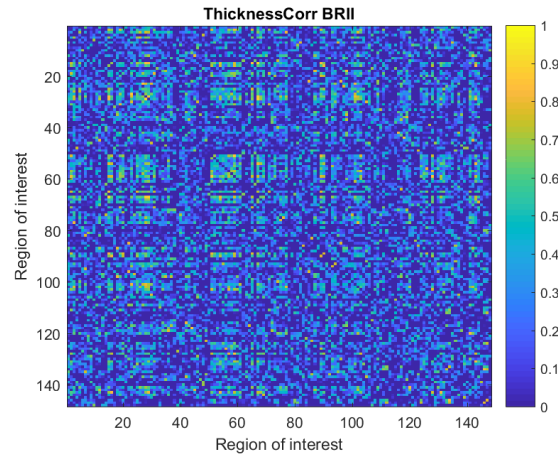
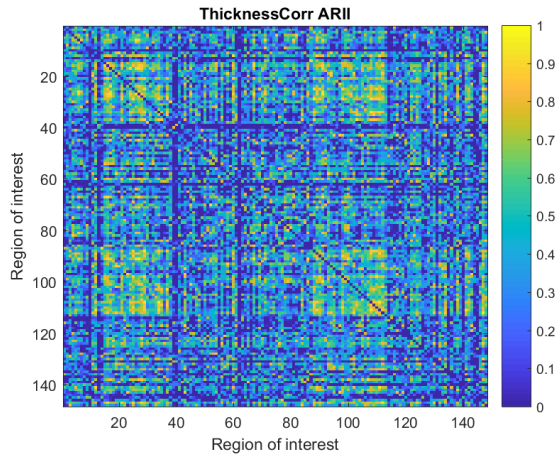
El mismo grupo de investigación continuó con investigaciones sobre la conectividad mediante el grosor cortical, pues lo consideran como una característica morfométrica que refleja el tamaño, la densidad y la disposición del tejido nervioso y definieron la conexión anatómica como asociaciones estadísticas en el grosor cortical entre las regiones cerebrales calculando el coeficiente de correlación de Pearson y la matriz de correlación interregional (He *et al.*, 2007) con ello buscaron la correlación de la conectividad anatómica y las distancias anatómicas. La mayoría de las conexiones significativas parecían tener distancias anatómicas más cortas pero también observamos algunas conexiones de largo alcance en esta red cerebral. Las conexiones de corto alcance existían predominantemente en la corteza posterior, mientras que las de largo alcance se localizan principalmente entre las regiones de la corteza frontal, temporal y cortezas de asociación occipital, muchas de las cuales fueron consistentes con las vías neuroanatómicas conocidas medidas por imágenes de difusión. Demostrando que la red mediada por grosor cortical del cerebro humano tiene propiedades de mundo pequeño. Aunque todavía se desconoce la naturaleza biológica exacta de las correlaciones del grosor cortical.

Chen *et al.* (2008) buscaron más a fondo en la arquitectura modular intrínseca de la red formada con el grosor cortical, y demostraron que la red cortical humana está organizada en 6 módulos topológicos que se superponen estrechamente a dominios funcionales conocidos, tales como procesamiento lenguaje-auditivo, ejecutivo-estratégico, sensoriomotor, visual y mnemotécnico. Basándose en sus estudios anteriores indican que los patrones de variación morfológica en el grosor a través de la corteza podrían estar asociados con la modularidad funcional intrínseca de la red cerebral. Esto probablemente se deba al hecho de que el grosor cortical y sus correlaciones interregionales pueden reflejar la citoarquitectura y la conectividad neuronal subyacentes.

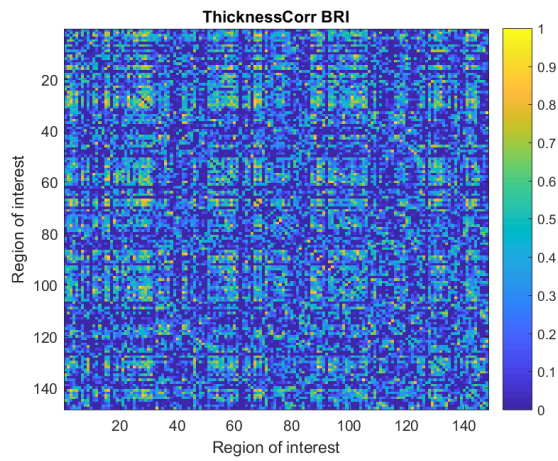
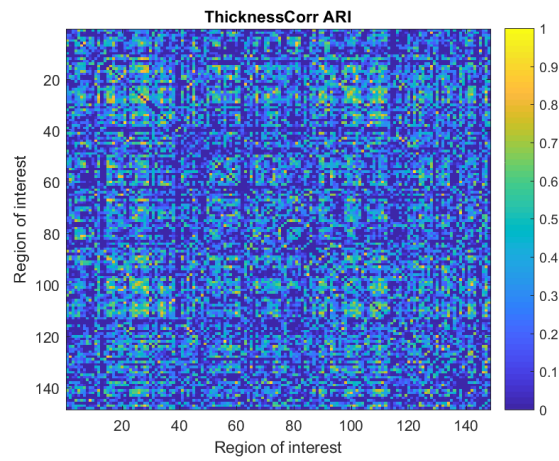
Se realizaron análisis de redes a partir de los datos de grosor cortical, primero se dividió la población en dos grupos, alto y bajo rendimiento en cada una de las pruebas utilizadas, posteriormente se realizó la unión de estos conjuntos, para obtener a los participantes que mostraran alto o bajo rendimiento en ambas pruebas, se obtuvieron las matrices de correlación entre las áreas corticales mostrando diferencias entre estos grupos, decidimos trabajar con los datos crudos, puesto que la correlación prescinde de los tamaños, al basarse en la covarianza, no se compara grosor con grosor, sino la sincronía entre las ROIs, estas matrices sin corregir son más informativas, sí que hay un componente de ruido, pero se aprecian zonas con una evidente correlación. Los que tienen un rendimiento alto tienen una alta correlación en comparación con los que tienen bajo rendimiento, las correcciones ocultaban utilizando correcciones.

Posteriormente se utilizó una aproximación diseñada para datos de conectividad en fMRI, sin embargo el principio es el mismo, se establecen grupos de tres áreas (ROIs), este conjunto presenta un número finito de posibilidades, en las que las correlaciones de esas triadas son estadísticamente significativas, cuantas más triadas de estas se tienen, se indica la densidad y complejidad en la conectividad. Lo que se hace es analizar cuáles son esas triadas y como se dan y en qué cantidad.

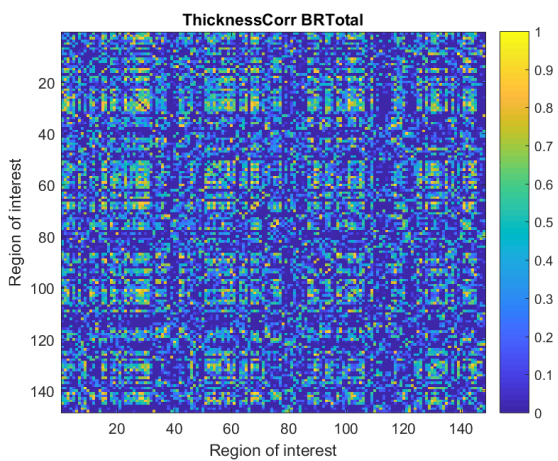
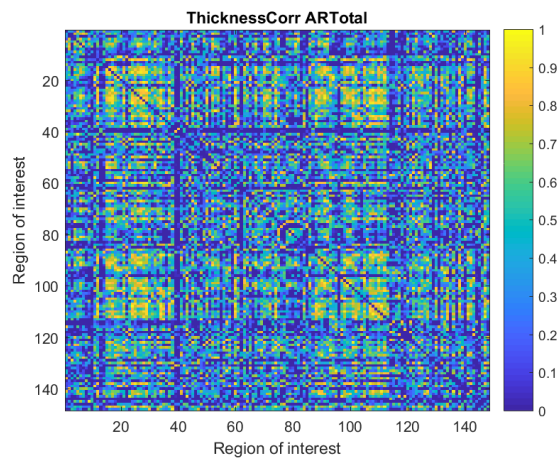
La correlación es una estimación de distancia entre dos vectores (cada variable es un vector), la correlación se puede interpretar como un estimador de distancia (de hecho lo es) lo que se hace, utilizando distancias euclidianas identificar que grupos de áreas se parecen más entre sí. Se obtienen los dendogramas que indican los *clusters* que están más próximos en comportamiento y por tanto se pueden obtener áreas con cierta afinidad.



*Ilustración B. Matriz de correlación de grosor cortical alto y bajo rendimiento en RMET.*



*Ilustración C. Matriz de correlación de grosor cortical alto y bajo rendimiento en SST.*



*Ilustración D. Matriz de correlación de grosor cortical alto y bajo rendimiento en ToM.*

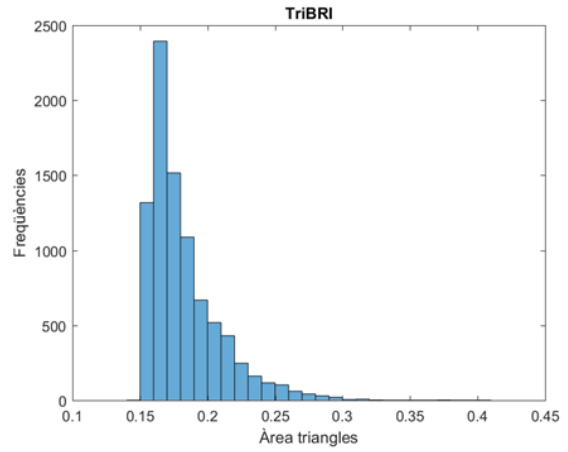
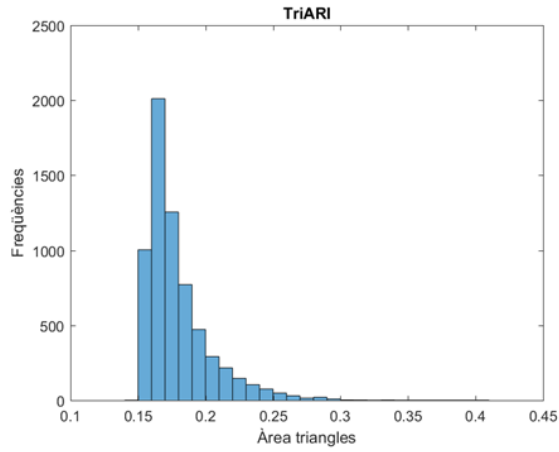


Ilustración E. Densidad de conectividad alto y bajo rendimiento en RMET.

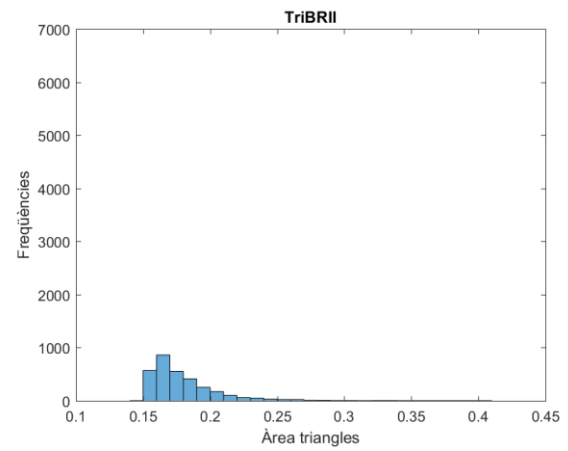
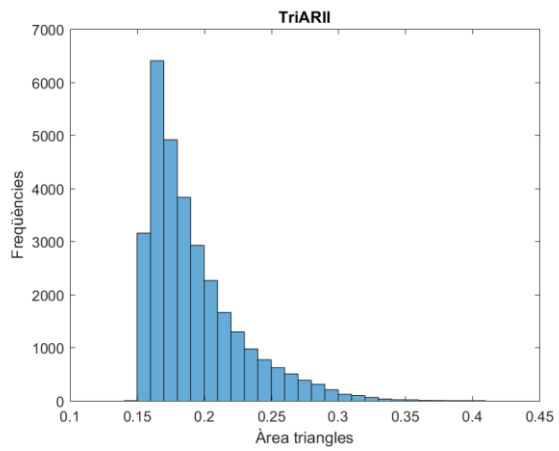


Ilustración F. Densidad de conectividad alto y bajo rendimiento en SST.

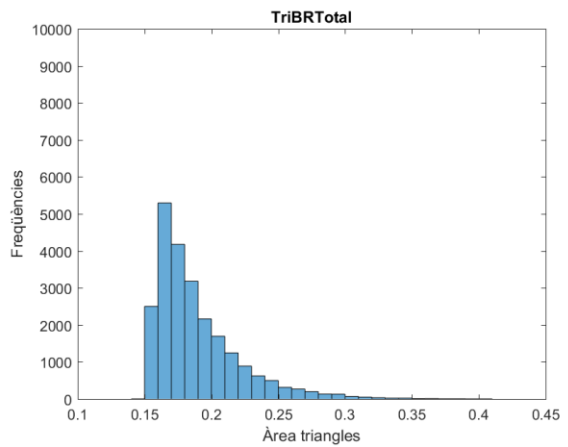
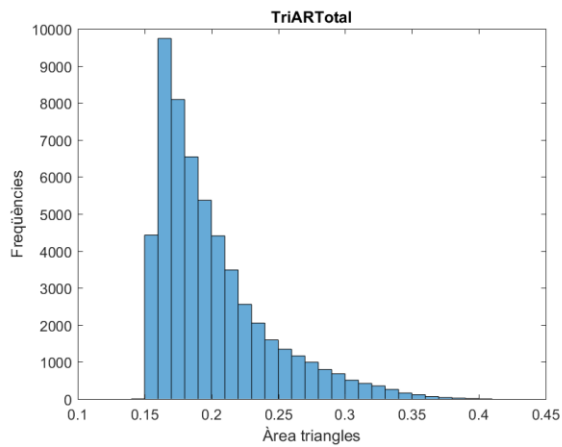
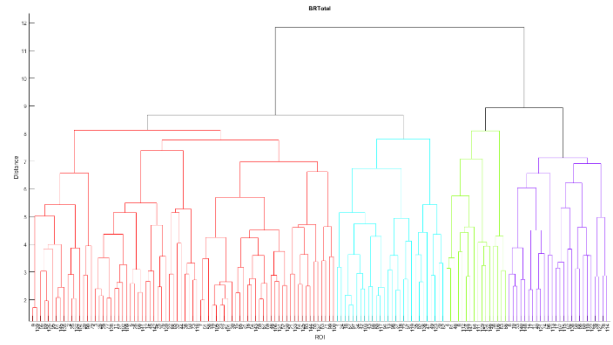
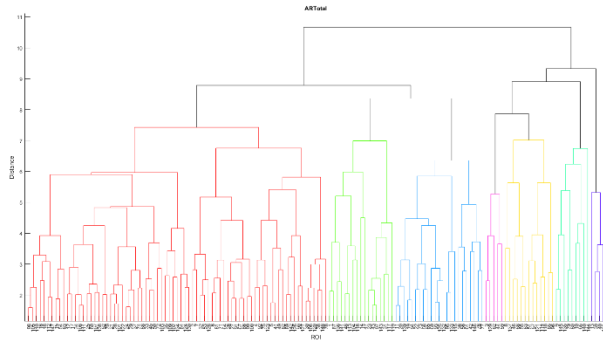


Ilustración G. Densidad de conectividad alto y bajo rendimiento en ToM.



*Ilustración H. Dendrograma alto rendimiento vs bajo rendimiento en ToM.*