



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA (INB)

**DESARROLLO DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL EN LA
ADOLESCENCIA Y SU CORRELATO CON EL DESEMPEÑO COGNITIVO**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
ZEUS GRACIA TABUENCA

TUTOR:
DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO
DEPTO. DE NEUROBIOLOGÍA CONDUCTUAL Y COGNITIVA
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA (UNAM)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DR. LUIS CONCHA LOYOLA
DEPTO. DE NEUROBIOLOGÍA CONDUCTUAL Y COGNITIVA
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA (UNAM)

DRA. ALEJANDRA EVELYN RUIZ CONTRERAS
DEPTO. DE FISIOLÓGÍA
FACULTAD DE MEDICINA (UNAM)

JURIQUILLA QUERÉTARO, AGOSTO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

*A mis papis,
por ese adolescente al que obligaron a terminar la secundaria
y ahorita es adicto a aprender.*

Índice

1. Resumen en español	3
2. Resumen en inglés	4
3. Agradecimientos	5
4. Introducción	7
5. Antecedentes	7
6. Justificación	28
7. Preguntas de investigación	28
8. Hipótesis	29
9. Objetivos	29
10. Sujetos, material y métodos	30
11. Resultados	35
12. Discusión	51
13. Conclusión	57
14. Anexos	79

1. Resumen en español

La adolescencia es un periodo de cambios relevantes a nivel biológico y conductual. Tres cuartas partes de los trastornos psiquiátricos tienen su primera incidencia en esta etapa del desarrollo, lo cual hace apremiante conocer cuales son las bases de su desarrollo cerebral. Este estudio evalúa la conducta mediante pruebas neuropsicológicas y la fisiología cerebral mediante resonancia magnética funcional (fMRI, por las siglas en inglés de *functional Magnetic Resonance Imaging*) en una muestra longitudinal de niñas/os y adolescentes con desarrollo típico. En concreto, se tomó la aproximación de red cerebral a través de la conectividad funcional de la señal de fMRI entre las regiones cerebrales. Sobre esta red o *conectoma* se aplicaron medidas de teoría de grafos, las cuales permiten evaluar la organización funcional de una red: centralidad, segregación e integración. También por medio de Análisis Topológico de Datos evaluamos el proceso de unión de los elementos de la red (i.e., las curvas de Betti-0 y Betti-1). En primer lugar, respecto al desarrollo cognitivo demostramos que las medidas de centralidad de patrones de conectividad inter-hemisférica correlacionan con el desempeño en habilidades viso-espaciales. También, demostramos que la conectividad funcional de las áreas fronto-parietales se relaciona con un mejor desempeño en tareas de flexibilidad cognitiva, las cuales evalúan la eficiencia para cambiar de estrategias durante la solución de un problema. Respecto al desarrollo cerebral, la organización funcional cerebral durante la adolescencia tiene un patrón no lineal cuadrático que aumenta las medidas de grafos así como disminuye las curvas de Betti, donde el punto de inflexión ocurre a partir del comienzo de los signos de la pubertad. Este efecto fue más pronunciado en las regiones frontales y parietales. Por último, aplicamos las curvas de Betti para demostrar que el *conectoma* en desarrollo típico difiere al del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), el cual es uno trastornos del desarrollo con mayor incidencia. En conclusión, esta tesis demuestra que las medidas del *conectoma* funcional reflejan el desarrollo cognitivo en la adolescencia. A su vez, demuestra que el desarrollo de los signos de la pubertad se ajusta mejor al desarrollo de la organización funcional cerebral en comparación con la edad cronológica, siendo de manera no lineal y de este modo permite consensuar las discrepancias previas en el campo que enfatizan sólo una propiedad de red. Aplicar las curvas de Betti sobre los *conectomas* de TDAH permite complementar los resultados preexistentes sobre teoría de grafos y aunar las discrepancias, en particular, apoya perturbación de los sistemas fronto-parietales asociados a la atención en dicho trastorno. Por lo tanto, las técnicas aquí utilizadas permiten evaluar el desarrollo cerebral y cognitivo, con potenciales aplicaciones para estudiar trastornos del desarrollo y de la conducta.

2. Resumen en inglés

Adolescence is a period with relevant changes at the biological and behavioral levels. Three-quarters of the psychiatric disorders have their onset during this period, which makes a highly relevant to understand the basis of brain development. This study evaluates the behavior using neuropsychological tests and brain physiology using of functional magnetic resonance imaging (fMRI) in a longitudinal sample of typically developing children and adolescents. Particularly, a brain network approach was taken based on the fMRI functional connectivity between brain regions. Taking this network or *connectome* is possible to apply graph theory measures, which evaluates the functional organization of a network: centrality, segregation, and integration. Besides, using Topological Data Analysis the process of connectivity binding of the network's elements was tested (i.e., Betti-0 and Betti-1 curves). First of all, regarding cognitive development, we demonstrate that centrality measures of the inter-hemispheric connectivity correlate with visuospatial performance. Also, we demonstrate that functional connectivity in fronto-parietal areas is associated with better performance in cognitive flexibility, which assesses the efficiency of strategy shifting when solving a problem. Regarding neurodevelopment, the brain functional organization along adolescence shows a non-linear quadratic trend that increases graph measures while decreasing the Betti curves, being the point of inflection the onset of the pubertal signs. This effect is more prominent in the frontal and parietal brain regions. Lastly, we applied Betti curves to demonstrate that the typically developing *connectome* differs from the one with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD), which is one of the developmental disorders with more incidence. In conclusion, this thesis demonstrates that measures based on the functional *connectome* reflect the cognitive development along with adolescence. It also demonstrates that the progress of the pubertal signs fits better with the development of the brain functional organization compared to chronological age, being non-linear, and it helps to reach an agreement in previous discrepancies, which tend to focus on only one network property. Applying Betti curves into the ADHD *connectome* allows for complementing the preexisting results and divergences about graph theory, particularly, these results support the disruption of fronto-parietal systems, those that are associated with attention. Hence, brain functional organization allows to assess brain and cognitive development, which implies that this is a useful tool to apply in developmental and behavioral disorders.

3. Agradecimientos

Esta tesis es el resultado de la colaboración de muchísima gente, muchísima gente, más de la que uno a simple vista puede imaginar. No sólo han participado los tutores, técnicos, universidad, consejo de ciencia y participantes, también han contribuido sobremanera compañeras/os del instituto, familiares e incluso *frikis*¹ que comparten su código libremente y contestaron mis preguntas de modo totalmente desinteresado. Yo sólo me he arrimado a cada uno de estos árboles para que me dieran sombra.

Mi supervisor, Sarael, me ha dado más sombra que el árbol del Tule. El llegó casi a la vez que yo al laboratorio y no ha hecho más que crecer y constantemente me ha empujado para crecer con él. Las palabras se quedarían cortas para expresar mi agradecimiento en lo académico y lo personal. También siempre he recibido el apoyo de los otros investigadores del grupo, los Doctores/as Barrios, Concha, Garza, Giordano, Mercadillo, Pasaye, Ruiz Contreras... y la familia sigue creciendo. Siempre que he necesitado algo me han apoyado, en este contexto uno se siente privilegiado.

Polito, ¡hijolé!, con toda la lata que te he dado y hasta el último día si necesitaba algo, pausabas lo que estabas haciendo y te levantabas a resolverme mis problemas con las máquinas y con todo lo demás. Me voy en deuda de muchos pozoles. ¡Muchas gracias, Leopoldo!

Mis compañeros del grupo de los BarriConchis+, de la maestría en ciencias y del posgrado. Siempre me habéis apoyado. Gracias. Lamento no mencionaros expresamente, pero sino esta tesis tendría unos agradecimientos más largos que los resultados. Os pido una disculpa, sobre todo a los de Irapuato que son bien sentidos.

Mi mujer. La Dra. de Gracia. Gracias por apoyarme todos los días dentro y fuera del instituto, a pesar de todas tus otras responsabilidades. Gracias por hacerme sentir afortunado y agradecido por pasar cada día contigo. No tengo palabras para expresar todo lo que me haces sentir, siempre se me dieron bien los números no las palabras. Te admiro muchísimo, por tú ética profesional y tu valor. Estos días has vuelto a casa después de arriesgar tu vida ayudando a desconocidos, incluso a aquellos que faltan al respeto a tu gremio, a su salud y, peor aún, la salud de los demás. Admiro mucho tu forma de ser y tu dedicación. Me siento muy orgulloso de ser tu compañero. Te amo.

Ya siento que he gastado todo mi repertorio de agradecimientos y apenas voy llegando a mi familia: la del viejo continente y la del nuevo mundo. Sois la misma. Vosotros sois mi razón de ser, mis raíces, mi ahorita y mi porvenir. Aquí se llevan mención honorífica mis papas. Nunca tuve buena disposición al estudio, siempre fui muy desmotivado a aprender y mucho menos a esforzarme. Vosotros me mantuvisteis a flote porque todas mis referencias fueron modelos de humildad y trabajo duro. Cuando por fin conocí las incógnitas del cerebro que me fascinaron, la mitad del trabajo ya estaba hecho.

¹En el mejor sentido de la palabra, y el que generalmente nos gusta.

No puede faltar el apoyo de las instituciones como el Instituto de Neurobiología en todo su alcance, así como la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), sin lugar a dudas la universidad de la nación. También importantísimo el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) que me asignó la Beca Nacional 330142/463748. Tampoco me puedo olvidar a todos los apoyos para congresos y conferencia internacionales que me han ayudado muchísimo en mi formación integral: Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP-UNAM), Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-UNAM) No. IN212219, *International Brain Reserach Organization (IBRO)*, *Latin American School for Education, Cognitive and Neural Sciences (LASchool)*, *Organization for the Human Brain Mapping (OHBM)* y *Society for Neuroscience (SfN)*.

Esta tesis no hubiese sido posible sin las contribuciones del personal de la UNAM, entre ellos: Luis Alberto Aguilar Bautista, Guadalupe Amador Uribe, Nuri Aranda López, Isaac Arelio Ríos, Leonor Casanova Rico, Juan Carlos Díaz Patiño, Cesar Arturo Domínguez Frausto, Carlos Sair Flores Bautista, Deisy Gasca Martínez, Omar González Hernández, Leopoldo González Santos, Michael Conrad Jeziorski, María Lourdes Lara Ayala, Braulio Alberto Lara Ruvalcaba, Gema Martínez Cabrera, Ramón Martínez Olvera, María del Carmen Mendoza López, Martha Beatriz Moreno García, Juan José Órtiz Retana, Erick Humberto Pasaye Alcaraz, Josefina Ricardo Garcell, María Eugenia Rosas Alatorre.

4. Introducción

La adolescencia es el periodo de transición entre la niñez y la edad adulta, la cual se caracteriza por cambios dramáticos a nivel biológico y conductual. Es considerada una etapa vulnerable del desarrollo dado que tres cuartas partes de los trastornos neuropsiquiátricos manifiestan en ella su primera incidencia (Kessler et al., 2005). Además, se trata de un periodo fundamental en la consolidación de procesos cognitivos tales como la planeación, inhibición o la memoria de trabajo (Luna et al., 2010).

Actualmente, existe un gran interés por encontrar biomarcadores capaces de caracterizar el desarrollo típico y atípico mediante imágenes cerebrales *in vivo* (Di Martino et al., 2014). En concreto, la técnica de imagenología por resonancia magnética permite explorar tanto la estructura como la función del cerebro de manera no invasiva, y al tomar la interdependencia de sus elementos es posible modelar el cerebro desde una perspectiva sistémica, como una red compleja, lo que se conoce como *conectoma*.

El propósito de este estudio es caracterizar el proceso de maduración funcional cerebral típico de una muestra longitudinal de adolescentes mediante la evaluación conductual medida a través de pruebas neuropsicológicas y la evaluación neurofisiológica medida por medio de la conectividad funcional cerebral extraída de imágenes de resonancia magnética funcional.

5. Antecedentes

La adolescencia es la etapa del desarrollo que se encuentra entre la niñez y la edad adulta, la cual está influenciada por factores psicológicos, biológicos y del entorno social (Blakemore et al., 2010). En términos de salud pública la Organización Mundial de la Salud la ubica entre los 10 y 19 años de edad cronológica (OMS, 2014), sin embargo, es variable entre individuos, poblaciones y culturas (Sawyer et al., 2018).

Este periodo se considera una etapa crítica del desarrollo puesto que tres cuartas partes de las primeras incidencias en trastornos neuropsiquiátricos (control de impulsos, abuso de sustancias, ansiedad, estado de ánimo y esquizofrenia) se manifiestan durante la adolescencia (Kessler et al., 2005). Existe un creciente interés en trazar trayectorias de neurodesarrollo dado que estos trastornos pueden ser entendidos como desvíos de los cambios madurativos típicos (Paus et al., 2008; Di Martino et al., 2014; Kaufmann et al., 2019). Recientemente se han impulsado proyectos que involucran grandes muestras y un seguimiento prospectivo como son el caso del proyecto *Generation R Study* (Jaddoe et al., 2007) que conlleva el seguimiento fenotípico y genotípico de cerca de 10,000 niños, así como los proyectos *IMAGEN Study* y *Human Connectome Project* (HCP-D), ambos contienen la evaluación conductual y estudios de resonancia magnética funcional de más

de 1,000 adolescentes cada uno. En la misma línea, el Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) comenzó en 2015 a evaluar 11,000 niños entre 9-10 años a lo largo de diferentes ciudades de los Estados Unidos de América (EUA) para seguirlos durante la adolescencia con el objetivo de delinear las trayectorias de maduración de este periodo (<https://abcdstudy.org/>). No obstante, actualmente no existen precedentes de muestras completas con seguimientos longitudinales en el periodo adolescente que combinen conducta e imagen funcional cerebral como es el caso de la presente tesis.

Durante este periodo se consolidan procesos cognitivos de fundamental relevancia. En la transición entre la niñez y la adolescencia se establecen las bases del procesamiento numérico, la lectura o las habilidades viso-espaciales (Houdé et al., 2010; Wimmer et al., 2015). Mientras que otros como las funciones ejecutivas se consolidan a lo largo de todo el periodo adolescente (Gur et al., 2012). Las funciones ejecutivas son un conjunto de capacidades interdependientes que permiten el control y planeación de la conducta (Lázaro y Ostrosky-Solís, 2012). El desempeño en tareas relacionadas al control ejecutivo experimenta una mejora considerable durante los 11-13 años de edad, posterior a una mejora lineal a lo largo de la adolescencia que tiende a cambiar de pendiente a partir de los 15-16 años y estabilizarse hasta alcanzar similar ejecución que la población adulta (Davidson et al., 2006; Baum et al., 2017). Tradicionalmente las funciones ejecutivas se han atribuido a los lóbulos frontales (Lázaro y Ostrosky-Solís, 2012), sin embargo, a través de estudios de neuroimagen se han asociado a interacciones fronto-parietales (Reineberg et al., 2015), cortico-subcorticales (Alcauter et al., 2014) e interhemisféricas (Moreno et al., 2014).

A nivel cerebral, durante este periodo del desarrollo se producen cambios morfológicos relevantes, tales como un descenso generalizado de la densidad de materia gris, volumen y grosor cortical, mientras que hay un aumento de la sustancia blanca que tiende a estabilizarse hasta la edad adulta (Gogtay et al., 2004; Lenroot et al., 2007; Coupé et al., 2017). El descenso generalizado de sustancia gris a lo largo de la adolescencia se relaciona con la “poda” sináptica. Estudios *post-mortem* en primates humanos y no humanos han mostrado un aumento de la densidad sináptica previa a la pubertad, seguida por un posterior declive (Bourgeois et al., 1994; Rakic et al., 1994; Huttenlocher et al., 1997). Sin embargo, estos estudios también mostraron que el descenso de la densidad sináptica no es suficiente para explicar el descenso pronunciado de la materia gris durante la adolescencia, otros factores como el aumento de la mielina intra-cortical también acentúan este proceso (Eickhoff et al., 2005; Paus, 2005).

Respecto a la actividad cerebral, la tasa de consumo metabólico cerebral, que puede ser medida a través de un radio-fármaco que se adhiere a la glucosa (fluorodesoxiglucosa) mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET), sigue un patrón de ‘U’ invertida a lo largo del desarrollo, donde alcanza su punto álgido en torno a los 8 años de edad cronológica y tiende disminuir en la adolescencia estabilizándose en la edad adulta (Chugani et al., 1987; Chugani, 1998). Este patrón

es homogéneo a lo largo de los lóbulos cerebrales, núcleos subcorticales y cerebelo. Este resultado parece contraintuitivo, dado que esperaríamos que el cerebro de un adolescente tiene un mayor consumo metabólico respecto al de un niño de primaria, sin embargo, lo que muestran estos estudios es que el cerebro adolescente es más eficiente en términos de consumo de energía. Es decir, el cerebro adolescente gasta menos pero hace más... a pesar de que muchas veces puede parecer lo contrario.

En suma, durante la etapa adolescente se produce una maduración sobre el control y planeación de la conducta que termina asentándose en el futuro desempeño de la edad adulta. Además, el cerebro adolescente está en constante cambio a nivel estructural, un proceso marcado por la poda sináptica y la mielinización de los tractos principales y la sustancia gris intra-cortical. No obstante, a pesar de que a nivel conductual el adolescente empieza a emular el desempeño del adulto, su cerebro tiende a consumir menos energía, por tanto, puede asumirse un proceso de eficiencia energética donde se están sentando las bases para un funcionamiento óptimo ante las demandas del medio.

En los siguientes apartados voy a describir los aspectos técnicos y metodológicos de esta tesis. En primer lugar me centraré en definir el contexto madurativo de la adolescencia y cómo puede medirse de manera indirecta. Después, describiré los procesos cognitivos que se consolidan en este periodo, con particular énfasis en las funciones ejecutivas. Posteriormente, me enfocaré en describir cómo a través de la imagenología por resonancia magnética podemos *inferir* la actividad local cerebral sin la necesidad de abrir el cráneo. Cómo es posible medir la interacción de las distintas regiones del cerebro, incluso cuando nos pueda parecer que el cerebro *no está haciendo nada*. Cómo usando esta interacción se puede recrear el cerebro como una red compleja y extraer sus propiedades de manera cuantitativa y comparable. El objetivo de esta tesis es integrar la conducta y la fisiología cerebral en un contexto de cambio madurativo, la adolescencia.

La etapa adolescente: ¿cuándo empieza y cuándo acaba la adolescencia?

La adolescencia se define como un periodo de transición entre la niñez y la edad adulta. Sin embargo, el desarrollo fisiológico es variable entre individuos y entre poblaciones (Blakemore et al., 2010), e incluso este periodo es variable entre diferentes culturas (Sawyer et al., 2018).

A nivel biológico, el origen y final de la adolescencia viene marcado por la pubertad. La pubertad se caracteriza por cambios en tres eventos endocrinos: adrenal, gonadal y factor de crecimiento.

- El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal comienza a activarse alrededor de los 6-8 años de edad cronológica, este evento se conoce como *adrenarca* y se caracteriza por la maduración de la corteza adrenal y su consiguiente producción de andrógenos, principalmente DHEA (dehydroepiandrosterona) y andona (D4-androstenediona) (Auchus y Rainey, 2004; Mouritsen et al., 2013). A nivel fisiológico, la adrenarca precipita el crecimiento de vello púbico y axilar.

- La activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, *gonadarca*, se da comúnmente a partir de los 10-11 años y constituye la adquisición de la competencia reproductiva. Este eje es responsable de la diferenciación sexual durante la gestación, mediante la liberación de esteroides, principalmente testosterona y estradiol (Herting y Sowell, 2017). A partir del primer año de vida, el eje permanece silente hasta aproximadamente los 10-11 años, donde el hipotálamo comienza a secretar la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). GnRH provoca a su vez la liberación de las hormonas luteinizante (LH) y estimuladora del folículo (FSH) en la hipófisis. Éstas activan los cambios madurativos en las gónadas (ovarios y testículos), provocando la capacidad reproductiva de generar gametos. Además, las ya maduras gónadas liberan esteroides, estrógenos y testosterona, los cuales acrecientan los cambios en los órganos reproductivos (Blakemore et al., 2010).
- El eje del crecimiento experimenta un incremento acelerado en la entrada de la pubertad (Blakemore et al., 2010). Aproximadamente el crecimiento corporal a partir del cuarto año de vida sigue un crecimiento relativamente constante (5–6 cm/año y 2.5 kg/año), sin diferencias marcadas entre niños y niñas (Rogol, 2010). Las secreciones de la hormona del crecimiento se exacerban al inicio de la pubertad, produciendo un incremento en la tasa de crecimiento corporal aproximadamente entre los 9-10 años en niñas y 10-11 años en niños (Rogol, 2010). Por otro lado, al inicio de la pubertad se producen dimorfismos en las trayectorias de crecimiento en los tejidos grasos, con un aumento en la tasa de las niñas respecto de los niños a partir de los 9 años de edad cronológica, mientras que las trayectorias de tejidos no grasos se incrementan mayormente en niños respecto a niñas a partir de los 11 años (Wells, 2007).

Cabe mencionar que los eventos fisiológicos asociados a la adolescencia se han adelantado durante el siglo XX fruto de los cambios en la nutrición, higiene y los avances en medicina (Sawyer et al., 2018). La edad de la primera menstruación (*menarca*) se adelantó al menos tres años durante el siglo pasado en los países industrializados (Gluckman y Hanson, 2006). Adicionalmente, la transformación de la sociedad después de la industrialización ha propiciado el retraso de la maduración psicosocial, generando por primera vez una disociación entre los factores fisiológicos y el rol social (Gluckman y Hanson, 2006).

El rol social de la adolescencia también es variable y está altamente influenciado por la etnia. La Organización Mundial de la Salud define la adolescencia entre los 10 y 19 años de edad cronológica en términos de salud global (OMS, 2014). Tradicionalmente, el final de la adolescencia se marcaba por el matrimonio y la paternidad, sin embargo, en las últimas cuatro décadas la edad del matrimonio y la edad del primer nacimiento se han retrasado hasta cuatro años tanto en países emergentes como industrializados (Raymo et al., 2015). Además, la extensión de los planes edu-

cativos previos al empleo, el incremento de la participación de la mujer en el mercado laboral, la mayor tolerancia ante los métodos anticonceptivos y el retraso en la independencia económica han relegado la transición entre los roles adolescencia-adulthood (Sawyer et al., 2018). Dado el retraso de los eventos que propician la adquisición del potencial humano, expertos y comisiones de salud global están considerando ampliar el intervalo temporal de la adolescencia desde los 10 a 24 años de edad cronológica en términos de políticas de salud pública (Patton et al., 2016, 2018; Sawyer et al., 2018).

Dicho todo esto, queda patente que el inicio de la adolescencia es multifactorial en términos biológicos, pero además es contextual, por lo que todavía hace más difícil medir este fenómeno de manera precisa. Blakemore et al. (2010) hacen una excelente revisión a este respecto desde la perspectiva de la correspondencia con las técnicas de imagen cerebral. Basar la pubertad en la medida de un número finito de hormonas es una aproximación sesgada dada la complejidad del fenómeno, pero, describe dos medidas indirectas que engloban el efecto de los tres ejes hormonales mencionados anteriormente. Estas son las etapas de Tanner (Tanner, 1971; Tanner y Whitehouse, 1976) y la escala de desarrollo de pubertad de Petersen (Petersen et al., 1988). La escala de Tanner categoriza a los individuos en una escala ordinal del uno al cinco, basándose en el vello púbico y desarrollo del busto (mujeres) o genitales (varones). Por el otro lado la escala de Petersen o PDS (*Pubertal Development Scale*, en inglés) se basa en un cuestionario con preguntas tipo *Likert* sobre el crecimiento de estatura, vello púbico y cambio en la piel, más vello facial y cambio de la voz en varones o crecimiento del busto y menarca en mujeres; resultando en un intervalo entre ausencia (1), primeros signos (2), signos evidentes (3) y pubertad completada (4). Aunque estas medidas no están exentas de limitantes. La primera fue validada en un único grupo étnico, por tanto, puede estar sesgada al aplicarse a otros grupos étnicos y mujeres con sobrepeso pueden categorizarse de manera imprecisa. Mientras que PDS está sesgada por la imagen personal del individuo que no necesariamente se puede equiparar a su desarrollo hormonal. Por consiguiente, no existe todavía una estrategia consensuada que sea tan robusta como la edad cronológica la cual es una medida altamente precisa y reproducible, pero no necesariamente refleja el estadio adolescente. La sugerencia de Blakemore y cols. es que las medidas a seleccionar relacionadas a la pubertad deben ser acordes a la hipótesis de trabajo dado que no existe un estándar consensuado de referencia.

Desarrollo de las habilidades viso-espaciales

No sólo el adolescente experimenta cambios marcados en su fisonomía corporal y cerebral, también se consolidan procesos cognitivos ligados al aprendizaje como el procesamiento numérico o la lectura (Houdé et al., 2010). Sin embargo, es de especial relevancia las capacidades que monitorean la atención visual y orientación espacial, es decir, las habilidades viso-espaciales. Las

habilidades viso-espaciales son el pilar que sustentan otros procesos cognitivos como la detección de estímulos en movimiento, la rotación mental, la discriminación de estímulos visuales, e incluso las matemáticas (Del Giudice et al., 2000; Tzuriel y Egozi, 2010; Lambert y Spinath, 2018). Las habilidades viso-espaciales mejoran gradualmente a lo largo del periodo adolescente (Burggraaf et al., 2016), sin embargo, la atención visual y la memoria viso-espacial alcanzan un desempeño similar al de los adultos al final de la primera década de vida (Wimmer et al., 2015), es decir, al final de la niñez e inicio de la adolescencia.

Las habilidades viso-espaciales se han relacionado principalmente a los lóbulos parietales por estudios de lesión en trastornos de la atención como el neglect (Corbetta y Shulman, 2011). Mientras que estudios de neuroimagen, han enfatizado la actividad del surco intra-parietal (IPS; parte de la red dorsal de la atención), y la corteza occipito temporal (COT; parte de la red ventral de la atención) (Siman-Tov et al., 2007; Houdé et al., 2010). En concreto, estos hallazgos muestran un patrón de lateralidad, con mayor relevancia en el hemisferio derecho para el IPS (Wang et al., 2016) y en el izquierdo para la COT (Siman-Tov et al., 2007). Sin embargo, se desconoce cuales son los efectos dentro de estas redes en un contexto de desarrollo. Previamente, Alcauter et al. (2017) demostraron que sobre una red lateralizada al hemisferio izquierdo, la cual fue extraída a través de análisis de componentes independientes de la conectividad funcional cerebral en estado de reposo, se asociaba a la red de la lectura y donde mayor conectividad fronto-estriatal en el hemisferio izquierdo dentro de dicha red se relacionó con un mejor desempeño en estas tareas. Por tanto, podemos asumir la conectividad funcional cerebral como una herramienta para evaluar el desarrollo cognitivo de capacidades lateralizadas.

Las Funciones Ejecutivas en la adolescencia

Eventualmente, durante la adolescencia se asienta la evaluación de las propias capacidades, es decir, la meta-cognición. Esta capacidad permite estimar la eficiencia de las habilidades que una/o posee y elegir la mejor estrategia para la resolución (Weil et al., 2013; Schneider y Löffler, 2016). La meta-cognición es una parte esencial en el control y la planeación de la conducta, los cuales se asientan también en este periodo, en particular, este conjunto de capacidades se denominan funciones ejecutivas y tienen cambios importantes en la adolescencia.

Las funciones ejecutivas se definen como “el proceso psicológico que permite el control consciente del pensamiento y las acciones” (Zelazo y Müller, 2002). Por tanto, éstas son un conjunto de capacidades cognitivas necesarias para formular objetivos, planear cómo lograrlos y llevar a cabo dicho plan de manera efectiva (Lezak, 1982).

Las funciones ejecutivas se pueden subdividir de manera consensuada en tres procesos principales: la inhibición, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva (Miyake et al., 2000; Lehto

et al., 2003; Lázaro y Ostrosky-Solís, 2012). Sobre estas funciones de alto nivel se sustentan otros procesos como el razonamiento, la resolución de problemas y el planeamiento de la conducta (Diamond, 2013).

Estos procesos cognitivos se han estudiado ampliamente a través de baterías neuropsicológicas. Estos test involucran una serie de pruebas, donde cada una evalúa un rendimiento particular (e.g., número de aciertos, latencia de respuesta, etc.). Finalmente, estos resultados se toman en conjunto y se validan en muestras independientes por medio de análisis confirmatorio que extrae una componente común de la información que comparten dichas pruebas y, además, corrobora su reproducibilidad (Merino y Privado, 2015; Merino et al., 2015). Estas componentes se consideran *constructos* y permiten asignar valores cuantitativos a los procesos cognitivos de interés en relación a una población normativa.

A continuación, voy a describir los tres principales procesos de las funciones ejecutivas previamente mencionados. También, voy a enumerar las pruebas neuropsicológicas más comunes asociadas a ellos, de modo que sirvan de contexto a la hora de mencionar los efectos más notorios que se han reportado en el periodo adolescente.

La **inhibición** implica ser capaz de controlarse a uno mismo la atención, la conducta, el proceso de pensamiento y/o las emociones para obtener un objetivo, evadiendo cualquier distracción externa o predisposición interna (Diamond, 2013). Por consiguiente, el control inhibitorio permite poner atención de manera selectiva, mantener la concentración en el objeto de interés y suprimir la atención a otros estímulos. Algunos de los paradigmas más utilizados para evaluar la capacidad de inhibición son las tareas de tipo:

- *Antisácadadas*: evalúa la capacidad de evitar el reflejo prosacádico del ojo ante la presencia de un estímulo saliente (Luna et al., 2004).
- *Flanker*: evalúan la capacidad de atención selectiva a un estímulo central evadiendo la información de los estímulos que lo rodean. Cuando los estímulos distractores son incongruentes aumenta la proporción de errores y los tiempos de reacción (Eriksen y Eriksen, 1974).
- *Go/No-go*: requiere realizar una acción ante la presencia de un estímulo (*go*), pero ante la presencia simultánea de otro estímulo (*no-go*) se debe evadir la acción (Drewe, 1975).
- *Simon task*: consiste en presentar dos estímulos que requieren dos respuestas diferentes, sin embargo, se suelen presentar en orientación congruente o incongruente (Simon y Wolf, 1963).
- *Stroop*: evalúan la capacidad de precisión y reacción ante la presencia de un estímulo con información incongruente, generalmente se utiliza la incongruencia entre el color y la palabra de dicho color (Stroop, 1935).

Davidson et al. (2006) evaluaron el control inhibitorio a través de varias tareas tipo *Simon* en una amplia muestra de niñas/os, adolescentes y adultos jóvenes (n = 325; rango de 4-45 años). Observaron que el número de errores como el tiempo de reacción disminuye gradualmente durante la primera y segunda década de vida, aproximadamente a los trece años de edad se llega al desempeño asintótico de los adultos jóvenes. También, Huizinga et al. (2006) observaron en una muestra de niñas/os, adolescentes y adultos jóvenes (n = 384; rango: 7-21 años) que el desempeño en tareas tipo *Go/No-go*, *Flanker* y *Stroop*, se alcanza aproximadamente a los 15 años de edad, sin embargo, los tiempos de reacción siguen siendo ligeramente menores a los de los adultos jóvenes. En tareas de antisácadas, Luna et al. (2004) observaron el proceso madurativo en una muestra de 8-30 años de edad (n = 245) observando un descenso dramático entre los 8 y 14 años en el número de errores, de 45 a 23 %, respectivamente, y estabilizándose hasta la edad adulta; de igual modo con los tiempos de latencia donde el descenso más pronunciado se produce entre los 8 a 15 años de edad (de aproximadamente 450 a 400 milisegundos, respectivamente), alcanzando posteriormente un valor asintótico.

El control inhibitorio es una parte fundamental en el desarrollo personal y es la base para un buen funcionamiento en multitud de situaciones sociales y profesionales. Moffitt et al. (2011) siguieron de manera longitudinal a poco más de 1,000 sujetos desde su nacimiento hasta los 32 años de edad, estos autores observaron que los adolescentes son más proclives a realizar conductas de riesgo y de falta de control de impulsos (e.g., distraerse con facilidad, aguardar un turno, etc.) que los niños de 3-11 años. Además, reportaron que la capacidad inhibitoria medida en la infancia se asocia con menor riesgo de consumo de tabaco u otras sustancias de abuso, así como menor incidencia en conductas disruptivas en la adolescencia. También, evaluaron la relación entre el control inhibitorio en la niñez con la condición física y mental en la edad adulta, hallaron una correlación negativa con la incidencia de sobrepeso, presión arterial y problemas asociados al consumo de sustancias, así como una asociación positiva con un mejor salario laboral y mayor satisfacción personal. Estas asociaciones fueron significativas controlando inteligencia, género y estatus socio-económico. Por ende, el rol de la inhibición durante el desarrollo es una parte fundamental en el desarrollo idiosincrásico de un individuo, y es necesario tenerse en cuenta no sólo en los aspectos educativos sino a nivel de políticas de salud pública.

La **memoria de trabajo** se define como la habilidad para mantener y manipular información durante periodos cortos de tiempo sin el apoyo de ayudas externas (Baddeley, 1992; Best y Miller, 2010). Esta capacidad es crucial a la hora de incorporar (o “refrescar”) nueva información a un plan que estamos elaborando, considerar alternativas y relacionar mentalmente distintos elementos para generar relaciones entre ellos. Sin memoria de trabajo seríamos incapaces de tener un razonamiento adecuado o un pensamiento creativo concluyente, ya que es necesario comprender relaciones aparentemente independientes que al ser considerados ente un todo global cobran sentido el resto

de las partes (Diamond, 2013). De este modo, la memoria de trabajo es una parte fundamental en el planeamiento y la toma de decisiones. La memoria de trabajo se evalúa mediante paradigmas tales como:

- Cubos de *Corsi*: requiere que el participante memorice una secuencia planeada sobre unos cubos distribuidos espacialmente y la repita en el mismo orden o de manera inversa (Corsi, 1972).
- *Digit-span*: evalúan la capacidad de retención de elementos alfa-numéricos, y se puede pedir la devolución de tales elementos en el mismo orden o de manera inversa (Blackburn y Benton, 1957).
- *N-back*: consiste en la presentación de estímulos de manera serial, donde el participante debe responder si el estímulo presente coincide con aquel presentado 'N' estímulos atrás. La dificultad aumenta cuanto mayor es el valor de 'N' (Kirchner, 1958).
- Señalamiento autodirigido: esta tarea se compone de un conjunto de elementos distribuidos espacialmente y el participante debe seleccionar el máximo número de ellos siguiendo varias reglas: sin repetir elementos y sin tocar elementos aledaños (Petrides y Milner, 1982; Ross et al., 2007).
- *Sternberg*: consiste en la presentación de un conjunto de caracteres alfa-numéricos, seguido de una segunda presentación de caracteres, donde se pide reconocer si alguno de estos coincide con alguno de los anteriores (Sternberg, 1969).

Estos paradigmas evalúan la capacidad de carga en la memoria de trabajo, así como la capacidad de manipular dichos elementos.

La capacidad de mantener información mentalmente se desarrolla en los primeros meses de vida, sin embargo, retener información y realizar un tipo de manipulación mental requiere de un proceso más lento del desarrollo. Cowan et al. (2011) evaluaron el desarrollo en la memoria de trabajo mediante una tarea de señalamiento autodirigido en niñas/os y adolescentes (n = 90; 6.3-21.2 años), observando que la carga de elementos aumenta gradualmente desde 1-1.5 elementos promedio desde los 6-9 años de edad a 2-2.5 elementos entre 11-13 años de edad y 2.5-3 elementos al final de la adolescencia entre 18-21 años. Además, Gathercole et al. (2004) evaluaron la memoria de trabajo mediante nueve tareas de tipo *digit-span* (dígitos, palabras, no-palabras, dígitos en reversa, patrones visuales, laberintos, dígitos invertidos, escucha y conteo) y cubos de Corsi en una amplia muestra de niñas/os y adolescentes (n = 634; 4-15 años), mostraron que el desempeño aumenta gradualmente en la mayoría de las pruebas desde los 4 a los 15 años, sin embargo, también observaron que en tres tareas (dígitos, palabras, no-palabras) la asíntota de mayor desempeño se

alcanza a los 13 años de edad. También, Huizinga et al. (2006) evaluaron la memoria de trabajo mediante varias tareas tipo *digit-span* ($n = 384$; 7-21 años) donde se pedía memorizar elementos visuales o palabras, observaron que hay un incremento en el desempeño desde la niñez al inicio de la adolescencia y posteriormente aumenta gradualmente la proporción de aciertos hasta comienzos de la edad adulta.

El modelo más consensuado de las funciones ejecutivas asume tres constructos principales: inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Esta división viene marcada por la replicación de análisis confirmatorios de varios estudios con diferentes baterías neuropsicológicas y aplicadas en muestras amplias (Miyake et al., 2000; Lehto et al., 2003). Sin embargo, estos tres constructos no son independientes los unos de otros, para un óptimo funcionamiento en cada uno es necesario la plena capacidad en los otros. En particular, la memoria de trabajo permite retener información para desempeñar un fin, facilitando el control inhibitorio a otro tipo de información no relevante (Diamond, 2013). Y viceversa, la inhibición ante estímulos distractores ayuda a la retención de la memoria de trabajo. Tanto la literatura de control inhibitorio como de memoria de trabajo muestran gran similitud en el desarrollo gradual en la transición niñez-adolescencia y llegando a un desempeño asintótico al final del periodo adolescente, mostrando la fuerte interdependencia entre ambos procesos.

La **flexibilidad cognitiva** se define como la capacidad para cambiar de manera reversible y/o prospectiva entre múltiples tareas, operaciones o estados mentales (Miyake et al., 2000; Best y Miller, 2010). Por lo tanto, la flexibilidad cognitiva es la capacidad para cambiar de perspectiva (tanto externa como interna), ser capaz de pensar “fuera de la caja”, es decir, reconocer que las estrategias utilizadas para resolver un problema no son eficientes, y es necesario buscar una *nueva* aproximación para tratar de solucionarlo. Esta capacidad implica ser lo suficientemente flexible para reconocer las limitantes y admitir los propios errores, así como tomar ventaja ante resultados que no se adecuaron a las expectativas iniciales (Diamond, 2013). Las tareas más utilizadas para la evaluación de la flexibilidad cognitiva son:

- **Fluidez:** mide la capacidad de generar la mayor cantidad de resultados posibles en un tiempo determinado (Regard et al., 1982; Baldo y Shimamura, 1998). Los paradigmas más comunes evalúan fluidez verbal (e.g., palabras que empiezan con una determinada letra, categoría semántica, etc.) o no verbal (e.g., dibujo de diferentes patrones en bloques delimitados por puntos).
- **Tarea de Clasificación de Cartas de Wisconsin:** esta tarea consiste en ordenar cartas en base a su forma, color o número a través de la retroalimentación del evaluador. El participante debe clasificar las cartas en cuanto a una estrategia desconocida que varía a lo largo de la aplicación (Milner, 1963). Esta prueba no sólo mide el desempeño en número de aciertos o

categorías completadas también permite evaluar los errores y si estos son perseverativos, es decir, la inflexibilidad del participante a cambiar de estrategia.

Respecto al desarrollo de la flexibilidad cognitiva en la etapa adolescente, Matute et al. (2004) evaluaron la fluidez verbal en una muestra de niñas/os y adolescentes ($n = 171$; 6-15 años) observando un aumento gradual a lo largo de ese periodo del número de elementos tanto verbales como gráficos. Estos resultados fueron replicados por Van der Elst et al. (2011) ($n = 294$; 6.5-15.8 años), obteniendo un aumento lineal en dado intervalo. Por otro lado, Somsen (2007) evaluó la tarea de Clasificación de Cartas de Wisconsin en una amplia muestra de niñas/os y adolescentes ($n = 259$; 6.5-18.2 años) mostrando un cambio muy significativo en la transición entre la niñez y la adolescencia. Todas las escalas de desempeño mejoran gradualmente desde los 6 a los 11 años de edad (aciertos, categorías, menor número de errores perseverativos) y se mantienen constantes salvo el número de errores perseverativos que vuelve a disminuir a partir de los 15 años de edad.

La flexibilidad cognitiva se consolida en el desarrollo a la par que la inhibición o la memoria de trabajo, no obstante requiere de ambas capacidades para un rendimiento adecuado. Se necesita la capacidad de inhibir perspectivas previas para añadir y manipular otras nuevas en la memoria de trabajo, por tanto, la flexibilidad cognitiva necesita asentarse en el resto de las funciones ejecutivas para realizar un desempeño pertinente.

De manera conjunta, Gur et al. (2012) evaluaron el desempeño en las funciones ejecutivas mediante tres tareas (clasificación, dígitos/letras secuenciales y *N-back*) en una amplia muestra ($n = 882$; 8-21 años) observando un aumento lineal en el desempeño entre los 8-15 años seguido de un cambio de pendiente donde se alcanza la asíntota al comienzo de la edad adulta.

A lo largo de la literatura revisada hay un patrón claro de un salto cualitativo entre el desempeño posterior al comienzo de la adolescencia, con una tendencia a la estabilización respecto al inicio de la edad adulta. También es patente que el desarrollo de los tres constructos que engloban a las funciones ejecutivas: inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva; sendas muestran una similar tendencia de mayor desempeño a lo largo del desarrollo, lo cual evidencia el carácter de interdependencia de dichos constructos entre sí para una ejecución óptima, incluso cuando son evaluados por separado.

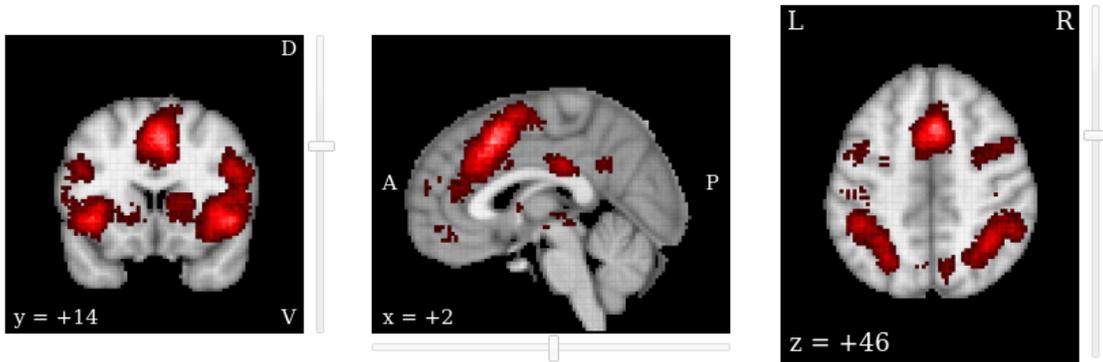
Neuroimagen de las funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas se han relacionado principalmente a los lóbulos frontales a través de las evidencias neurológicas y de la neuropsicología (Eslinger et al., 2004; Pérez, 2005). Sin embargo, con la emergencia de las técnicas de neuroimagen a lo largo del siglo XX, se ha observado que las regiones cerebrales implicadas en el desempeño ejecutivo va más allá de los lóbulos frontales, involucrando regiones parietales, ténporo-occipitales y subcorticales (Simmonds et al., 2008).

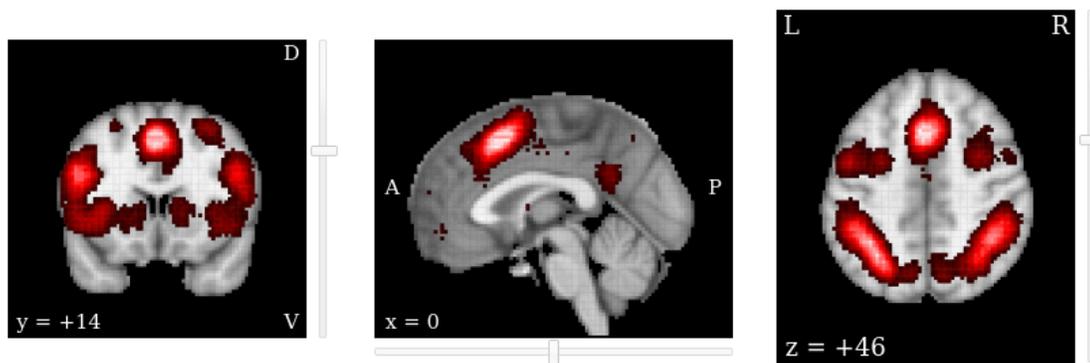
Una de las maneras más efectivas de evaluar la reproducibilidad de los hallazgos científicos son los estudios de meta-análisis. Estos se basan en la recopilación de estudios con mismas características y se hace inferencia sobre el poder estadístico de los resultados en conjunto, de este modo los resultados de un meta-análisis son mucho más robustos que los de un estudio singular. Al respecto de estudios de fMRI, la plataforma Neurosynth (<https://neurosynth.org/>) recopila más de 14,000 estudios organizados por tópicos. De estos, incluye 601 estudios de inhibición, 1091 de memoria de trabajo y 120 de flexibilidad cognitiva.

En la Figura 1 podemos observar cuales son las áreas que de manera consistente aumenta la intensidad de la señal de fMRI al realizar tareas de funciones ejecutivas. Estas áreas incluyen de manera bilateral el surco intraparietal, giro superior frontal, área motora suplementaria, ínsula y estriado. Este patrón se conoce comúnmente como red ejecutiva o positiva a tarea o *task positive network* (Corbetta et al., 2002; Fox et al., 2005), y se relaciona a procesos de alto rendimiento cognitivo, como de hecho son las funciones ejecutivas. Sin embargo, es llamativo que el patrón es prácticamente igual en los tres constructos (el tamaño de los clústers varía, pero se debe mayormente al tamaño del efecto del número de estudios). Es decir, ante diferentes demandas cognitivas ciertas áreas de activación son idénticas, y esto se debe a que son áreas multimodales de integración.

Inhibición (N=601)



Memoria de trabajo (N=1,091)



Flexibilidad cognitiva (N=120)

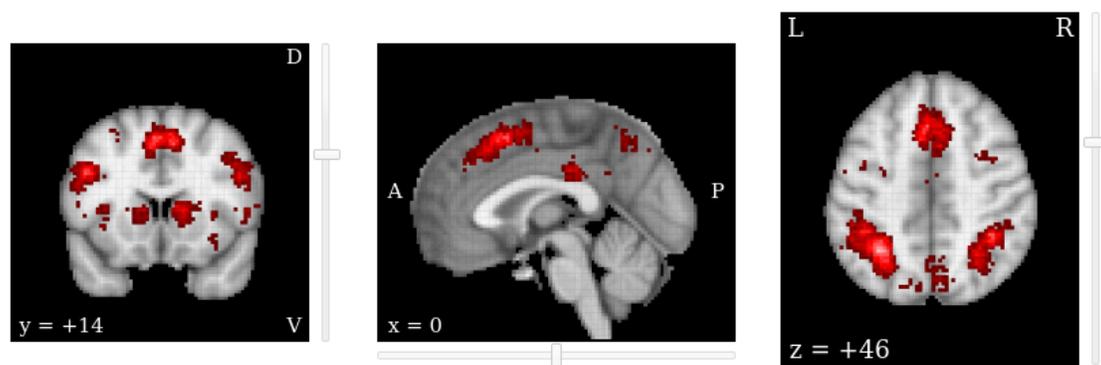


Figura 1: Vista ortográfica de meta-análisis de estudios de fMRI con paradigmas experimentales de tareas de funciones ejecutivas: inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. N indica el número total de estudios de cada meta-análisis. Sólo valores z (*uniformity test maps*) sobre corrección de múltiples comparaciones de *False Discovery Rate* (Benjamini y Hochberg, 1995) a nivel FDR $q < 0.01$ se muestran en rojo. Búsqueda a 23/08/2020, términos: *inhibition, working memory, shifting*.

Uno podría pensar que el área que se activa es al área que *corresponde* a un proceso cognitivo o conducta particular, pero no es así como se debe interpretar los resultados de fMRI. La dinámica de actividad cerebral es mucho más compleja y basarnos sólo en mapas de actividad nos puede derivar a interpretaciones excesivamente reduccionistas. No obstante, esta limitante no implica que debamos ceñirnos a una sola interpretación de los patrones de actividad cerebral, al contrario, estamos observando una red cerebral bien definida espacialmente que responde a la integración de múltiples procesos. Podemos, por tanto, tomar esta perspectiva para entender el cerebro como un sistema donde distintas redes interactúan ante las constantes demandas del medio interno y/o externo para responder de manera eficiente. De aquí parte la aproximación de la conectividad funcional cerebral.

Resonancia Magnética funcional

La técnica de imagenología por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés de *Magnetic Resonance Imaging*) se deriva de los principios físicos de la resonancia magnética nuclear. Tomando de referencia un campo magnético potente se puede extraer información de los núcleos atómicos, generalmente, se enfoca a los protones de hidrógenos ya que es el elemento más abundante en la mayoría de los sistemas biológicos. De este modo es posible extraer la señal nuclear de manera tomográfica de un cuerpo humano sin ejercer radiación ionizante, es decir, es una técnica que no tiene efectos nocivos (Hornak, 2008).

La MRI además de permitir estudiar la estructura interna del cerebro, permite inferir cambios metabólico en el tejido a través de las fluctuaciones locales del estado magnético de la hemoglobina (Hb). Previamente, se había demostrado que la Hb cambia su estado magnético dependiendo de su estado de oxigenación (Pauling y Coryell, 1936) y este cambio es susceptible de ser detectado debido a la susceptibilidad magnética que provoca la deoxi-hemoglobina, la cual es paramagnética, y altera el campo magnético circundante (Thulborn et al., 1982). Ogawa et al. (1990) aprovecharon estos supuestos para realizar un estudio dinámico *in vivo* alterando las concentraciones de oxígeno. Observaron que las concentración de oxígeno afecta al contraste de las imágenes de resonancia y este efecto no es específico a los vasos sanguíneos, también al tejido circundante. De este modo, es posible inferir los estados de consumo metabólico de oxígeno en el tejido cerebral, estos autores denominaron a estas fluctuaciones como señal BOLD (por, *Blood Oxygenation Level Dependent*), aunque es más ampliamente conocida como señal fMRI (por, *functional Magnetic Resonance Imaging*). Este estudio dio pie a que Kwong et al. (1992) hiciesen un estudio dinámico de fMRI en humanos, presentando en bloques “on/off” la presencia o no de un estímulo visual. Lo que observaron fue un aumento de la intensidad de las imágenes en el área visual primaria, eso sí, con un ligero retardo de pocos segundos.

El mecanismo propuesto se basa en los cambios en la demanda de oxígeno en el tejido cerebral.

Las neuronas del parénquima cerebral precisan del abastecimiento de oxígeno para oxidar metabólicamente la glucosa y así obtener energía celular, este proceso promueve el aumento del flujo sanguíneo de sangre oxigenada. La extracción de oxígeno se lleva a cabo por parte de los astrocitos (un tipo de célula glial), los cuales actúan de intermediarios entre las neuronas y los vasos sanguíneos, sin embargo, la proporción de extracción de oxígeno es inferior a la demanda del flujo lo que provoca un exceso de oxi-hemoglobina. Este fenómeno se denomina desacople neurovascular y genera el efecto de respuesta hemodinámica, el cual es susceptible de ser registrado en el tejido circundante por medio de secuencias de fMRI. Se trata, por tanto, de un artefacto de la Hb en las imágenes de resonancia magnética, pero que nos permite inferir indirectamente la actividad neural de manera no invasiva. No obstante, la señal de fMRI no permite medir de modo instantáneo la actividad neural, es un efecto más lento y se registra con unos segundos de retraso, pero sí permite distinguir periodos cortos y largos de actividad neural (Uludag et al., 2005).

A pesar de que este mecanismo propuesto es ampliamente consensuado no exime a la fMRI de su polémica. La señal de fMRI no se basa en principios físicos, es decir, produce unidades relativas respecto a una línea base arbitraria y con cambios en el orden de aproximadamente el 1-5 %, lo cual implica estrategias de mitigación muy estrictas para distinguir la relación señal-ruido (Parrish et al., 2000). Estas estrategias pueden incluir adquisiciones más largas o con más repeticiones (Murphy et al., 2007) y/o aplicar controles estridentes de falsos positivos (Bennett et al., 2009; Eklund et al., 2016). Independientemente de estos detalles técnicos, sí se ha demostrado que la señal de fMRI es un correlato de otras técnicas de registro de actividad neural tales como los potenciales locales de campo (Logothetis et al., 2001), las fluctuaciones arteriales (Mateo et al., 2017) y oscilaciones lentas de calcio intra-celular (He et al., 2018). También se ha demostrado que la sincronía de la fMRI en regiones cerebrales distantes (i.e., la conectividad funcional, descrita más a detalle en los siguientes apartados) no puede explicarse por ruido fisiológico cuando se toman las frecuencias bajas, aquellas por debajo de 0.1 Hertz (Cordes et al., 2001; Mateo et al., 2017).

Conectividad Funcional Cerebral

El cerebro puede modelarse como una red compleja donde constantemente se integra información a través de la interacción de múltiples regiones interconectadas anatómica y funcionalmente (Van Den Heuvel y Pol, 2010; Fornito et al., 2015). A este respecto, la conectividad funcional cerebral se define como la correlación temporal de una señal fisiológica en regiones espacialmente remotas (Friston et al., 1993; Van Den Heuvel y Pol, 2010). En particular, la conectividad funcional de la señal de fMRI, la cual es sensible a cambios de oxigenación de la sangre, permite caracterizar de manera no invasiva la arquitectura funcional cerebral tanto en periodos de actividad como de no tarea o reposo (Biswal et al., 1995; Smith et al., 2009). Esta arquitectura se ve reflejada en subredes

funcionales asociadas a procesos cognitivos, como por ejemplo, la red ejecutiva mencionada en el apartado anterior. En la Figura 2, se aprecia un ejemplo de este efecto, donde el patrón espacial de la conectividad funcional cerebral en estado de reposo coincide con el patrón de coactivación de miles de estudios de fMRI en tarea.

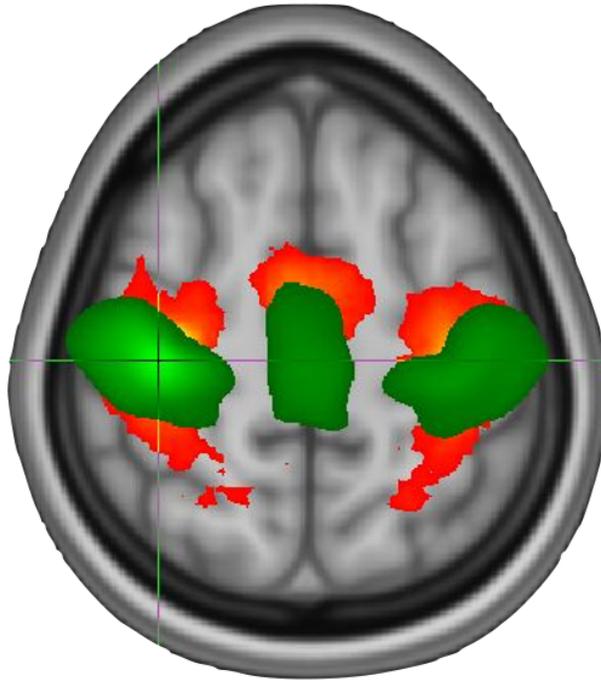


Figura 2: Vista axial del mapa de coactivación y conectividad funcional del córtex motor. La cruz indica la posición estereotáxica de la región de interés o “semilla” (coordenada X:38, Y:-22, Z:56 en atlas estándar MNI); En verde se muestra el mapa de conectividad funcional ($r > 0.2$; en una muestra independiente de $N = 1000$) y en amarillo mapa de coactivación ($z > 5$; en un meta-análisis con 14371 estudios de fMRI, con corrección de múltiples comparaciones de *False Discovery Rate* (FDR) $q < 0.01$; Benjamini y Hochberg, 1995). Generada a través de <http://neurosynth.org/location/> a 23/08/2020.

Los estudios de trayectorias en conectividad funcional en el periodo adolescente han evidenciado un descenso en la conectividad local por contra de un aumento de la conectividad de larga distancia (Fair et al., 2009; Supekar et al., 2009; Dosenbach et al., 2010). Estos hallazgos hablan de un proceso de integración funcional entre regiones anatómicas distantes. No obstante, al aplicar una corrección exhaustiva del artefacto producido por el movimiento dentro del escáner este efecto no es tan patente (Satterthwaite et al., 2013; Marek et al., 2015). El artefacto del movimiento produce un aumento de la conectividad funcional local y un descenso de la distante (Van Dijk et al., 2010; Power et al., 2012), y dado que, en general, los participantes más jóvenes tienden a mover más su cabeza, lo convierte en una variable potencialmente confusoria en estudios pediátricos (Satterthwaite et al., 2012). Estudios más recientes que han mitigado este efecto han reportado un aumento

de la conectividad intra-red (i.e., conexiones en común dentro de una misma red funcional) respecto de la edad (Satterthwaite et al., 2013), mientras que Marek et al. (2015) evaluando grupos de edad mostraron que la conectividad funcional intra-red disminuye entre la niñez y la adolescencia, mientras que aumenta la conectividad inter-red entre la adolescencia y la adultez temprana (Figura 3). Aunque son resultados contrapuestos, la evolución por grupos muestra un patrón no lineal que no pudo ser ajustado por la aproximación previa de Satterthwaite et al. (2013).

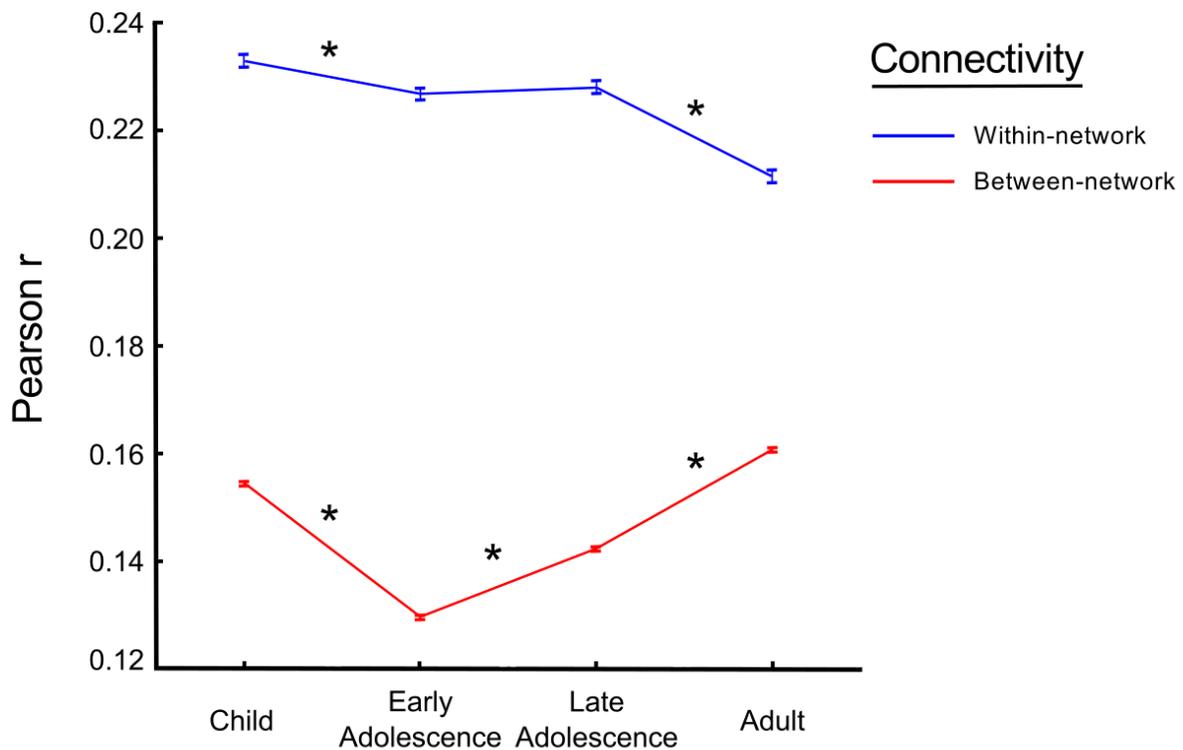


Figura 3: Conectividad funcional promedio (expresada en correlación de Pearson) de cada grupo de edad: niñez (10-12 años), adolescencia temprana (13-15 años), adolescencia tardía (16-19 años) y adultez (20-26 años). En azul y rojo la conectividad intra-red e inter-redes, respectivamente. El asterisco denota diferencias significativas entre grupos ($p < 0.05$, corregido por Bonferroni). Imagen modificada de Marek et al. (2015), con licencia [CC BY](#).

Por otro lado, el sexo también se ha relacionado a distintos patrones de red, donde las mujeres muestran mayor conectividad funcional intra-red que los varones, pero al contrario en la conectividad inter-redes (Satterthwaite et al., 2014b). Incluso, un trabajo reciente ha mostrado diferentes patrones entre mujeres y varones en la conectividad fronto-subcortical con base en su desarrollo puberal (van Duijvenvoorde et al., 2019). Aunque estos estudios difieren en sus métodos y grupos de edad utilizados, estos resultados nos hablan de un cambio en la configuración funcional de la red cerebral o *conectoma*, pasando de una organización local a una más distribuida durante la ado-

lescencia. Sin embargo, estos estudios no evaluaron la organización funcional cerebral mediante aproximaciones de red *per se*, ni tampoco evaluaron el efecto de las conexiones más relevantes, ni los efectos intra-individuales dado que partieron de muestras transversales, ni si existe un efecto de interacción sexo-edad en la etapa adolescente. Parte de los objetivos de la presente tesis es ahondar en tales vacíos de conocimiento.

Otro aspecto relevante del estudio de la conectividad funcional cerebral es su relación con el desarrollo cognitivo. Las aproximaciones tradicionales se han basado en establecer correlatos de regiones estructurales con el desempeño cognitivo (Kanai y Rees, 2011), sin embargo, muestran limitantes a la hora de establecer predictores a futuro del funcionamiento cerebral (Darki y Klingberg, 2014; Masouleh et al., 2019), siendo necesario complementarlos con estudios funcionales o conectividad entre distintas regiones cerebrales. Recientemente, el estudio de las funciones cognitivas a través de múltiples regiones cerebrales interconectadas ha mostrado ser capaz de predecir desempeño cognitivo a futuro en contextos de cambio madurativo (Alcauter et al., 2014; Darki y Klingberg, 2014; Ullman et al., 2014). Pero en lo que respecta al periodo adolescente, existen muchas incógnitas acerca de las bases neurofuncionales del desarrollo cognitivo.

Recapitulando, la adolescencia se ha comparado respecto a otras etapas del neurodesarrollo, pero todavía hay muchas incógnitas respecto a las variaciones inter-individuales y su maduración intra-individual debido a la escasez de estudios longitudinales en el campo (Di Martino et al., 2014). Por otro lado, estudios recientes muestran un cambio configuracional en la interdependencia de las regiones cerebrales, sin embargo, muestran contradicciones y están limitados a modelos exclusivamente lineales, además no existen precedentes que caractericen longitudinalmente el desarrollo funcional cerebral desde una perspectiva de red y su asociación con la consolidación de procesos cognitivos. Los estudios de asociación entre los procesos cognitivos y el *conectoma* es un campo relativamente reciente que va a permitir un mejor entendimiento de las bases fisiológicas de los procesos cognitivos (Rabinovich et al., 2015).

Teoría de grafos: el cerebro como red compleja

El cerebro puede ser representado como una red compleja a través de un conjunto de fórmulas matemáticas que se denominan *teoría de grafos* (o teoría de gráficas). Un grafo es un conjunto que se define con dos elementos: nodos y vértices. En el campo de la conectividad funcional cerebral, los nodos hacen referencia a regiones cerebrales, partir de referencias anatómicas o funcionales, mientras que los vértices representan la conexión entre los nodos. En este caso, los vértices o conexiones expresan un grado de relación entre los nodos, por lo general, vienen definidos por la correlación cruzada de la señal de fMRI entre cada par de nodos posible. Es decir, se asume que dos regiones de interés están acopladas funcionalmente si existe una alta sincronía entre sus

señales fisiológicas (Friston et al., 1993; Van Den Heuvel y Pol, 2010). Existen diversos tipos de grafos, dirigidas si las conexiones expresan un sentido de dirección o no dirigidas², como la conectividad funcional por fMRI, la cual no expresa dirección de una región hacia otra, la relación es bidireccional (Rubinov y Sporns, 2010). También los grafos pueden ser binarios (por ausencia o no de una conexión) o pesados (donde las conexiones pueden tener un peso), en este estudio utilizamos grafos pesados a la magnitud de la conectividad funcional (Rubinov y Sporns, 2010).

Una vez definida la arquitectura funcional de la red cerebral o *conectoma*, podemos estudiar sus propiedades por medio de análisis topológico (Rubinov y Sporns, 2010). Entre las propiedades más relevantes a nivel biológico están las medidas de centralidad, segregación e integración³.

- La **centralidad** explora la relevancia de los nodos respecto a la red. Una de las medidas más básicas es el *degree* o grado de conectividad, el cual evalúa la cantidad de conexiones de un nodo dentro de la red, o la suma de las magnitudes de sus conexiones en el caso de ser un grafo pesado.
- La **segregación** mide la especialización de una red por medio de grupos de nodos densamente conectados entre sí. La métrica más característica de segregación es el coeficiente de agrupamiento, el cual mide la cantidad de triángulos interconectados respecto al grado de conectividad.
- La **integración** evalúa la capacidad de comunicación de los nodos entre sí con el menor número de relevos, en términos de conexiones. La medida más común de integración es la distancia característica, es decir, el promedio de los “camino mínimos” o conexiones mínimas que unen dos nodos de la red entre sí.

Los *conectomas*, al igual que las redes biológicas o sociales, mantienen ciertas propiedades de eficiencia tales como la libre-escala y mundo-pequeño. La propiedad de libre-escala se caracteriza por una ley potencial en la distribución del grado de conectividad de la red (Barabási y Albert, 1999; Barabási, 2009), es decir, que hay una pequeña proporción de nodos con un grado de conectividad alto (estos nodos se denominan *hubs* o puertos) y el resto poseen un grado bajo. Mientras que las redes de mundo pequeño (o *small-world networks*) se caracterizan por tener una alta segregación y una integración baja (Watts y Strogatz, 1998), provocando que sean redes altamente especializadas con un bajo coste de integración entre sus módulos.

Las medidas de grafos han sido ampliamente utilizadas para caracterizar el *conectoma* (Rubinov y Sporns, 2011; Tomasi y Volkow, 2011; Zuo et al., 2011), pero durante la etapa adolescente sólo

²Un ejemplo de red dirigida es *twitter*, dado que un nodo (el usuario) puede conectarse con otro nodo y éste no estar conectado a aquel. Un ejemplo de red no dirigida es *facebook* si dos nodos se conectan (por amistad) la conexión es exclusivamente bidireccional

³En el Anexo 1 se muestra un ejemplo de cada una de estas medidas en una red bidimensional.

se han explorado sus propiedades por medio de grupos de edad. Fair et al. (2009) y Hwang et al. (2012) no encontraron efectos en las propiedades de grafos entre niñas/os, adolescentes o adultos jóvenes. Mientras que Tomasi y Volkow (2014b) mostraron que hay un descenso generalizado del *degree*, coeficiente de agrupamiento y camino mínimo entre la niñez y la edad adulta. Hasta ahora todas las evidencias previas se han basado en estudios de grupos de edad transversales, lo cual limita potencialmente la generalización de las trayectorias de neurodesarrollo (Di Martino et al., 2014). Finalmente, el impacto sobre la cognición de estas propiedades de red todavía arroja muchas incógnitas, dado que es un campo relativamente poco explorado.

Análisis Topológico de Datos: el cerebro como un espacio topológico

Recientemente, el análisis aplicado a redes complejas en neurociencias se ha extendido a otros dominios de las matemáticas (Giusti et al., 2015; Expert et al., 2019). En particular, el Análisis Topológico de Datos (TDA, por sus siglas en inglés: *Topological Data Analysis*) es una rama de las matemáticas aplicadas que extrae información hiper-dimensional sobre conjuntos de elementos que comparten algún grado de interacción entre sí.

Durante la última década ha habido aproximaciones del TDA para modelar redes cerebrales humanas medidas a través de neuroimagen (Lee et al., 2011, 2017; Sizemore et al., 2018, 2019). Este método modela la red cerebral como un espacio topológico en lugar de como un grafo, de este modo se puede tomar la conectividad como un proceso en lugar de como una representación estática asociada a un umbral en particular, como generalmente se aplica en teoría de grafos. Una de sus aplicaciones es caracterizar cómo nodos aislados gradualmente se combinan en función del umbral de conectividad generando objetos hiper-dimensionales (e.g., líneas unidimensionales, polinomios bidimensionales, poliedros tridimensionales, etc.). De este proceso se puede extraer información algebraica, denominada números de Betti (Betti-0 para el número de elementos; Betti-1 para el número de polinomios; Betti-2 para el número de poliedros; etc) así como definir curvas de Betti a lo largo del proceso (en el anexo 2 se describe esta extracción con mayor detalle).

Brevemente, las curvas de Betti-0 (B_0) evalúan la transición entre los nodos aislados de una red y su agrupación gradual de los unos con los otros en función de su conectividad funcional por pares (i.e., su respectiva correlación de Pearson de las series temporales de fMRI). A umbrales de conectividad funcional altos (e.g., $r = 1$) todos los nodos de la red están desconectados, pero a medida que el umbral desciende los nodos se agrupan en componentes y eventualmente se alcanza una componente única. Este proceso en *conectomas* funcionales en humanos se define como una curva sinusoidal invertida (Figura 4).

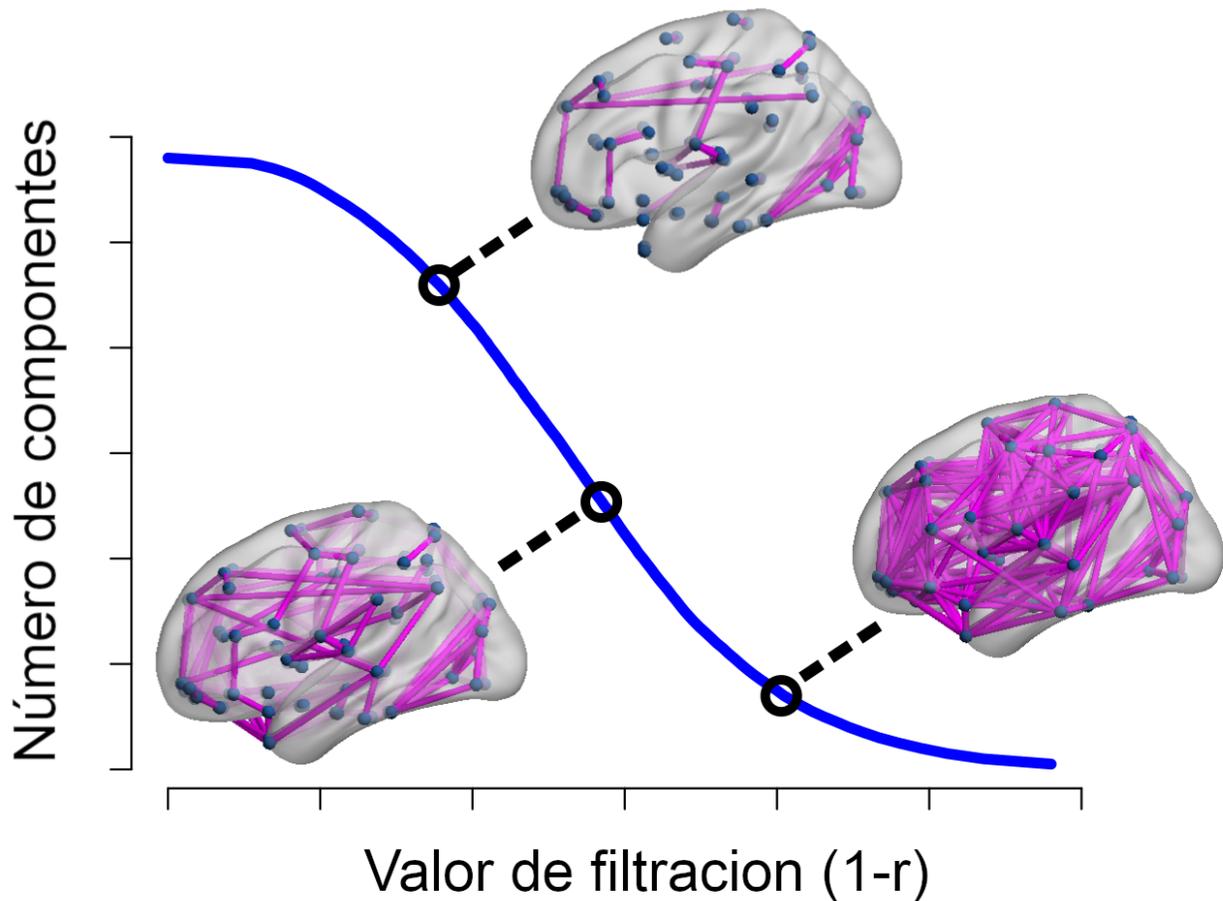


Figura 4: Representación gráfica de la curva de Betti-0 (B_0). r hace referencia a la conectividad funcional medida a través de la correlación de Pearson. A medida que el valor de $1 - r$ aumenta disminuye el número de componentes aisladas, hasta eventualmente alcanzar una componente única.

Sin embargo, las aproximaciones previas se han basado en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y conectividad estructural basada en imágenes sensibles a difusión (DWI-MRI), por tanto, otro de los objetivos de la presente tesis es aplicar esta metodología al *conectoma* funcional cerebral.

La conectividad funcional en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) se caracteriza por una falta de control del comportamiento adecuado y dificultad para mantener la atención sostenida (OMS, 1992; APA, 2000). Su prevalencia ronda el 9% de la población, siendo aproximadamente tres veces más común en niños que en niñas, esto lo convierte en el trastorno del desarrollo con mayor incidencia

en la niñez y adolescencia (Polanczyk et al., 2014).

Aunque todavía no hay consenso sobre el origen de las causas del TDAH, algunos autores han enfatizado un desbalance entre la conectividad fronto-estriatal afectando las vías dopaminérgicas (Volkow et al., 2012; Tomasi y Volkow, 2014a), mientras otros proponen una alteración entre los sistemas fronto-parietales asociados a la atención (Sonuga-Barke y Castellanos, 2007). No obstante, ni los estudios de neuroimagen estructural ni funcional convergen en a la hora de asignar efectos regionales, en parte por la heterogeneidad en las metodologías y muestras estudiadas (Castellanos y Aoki, 2016; Samea et al., 2019). Estudios basados en teoría de grafos aplicados a conectividad funcional han mostrado efectos globales de la red cerebral, donde los pacientes con TDAH mostraron una mayor segregación y menor integración funcional respecto a controles (Wang et al., 2009b; Lin et al., 2014), mientras que otros estudios con la misma aproximación no replicaron dichos hallazgos (Cocchi et al., 2012; Sato et al., 2013). Estas divergencias pueden ser explicadas en parte a la utilización de distintas segmentaciones cerebrales así como diferentes umbrales de conectividad (Wang et al., 2009a; Chen et al., 2018).

Por consiguiente, este trastorno del desarrollo ofrece todavía muchas incógnitas en parte por la falta de reproducibilidad en los métodos utilizados a la hora de ser estudiado (Somandepalli et al., 2015). En la presente tesis se evalúa la robustez de los métodos para estudiar la red funcional cerebral para eventualmente aplicarlos al TDAH.

6. Justificación

La etapa adolescente es un periodo de consolidación de procesos cognitivos, sin embargo, se desconoce qué propiedades de la organización funcional cerebral sustentan el rendimiento cognitivo, en particular, las habilidades viso-espaciales y las funciones ejecutivas.

Además, la adolescencia es considerada una etapa vulnerable en el desarrollo, dada las alta incidencia de trastornos neuropsiquiátricos. Ser capaces de describir los cambios funcionales cerebrales en esta etapa permitirá entender de manera más precisa el desarrollo típico y atípico.

7. Preguntas de investigación

- ¿Cómo se asocia el desempeño cognitivo con la organización funcional cerebral durante el desarrollo de adolescencia?, dos casos de estudio:
 - ¿Cómo se asocian las propiedades de conectividad funcional intra- e inter-hemisférica con habilidades viso-espaciales?

- ¿Cómo se asocian las propiedades de conectividad funcional cerebral con el desarrollo de funciones ejecutivas?
- ¿Cuáles son las trayectorias de desarrollo de la organización funcional cerebral en la adolescencia?
 - ¿Qué propiedades del desarrollo fisiológico describen mejor las trayectorias de la organización funcional cerebral, la edad cronológica o el desarrollo puberal?
 - ¿Cómo se afectan las propiedades globales de la organización funcional cerebral en trastornos del desarrollo? El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) como caso de estudio.

8. Hipótesis

- La conectividad funcional cerebral se relacionará con el desempeño cognitivo.
 - Menor conectividad funcional inter-hemisférica se correlacionará con mayor rendimiento en tareas visuo-espaciales.
 - Mayor segregación e integración funcional se correlacionará con mayor rendimiento en funciones ejecutivas.
- La organización funcional cerebral variará a lo largo de la adolescencia.
 - La segregación funcional cerebral aumentará en la adolescencia.
 - La integración funcional cerebral aumentará en la adolescencia.
 - Las trayectorias de la organización funcional cerebral se ajustarán al estatus de la pubertad.
 - El TDAH se relacionará con un desvío del desarrollo típico de la organización funcional cerebral en la etapa adolescente.

9. Objetivos

- Asociar el desempeño cognitivo en la etapa adolescente con las medidas de la organización funcional cerebral.
 - Evaluar las habilidades visuo-espaciales mediante test neuropsicológicos y correlacionar estos puntajes con la conectividad funcional inter-hemisférica.

- Evaluar las funciones ejecutivas mediante test neuropsicológicos y correlacionar los puntajes con la segregación e integración funcional cerebral.
- Caracterizar el desarrollo típico de las medidas de la organización funcional cerebral durante el periodo adolescente.
 - Caracterizar el desarrollo de la segregación funcional en la en una muestra longitudinal de niñas/os y adolescentes.
 - Caracterizar el desarrollo de la integración funcional en la en una muestra longitudinal de niñas/os y adolescentes.
 - Comparar las trayectorias de edad cronológica y estatus de la pubertad en las medidas de la organización funcional cerebral.
 - Comparar el desarrollo típico de la red funcional cerebral respecto con respecto a una muestra de pacientes con TDAH.

10. Sujetos, material y métodos

Muestra de desarrollo típico y cognitivo

Se realizó una invitación general a escuelas del área metropolitana de Querétaro explicando las características del estudio. Se pidió a los padres o tutores la firma del consentimiento informado del estudio, el cual sigue los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de bioética institucional (“Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología”). Los criterios de inclusión consistieron en haber tenido un periodo de gestación mayor a 37 semanas. Los criterios de exclusión consistieron en haber cursado alguna vez un desorden neurológico, psiquiátrico o del desarrollo. Reportar evidencias psicopatológicas en la entrevista neuropsiquiátrica, déficits en las escalas neuropsicológicas, irregularidades radiológicas o un movimiento excesivo dentro del escáner se consideraron criterios de eliminación (Alcauter et al., 2017; Gracia-Tabuenca et al., 2018). A todos los participantes se les aplicó:

- Entrevista neuropsiquiátrica: entrevista semi-estructurada MINI (Ferrando et al., 2000) o MINI-KID (Colón-Soto et al., 2005), para los menores de 18 años.
- Estudio de resonancia magnética: secuencia de imágenes funcionales en estado de reposo (5 minutos) y secuencias adicionales de preparación y anatómicas (10 minutos).

La evaluación de los correlatos de habilidades viso-espaciales se realizó con un total de 43 participantes (rango de edad 6.7 - 9.8 años; 16 varones). Los cuales completaron además una batería neuropsicológica que incluía pruebas de habilidades viso-espaciales (Matute et al., 2004):

- Atención visual: identificación de figuras y caracteres alfanuméricos específicos dentro de un conjunto de figuras y caracteres similares.
- Memoria visual: mediante la reproducción figuras geométricas. Al instante (a corto-plazo) y a los 30 minutos (a largo-plazo).
- Orientación espacial: demostrando la habilidad de orientarse en un mapa de dibujos.
- Percepción visual: identificación expresiones faciales e imágenes de objetos alterados (superimpuestos, incompletos, borrosos y divididos).

Para evaluar los correlatos de funciones ejecutivas se tomó una muestra de 59 participantes (rango de edad: 9.7-18.0 años; 24 varones), los cuales completaron una batería neuropsicológicas con tareas de funciones ejecutivas (Lázaro y Ostrosky-Solís, 2012). Ésta incluye una versión estandarizada en población latinoamericana de las Cartas de Wisconsin, en particular, nos centramos en esta prueba dado que las puntuaciones naturales coinciden con las usadas en estudios previos.

Para realizar las trayectorias de neurodesarrollo, se tomó una muestra de 98 participantes de desarrollo típico (rango de edad: 6.7-18.1 años de edad; 45 varones), de los cuales 25 participaron en dos sesiones y 16 en tres, siendo un total de 155 sesiones. Esta muestra se construyó en parte con las muestras anteriores. A los participantes mayores a 10 años se les aplicó la escala de pubertad PDS (Petersen et al., 1988). Tras aplicar el control de calidad de las imágenes cerebrales se descartaron 18 sesiones con excesivo artefacto de movimiento, resultando en una muestra final de 89 participantes (39 varones; rango de edad: 6.7 - 18.1 años; 37 con dos sesiones y 11 con tres).

Las imágenes de cerebrales fueron adquiridas en un escáner de resonancia magnética de 3T, marca GE, modelo Discovery MR750 (General Electric, Waukesha, WI), usando una antena de 8 canales (salvo 19 adquisiciones donde se usó una antena de 32 canales). Se obtuvieron un mínimo de 150 volúmenes de fMRI de cerebro completo usando secuencias eco-planares pesadas a T2* (TR/TE: 2000/40 ms; *voxel*: 4x4x4 mm³). Durante esta secuencia se pidió a los participantes que se mantuvieran despiertos y con los ojos cerrados. Esta secuencia se incluyó al principio para facilitar que los participantes se mantuviesen despiertos. A continuación se aplicó una secuencia de alta resolución anatómica para usar de referencia, en concreto, imágenes pesadas a T1 (SPGR: *Spoiled Gradient Recalled*; TR/TE: 8.1/3.2 ms; ángulo: 12.0; *voxel*: 1x1x1 mm³).

Muestra de Trastorno del Déficit de Atención e Hiperactividad

Los datos fenotípicos y neuroimagen de 263 participantes fueron tomados de la base de datos ADHD-200 (https://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/), en concreto, los datos del *New York University Child Study Center*. Aquellos participantes con comorbilidades y/o bajo medicación fueron excluidos. Aquellos con datos incompletos o con baja calidad en las imágenes cerebrales

fueron eliminados de los análisis ulteriores. La muestra final constó en 96 controles con desarrollo típico (rango de edad: 7.17 - 17.96 años; 59 varones) y 81 pacientes con TDAH (rango de edad: 7.26 - 17.61 años; 45 varones).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Bioética institucional, y fue explicado a los padres y participantes, requiriéndose la firma de los primeros y consentimiento verbal de los segundos. El diagnóstico se basó en una entrevista siguiendo las herramientas KSADS-PL (Kaufman et al., 1997) y CPRS-LV (Connors, 1997).

Las imágenes de MRI se adquirieron en un escáner Siemens Magnetom Allegra 3T (Siemens Medical Solutions). Las imágenes de fMRI de cerebro completo se realizaron con secuencias eco-planares pesadas a T2* intercaladas (TR/TE: 2000/15 ms; ángulo: 90; *voxel*: 3x3x4 mm³; FOV: 240x192 mm²), con una duración total de 6 minutos (180 volúmenes). También se registraron imágenes de alta resolución para utilizarse de referencia anatómica, una secuencia pesada a T1 MPRAGE (*magnetization prepared rapid acquisition gradient echo*; TR/TE: 2530/3.25 ms; ángulo: 7; *voxel*: 1.3x1x1.3 mm³; FOV: 256x256 mm²).

Preprocesamiento de las imágenes cerebrales

El análisis de los datos de imagen, así como la comprobación de las hipótesis de trabajo se realizó con las herramientas AFNI (Cox, 1996), ANTs (Avants et al., 2011, 2014), FSL (Smith et al., 2004; Jenkinson et al., 2012), MINC (Coupé et al., 2008), además de programas desarrollados en el laboratorio en R (R Core Team, 2017).

El preprocesamiento de las imágenes incluyó una reducción del ruido de las imágenes anatómicas T1 a través de una corrección de promedios no-locales (Manjón et al., 2010) y sesgos de campo N4 (Tustison et al., 2010). Las imágenes de fMRI fueron preprocesadas usando las librerías de FSL v.5.0.6 (Jenkinson et al., 2012) incluyendo: momento de rebanada, corrección de movimiento, supresión del cráneo, normalización de intensidad, regresión de variables confusorias, normalización espacial y filtrado paso banda de 0.01-0.08 Hz (Gracia-Tabuenca et al., 2018). Cada imagen funcional fue corregida a la imagen T1, seguida de dos correcciones no lineales (Avants et al., 2008) a un espacio estándar pediátrico NIHPD 4.5-18.5 (Fonov et al., 2011) y después al espacio estereotáxico estándar MNI-152. Dado que las muestras pediátricas tienden a moverse más que las adultas, se aplicó una estrategia de mitigación del artefacto del movimiento basado en regresores lineales y cuadráticos (Satterthwaite et al., 2013). El desplazamiento promedio de las imágenes de fMRI se calculó mediante el algoritmo FD-RMS (Jenkinson et al., 2002), aquellos volúmenes con FD-RMS > 0.25mm (*picos*) se regresaron de la señal temporal de fMRI de todos los *voxels*. Además también se regresaron otras 36 variables: los 6 parámetros del movimiento, los promedios de señal global, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo; más la derivada de estas 9 variables;

más el efecto cuadrático de estas 18. Esta estrategia se ha visto que atenúa el artefacto del movimiento en estudios pediátricos mejor el resto de estrategias que comúnmente se utilizan en los estudios de conectividad funcional (Ciric et al., 2017).

Conectividad funcional intra- e inter-hemisférica

Tras el preprocesamiento las imágenes de fMRI de la muestra para los correlatos viso-espaciales fueron corregistradas a un espacio estándar simétrico (NIHPD-7-11; Fonov et al., 2011). Se calculó la medida de grafos del grado de conectividad para cada *voxel*⁴ dentro de cada hemisferio cerebral. Posteriormente, se aplicó un índice de asimetría tomando la diferencia normalizada entre cada *voxel* del hemisferio derecho respecto a su homólogo del hemisferio izquierdo. De manera paralela se calculó la conectividad funcional inter-hemisférica comúnmente conocida como homotopía funcional (Zuo et al., 2010), básicamente se aplicó la correlación de Pearson entre *voxels* inter-hemisféricos. Finalmente, los índices de asimetría y los valores de homotopía en conectividad funcional se pasaron a puntuaciones Z mediante la transformada de Fisher. Posteriormente se aplicó un modelo lineal de los puntajes cognitivos (atención, memoria y percepción visual, y orientación espacial) en todos los *voxels* del cerebro para evaluar la relación cerebro-conducta. Para estos modelos se aplica una corrección de múltiples comparaciones en todo el cerebro utilizando un método no paramétrico basado en 5000 permutaciones de los datos originales (Smith y Nichols, 2009).

Conectividad funcional y funciones ejecutivas

Para la muestra de los correlatos de funciones ejecutivas, a través de las imágenes preprocesadas se construyó un *conectoma* para cada participante con la correlación cruzada de Pearson de la señal de fMRI tomando un atlas funcional de referencia (P264; Power et al., 2011) de 264 regiones de interés, las cuales están agrupadas en 13 redes funcionales. Tomando el umbral de conectividad de densidad de 25 % (i.e., manteniendo el 25 % de las conexiones más altas), se construyó una red de 13x13 redes funcionales, con 91 conexiones posibles (incluyendo interacciones intra-red). Para cada conexión se aplicó un modelo aditivo generalizado (GAM)⁵ para cada una de las puntuaciones Z de la tarea de Cartas de Wisconsin: aciertos, perseveraciones y perseveraciones diferidas. Se aplicó una corrección de múltiples comparaciones basada en *Network-Based Statistics* (NBS; Zalesky et al., 2010). Brevemente, este algoritmo obtiene aquellas conexiones más allá de un umbral (con $p < 0.01$, en este caso) y a éstas las agrupa en componentes (i.e., aquellas conexiones que

⁴*Voxel*: es la unidad de información gráfica que define un punto dentro de un espacio tridimensional. En resonancia magnética hace referencia a los puntos dentro del volumen que corresponde a la imagen.

⁵Implementado en el paquete de R *gamm4* (<https://CRAN.R-project.org/package=gamm4>).

tienen nodos en común pertenecen a una misma componente). De este modo se puede generar una distribución nula del máximo componente de cada una de múltiples permutaciones de los datos originales. Entonces, podemos evaluar si una componente es lo suficientemente grande como para ser obtenida por puro azar. En este caso, se aplicaron 1000 permutaciones para cada una de las puntuaciones las Cartas de Wisconsin.

Trayectorias longitudinales en conectividad funcional

Una vez preprocesadas las imágenes de fMRI, se obtuvo el *conectoma* funcional de cada sesión individual por medio de la correlación cruzada de Pearson de la señal de fMRI en base a un atlas funcional (P264; Power et al., 2011) de 264 regiones de interés, las cuales están agrupadas en 13 redes funcionales. Posteriormente se aplican medidas de teoría de grafos para caracterizar las propiedades de la red cerebral en el rango de 1-48 % de umbrales de densidad de conexiones (Fornito et al., 2010; Termenon et al., 2016). Este paso se realiza para evaluar la consistencia de los resultados, ya que no hay un consenso sobre cuál es el umbral para definir qué conexiones son espurias. Las propiedades de la organización funcional se calcularon a través de medidas ponderadas (o pesadas) de teoría de grafos: la centralidad mediante grado o *degree*, la segregación funcional a través del coeficiente de agrupamiento de Barrat y la integración funcional por medio de la distancia característica de Dijkstra (Csardi et al., 2006; Rubinov y Sporns, 2010).

Las curvas de B_0 y B_1 se calcularon a través del paquete TDA implementado en R (<https://cran.r-project.org/web/packages/TDA/index.html>) y fueron caracterizadas por medio del área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés: *Area Under the Curve*). AUC expresa la transición global a lo largo de todos los valores de filtración (ver Anexo 2 para más detalle). De aquí, se interpreta que valores bajos de B_0 -AUC indican una transición muy rápida de nodos aislados a nodos totalmente conectados. Mientras, que valores bajos de B_1 -AUC expresaría una proporción muy baja de espacios bidimensionales (“hoyos”) entre nodos conectados respecto a los triángulos totalmente conectados, por ejemplo, las redes aleatorias tienen alta densidad respecto a redes biológica (Giusti et al., 2015).

Dada la naturaleza longitudinal de la muestra, aplicamos modelos de generalizados aditivos mixtos (GAMM)⁶ para evaluar las trayectorias de desarrollo. Los modelos GAMM permiten modelar los efectos intra-individuales y, además, son capaces de adaptarse mediante curvas suavizadas (*splines*) a efectos no lineales (van Duijvenvoorde et al., 2019). Se aplicaron cuatro modelos GAMM: edad, interacción edad-sexo, escala de pubertad (PDS) e interacción PDS-sexo. Adicionalmente se añadieron el efecto del movimiento promedio dentro del escáner (FD-RMS promedio de cada sesión) y el tipo de antena como variables confusorias. Para cada umbral de conectividad

⁶Implementados también el paquete *gamm4* de R.

se tomó el mejor modelo con base en el criterio de información de Akaike (AIC; Akaike, 1974). La significancia de las curvas de desarrollo fue corregida por múltiples comparaciones mediante el método de *false discovery rate* (FDR $q < 0.05$; Benjamini y Hochberg, 1995) a lo largo de todos los umbrales de densidad de conectividad.

De manera complementaria se calculó, tanto para las medidas de teoría de grafos como para las curvas de Betti, el promedio intra-red de las medidas de conectividad funcional a nivel de cada una de las 13 redes funcionales: auditiva (AUD), cerebelar (CBL), cíngulo-opercular (CinOp), red por defecto (o *default mode*, DMN), atención dorsal (DAN), fronto-parietal (FPN), memoria retrospectiva (MEM), saliencia (SAL), somatomotora (mano, SMN-H), somatomotora (boca, SMN-M), subcortical (SUB), atención ventral (VAN) y visual (VIS).

Conectoma funcional en TDAH

Dadas las discrepancias previas en la literatura y la falta de robustez en los métodos aplicados en los estudios de conectividad funcional en el TDAH (Somandepalli et al., 2015), optamos por aplicar Análisis Topológico de Datos, dado que esta aproximación no es susceptible al umbral de conectividad. En primer lugar, se quiso evaluar la robustez de este método al utilizar distintos atlas cerebrales, dado que esta es otra fuente de discrepancias previas.

Por tanto, con las imágenes preprocesadas de fMRI se construyeron cuatro *conectomas* diferentes basados en: anatomía (AAL; Tzourio-Mazoyer et al., 2002), homogeneidad (CC200 y CC400; Craddock et al., 2012) y función (P264; Power et al., 2011). Sobre estas redes se extrajeron las curvas de B_0 y se caracterizaron a través del AUC, kurtosis y pendiente de la curva. La robustez del método se evaluó por medio del coeficiente de concordancia de Kendall. Mientras que las diferencias entre grupos se estimaron a través de regresiones lógicas, siendo el grupo la variable dependiente y las tres medidas de topología las independientes, más sexo, edad y movimiento promedio (media de FD-RMS) como covariables. Finalmente, también se aplicó este modelo para cada una de las 28 y 91 interacciones posibles de los 7 lóbulos anatómicos y las 13 redes funcionales de los atlas AAL y P264, respectivamente. Se aplicó una corrección múltiple basada en NBS con umbral individual de $p < 0.05$ y 5000 permutaciones.

11. Resultados

Lateralidad en conectividad funcional y habilidades viso-espaciales

Respecto a las medidas de asimetría intra-hemisférica y homotopía inter-hemisférica de la conectividad funcional cerebral, el patrón general muestra que las regiones frontales y parietales dorsales tienen mayor conectividad en el hemisferio derecho, mientras que las mediales y el temporal en

el izquierdo (Anexo 3). Mientras que la conectividad homotópica es positiva a lo largo de toda la corteza cerebral, con mayor efecto en áreas mediales (Anexo 3).

En referencia a las habilidades viso-espaciales, los modelos lineales en todo el cerebro mostraron dos efectos significativos después de aplicar la corrección de comparaciones múltiples. Se encontró un efecto de la asimetría en conectividad funcional con los puntajes en atención visual en la corteza occipito-temporal (COT), donde mayor grado de conectividad en el hemisferio izquierdo se asoció con un mejor desempeño en dicha tarea (Figura 5).

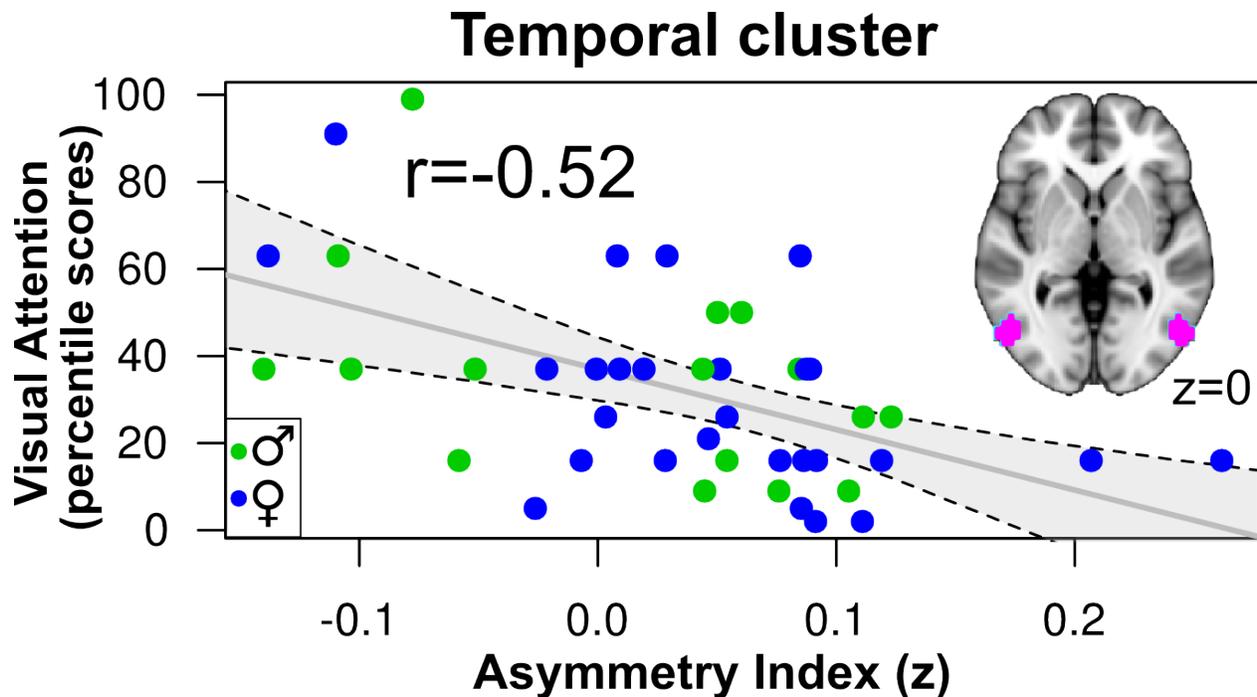


Figura 5: Gráfico de dispersión con línea de ajuste e intervalos de confianza al 95 % del clúster significativo ($p_{FWE}=0.027$) entre la asimetría en conectividad funcional y los puntajes en atención visual. Arriba a la derecha, vista axial del clúster en la coordenada $z=0$ (en espacio esterotáxico estándar MNI). El tamaño del efecto está ilustrado con la correlación lineal (r). Patrón de colores: niños (verde), niñas (azul). Los intervalos de confianza fueron calculados en base a 5000 remuestros por *bootstrap*.

También se observó un efecto entre la conectividad funcional homotópica y el desempeño en memoria visual a largo plazo en el surco lingual de la corteza visual. En particular, menor conectividad funcional entre los hemisferios se relacionó con un mejor desempeño en la tarea (Figura 6).

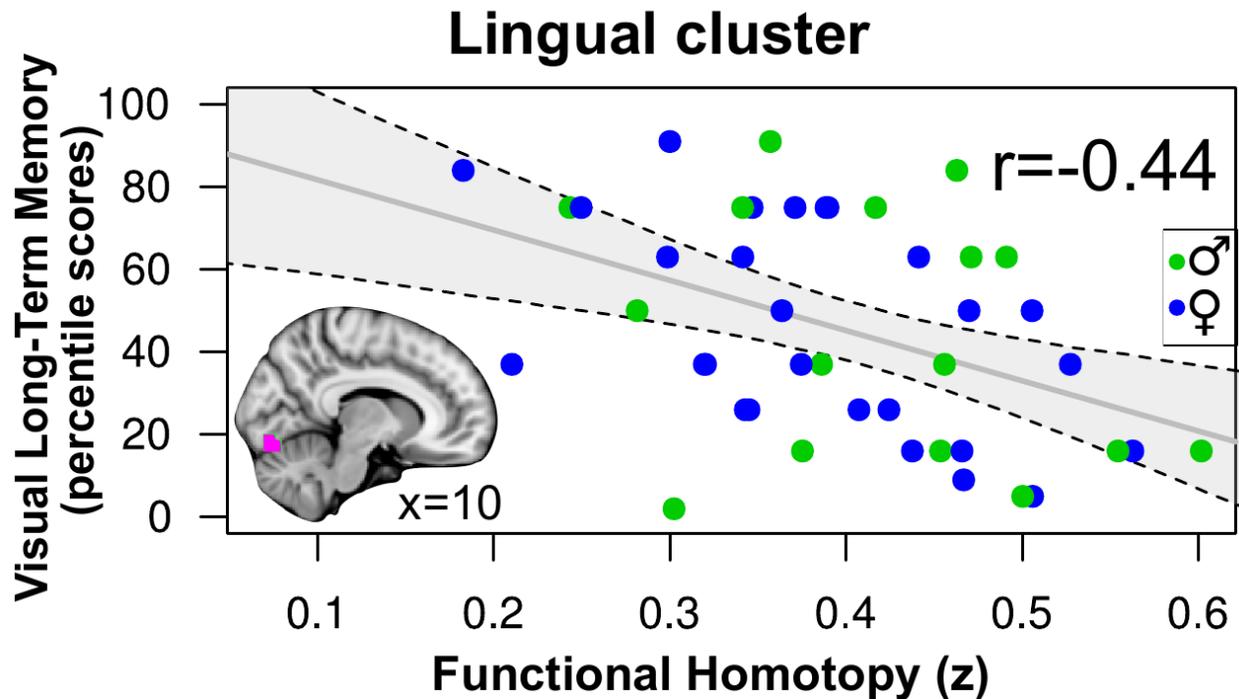


Figura 6: Gráfico de dispersión con línea de ajuste e intervalos de confianza al 95 % del clúster significativo ($p_{FWE}=0.047$) entre la homotopía en conectividad funcional y los puntajes en memoria visual a largo plazo. Abajo a la izquierda, vista medial del clúster en la coordenada $x=10$ (en espacio estereotáxico estándar MNI). El tamaño del efecto está ilustrado con la correlación lineal (r). Patrón de colores: niños (verde), niñas (azul). Los intervalos de confianza fueron calculados en base a 5000 remuestreos por *bootstrap*.

Conectoma de redes funcionales y funciones ejecutivas

En lo que respecta los correlatos entre el *conectoma* de las 13 redes funcionales respecto al rendimiento en la tarea de las Cartas de Wisconsin, una componente que relaciona el grado de conectividad con los errores perseverativos diferidos en la prueba obtuvo una probabilidad por debajo del azar ($p_{FWE}=0.024$). Donde se observan dos patrones: uno con menor tasa de errores a mayor conectividad de la red Cíngulo-Opercular (CinOp) y red de la Memoria retrospectiva (MEM); un patrón convexo con mayor tasa de errores a mayor conectividad de la red sensorio-motora (SMN.H) (Figura 7). Por contra, no se obtuvieron efectos significativos corregidos a múltiples comparaciones en el resto de escalas de funciones ejecutivas.

FC Degree vs. WCST-Recurrent Perseveration

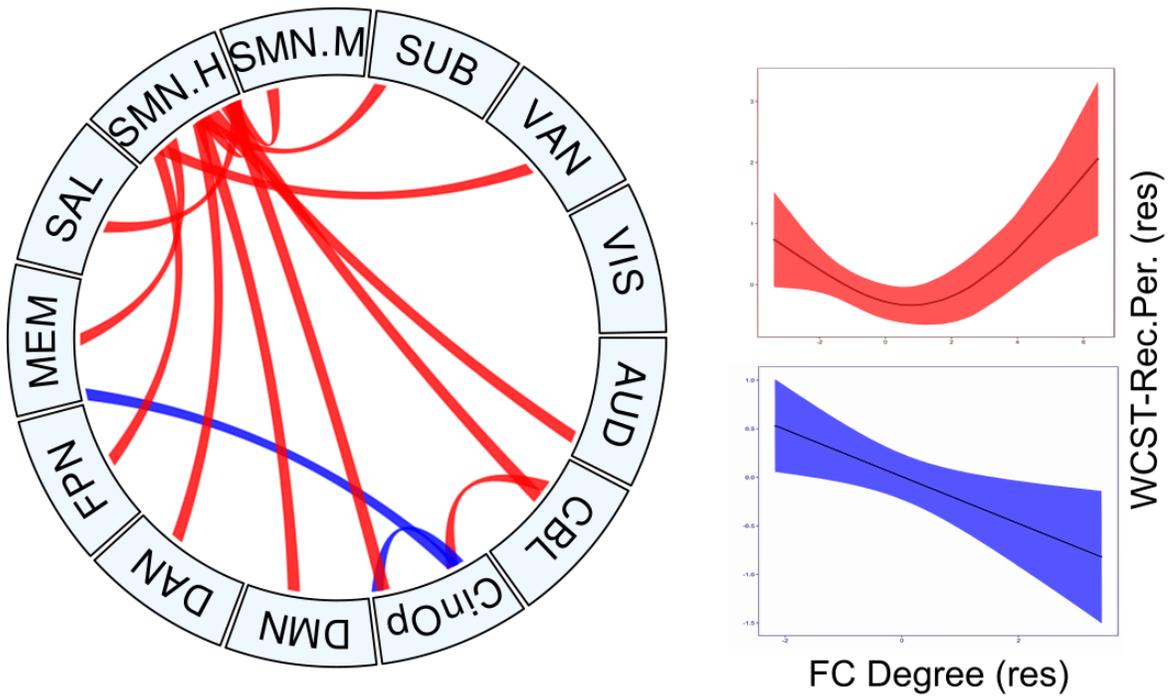


Figura 7: Componente de la red de 13 redes funcionales del atlas P264 respecto a los errores perseverativos diferidos en la tarea de cartas de Wisconsin (WCST). Las conexiones de color azul muestran un patrón descendiente, las rojas muestran una curva convexa. La componente fue corregida por múltiples comparaciones mediante 1000 permutaciones basadas en NBS.

Trayectorias del conectoma funcional

En primer lugar observamos que la escala de pubertad PDS se ajustó a un modelo de interacción con el sexo ($R^2\text{-adj.} = 93.6\%$). Donde se puede ver que a partir de los 12 años de edad cronológica las niñas aumentan en las puntuaciones PDS de los hitos de la pubertad respecto a los varones (Figura 8).

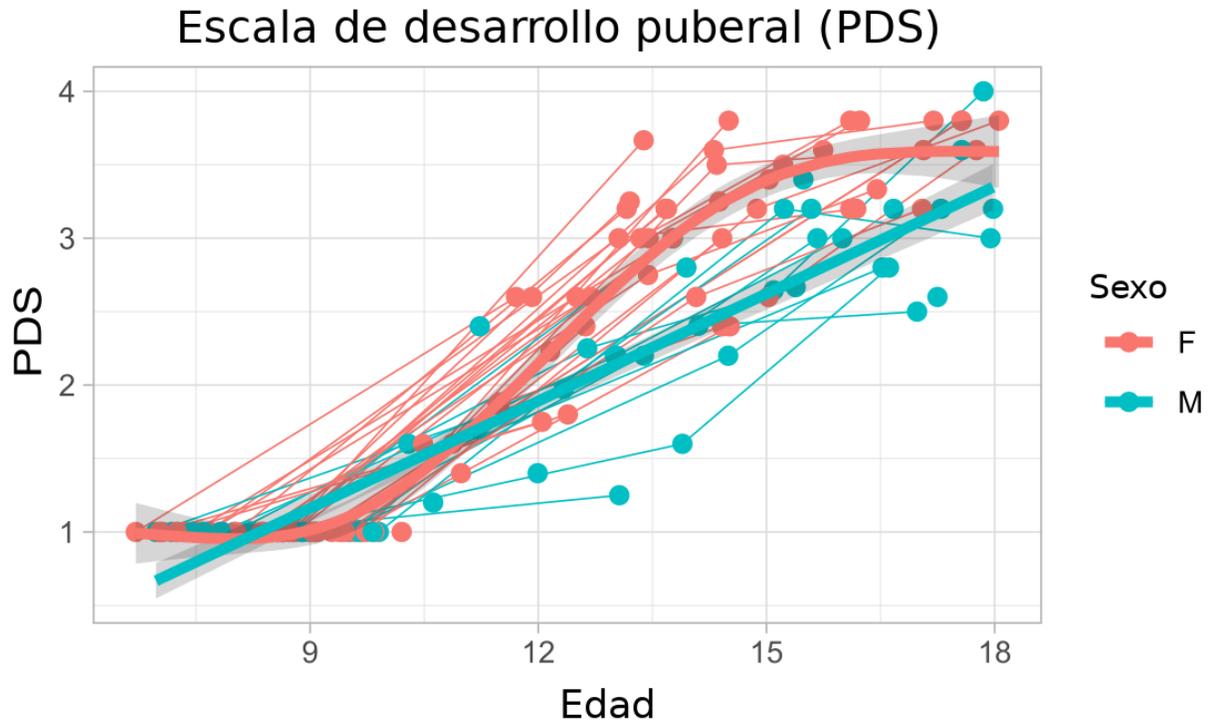


Figura 8: Ajuste GAMM de la escala de pubertad de Petersen et al. (1988) respecto a la edad cronológica en función del sexo. Líneas delgadas expresan trayectorias intra-individuales. Líneas gruesas representan el patrón de cada sexo.

A nivel de red cerebral el mejor modelo GAMM de ajuste a través del indicador AIC fue consistentemente respecto a la escala de pubertad PDS, donde en la mayoría de los umbrales fueron significativos corrigiendo por múltiples comparaciones (Figura 9).

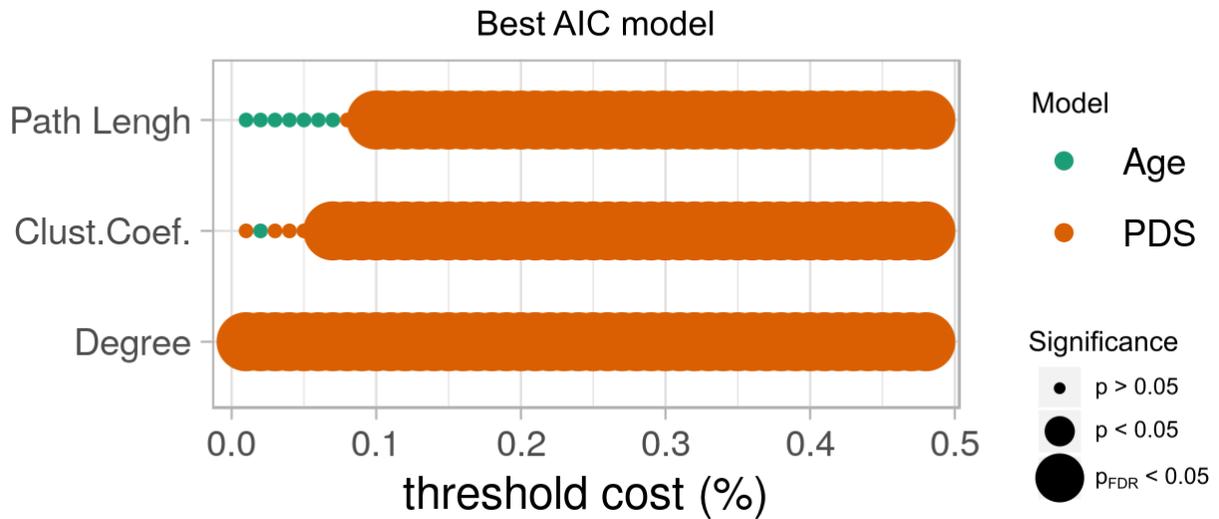


Figura 9: Mejor ajuste del Criterio de Información de Akaike (AIC) de los cuatro modelos: edad, PDS, edad-sexo y PDS-sexo; a lo largo de los umbrales de conectividad (%) para cada métrica de teoría de grafos: grado (*Degree*), coeficiente de agrupamiento (*Clust. Coef.*) y distancia característica (*Path Length*). Significancia es gradual al tamaño del símbolo: $p > 0.05 \rightarrow p < 0.05 \rightarrow FDR q < 0.05$.

Basándonos en un umbral representativo del 25 % podemos apreciar el patrón de la medidas de organización funcional respecto a la escala de pubertad (Figura 10). El nivel 1 expresa ausencia de los hitos de la pubertad, mientras que el nivel 4 evidencia que los hitos de la pubertad ya se completaron. Las curvas del grado de conectividad y coeficiente de agrupamiento son convexas con punto de inflexión en el segundo nivel de la escala, para eventualmente aumentar al llegar a los niveles 3 y 4. Mientras que para la distancia característica se observó un patrón inverso con una curva cóncava con punto de inflexión también en el nivel 2 de PDS.

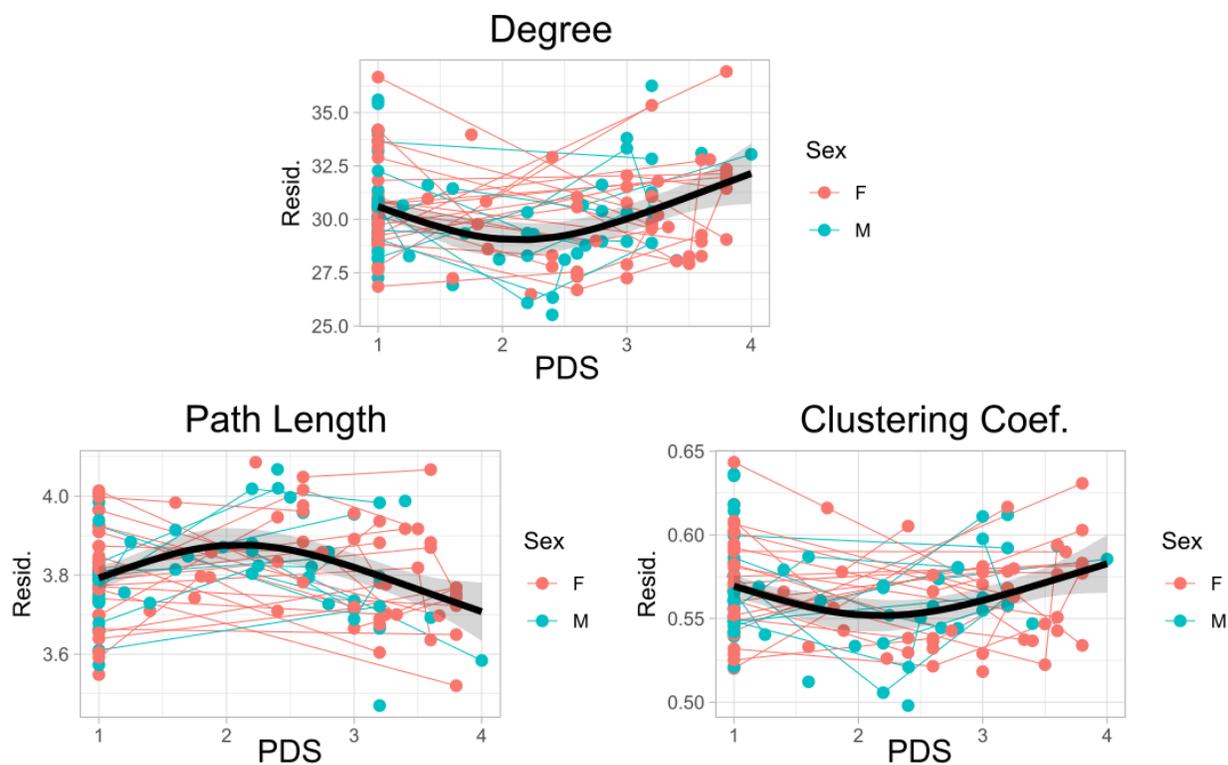


Figura 10: Diagrama de dispersión del grado de conectividad (arriba), distancia característica (abajo-izquierda) y coeficiente de agrupamiento (abajo-derecha) a lo largo de las escala de pubertad (PDS) al umbral de conectividad 25 %. Las variables expresan el residuo de la medida de grafos después de regresar las covariables de movimiento, antena y sexo. Las líneas delgadas expresan trayectorias individuales, las líneas negras representan el efecto grupal con sombra del intervalo de confianza al 95 %.

Tomando estas variables a nivel de redes funcionales podemos observar la distribución espacial sobre un volumen cerebral estándar, en particular, la pendiente después del punto de inflexión. Las mayores pendientes del grado de conectividad (con valores cercanos a uno), indicando mayor cambio con el desarrollo puberal, se observaron en regiones dorsales de los lóbulos frontal y parietal, así como en el cíngulo anterior y posterior, mientras que las áreas de las cortezas sensorio-motora y auditiva mostraron una pendiente prácticamente nula (Figura 11). Particularmente, la red del modo basal (o *Default Mode Network*), red fronto-parietal y de la atención ventral mostraron un efecto significativo corregido por FDR (Tabla 1). Este patrón es muy similar también para el coeficiente de agrupamiento, aunque con valores menos extremos (Figura 12). Respecto a las distancias características el patrón observado fue invertido, donde las pendientes son cercanas a menos uno en áreas anteriores y posteriores tanto mediales como dorsales, mientras que el córtex sensorio-motor y auditivo están cercanas a cero (Figura 13), donde todas las redes de asociación mostraron un efecto significativo corregido a múltiples comparaciones, además de la red cerebelar, subcortical y

visual (Tabla 1).

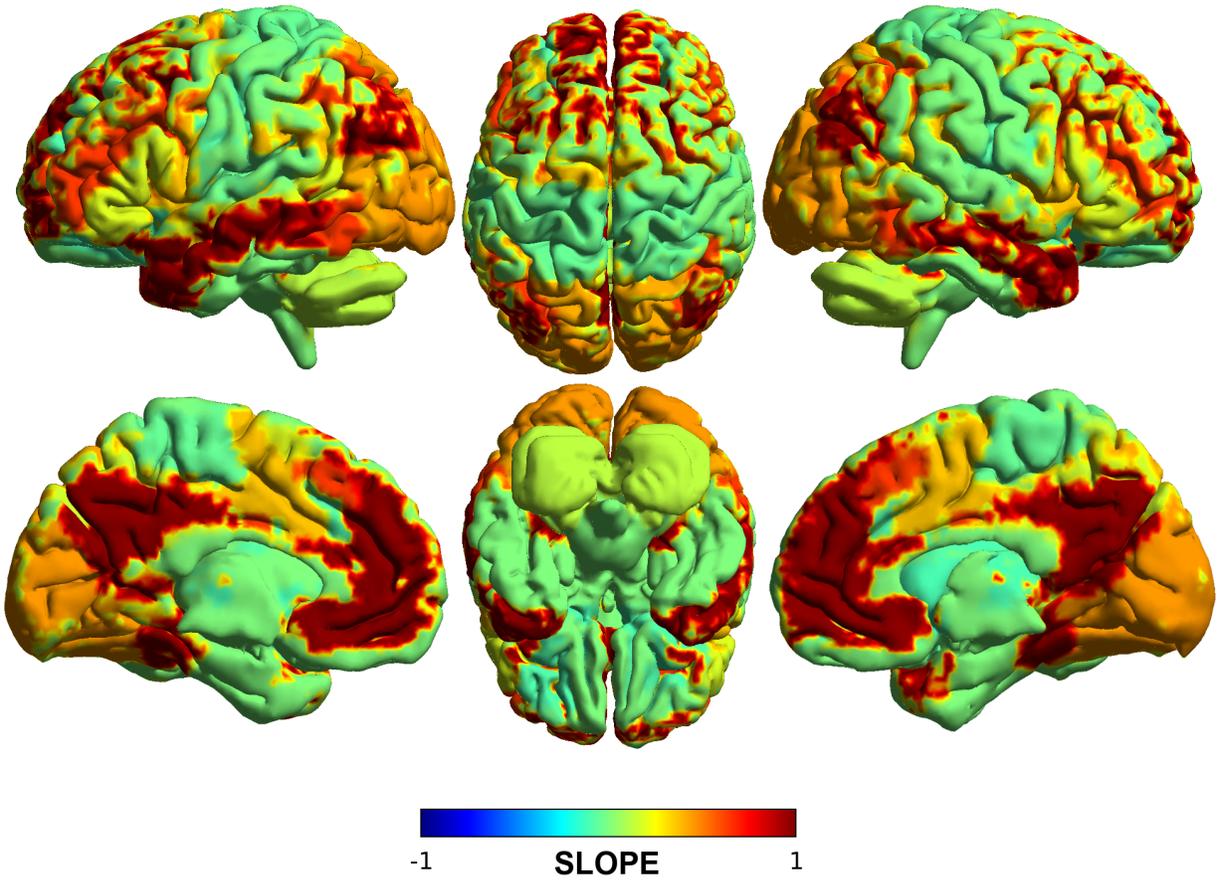


Figura 11: Pendiente después del punto de inflexión de la curva del grado de conectividad (umbral 25 %) respecto a la escala de pubertad (PDS) sobre un volumen cerebral estándar.

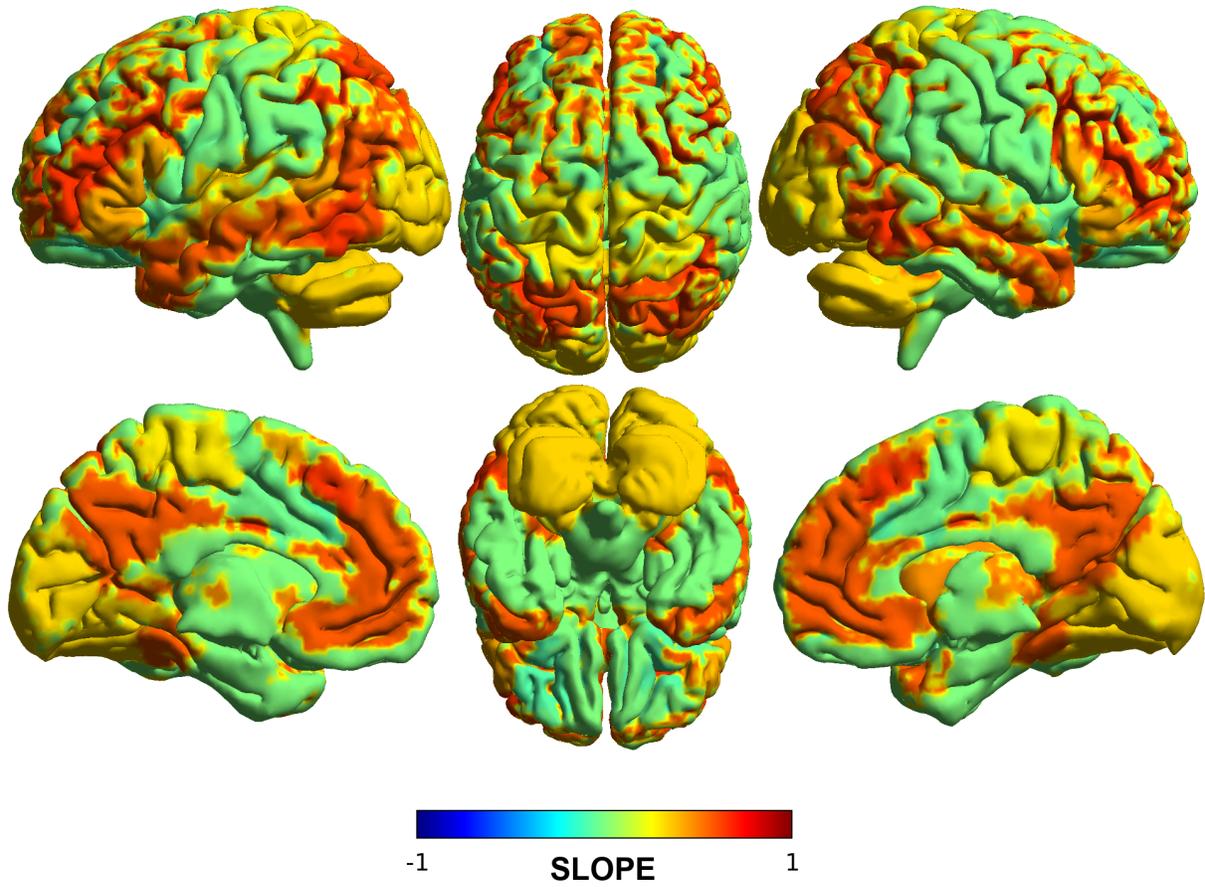


Figura 12: Pendiente después del punto de inflexión de la curva del coeficiente de agrupamiento (umbral 25 %) respecto a la escala de pubertad (PDS) sobre un volumen cerebral estándar.

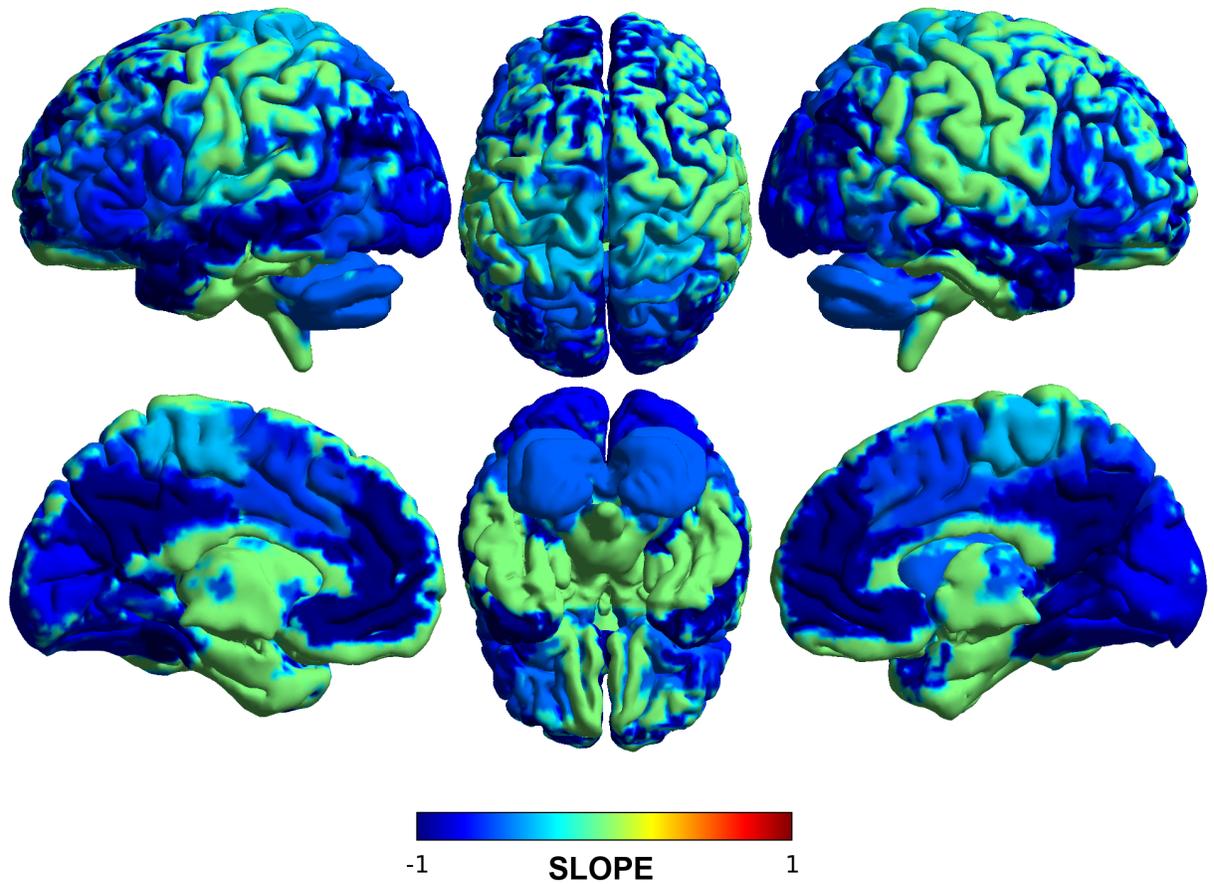


Figura 13: Pendiente después del punto de inflexión de la curva de la distancia característica (umbral 25 %) respecto a la escala de pubertad (PDS) sobre un volumen cerebral estándar.

Medida	Red	GDE	F	p
Grado	Defecto	2.3773	8.1067	1.5741e-04
Grado	Fronto-parietal	2.184	6.3623	0.0029
Grado	Atención Ventral	1	7.283	0.0079
Distancia	Cerebelar	1.9861	5.2134	0.0103
Distancia	Cíngulo-Opercular	2.3242	6.777	0.0025
Distancia	Defecto	2.466	10.5856	2.2967e-05
Distancia	Atención Dorsal	2.1533	4.9122	0.0092
Distancia	Fronto-parietal	2.2082	5.9198	0.0045
Distancia	Memoria retrospectiva	2.1617	5.5297	0.0043
Distancia	Saliencia	2.1694	5.0707	0.009
Distancia	Subcortical	2.1667	4.881	0.0109
Distancia	Atención Ventral	2.6442	9.3928	0.0014
Distancia	Visual	2.4281	8.3163	8.0518e-04

Tabla 1: Curvas significativas (FDR $q < 0.05$) respecto a la escala de pubertad PDS a nivel de redes funcionales. GDE: grados de libertad estimados; F: estadístico asociado a la curva GAMM; p: significancia del estadístico F.

En lo que respecta a la aplicación de las curvas de B_0 y B_1 , en primer lugar la selección del primer modelo mediante el AIC también reflejó un mejor ajuste con la escala de pubertad que cualquier otro modelos, con valores 855.66 y 626.12, respectivamente.

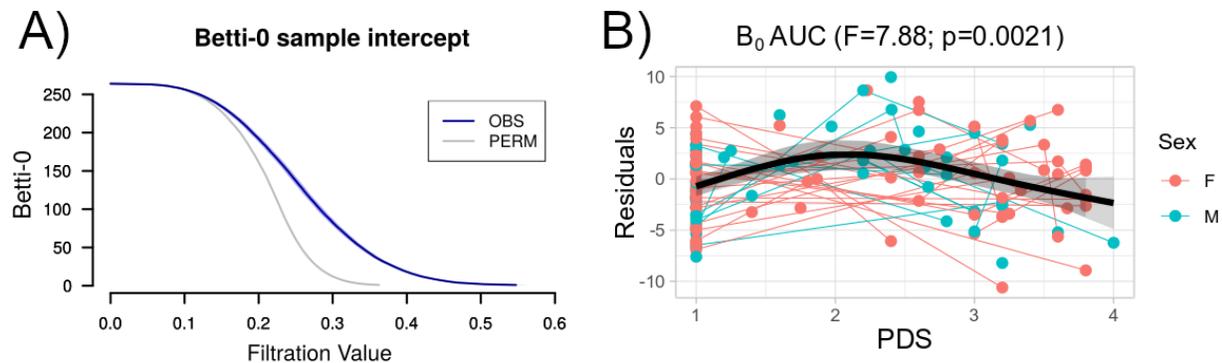


Figura 14: A) Promedios de la curva B_0 con intervalo de confianza al 95 % de la muestra (intercepto del modelo lineal mixto, OBS, en azul) y de 1000 permutaciones (PERM, gris). B) Diagrama de dispersión del área debajo de la curva B_0 a lo largo de la escala de pubertad PDS. La variable expresa el residuo de B_0 -AUC después de regresar las covariables de movimiento, antena y sexo. Las líneas delgadas expresan trayectorias individuales, las líneas negras representan el efecto grupal con sombra del intervalo de confianza al 95 %.

El intercepto muestral, tras aplicar un modelo de efectos-mixtos que controla los efectos aleatorios del sujeto, representa el promedio de grupo. Respecto a los valores de B_0 se muestra una sinusoide invertida y una pendiente menos pronunciada en los datos observados respecto a los datos generados por permutación (Figura 14A). Mientras que para los valores de B_1 se aprecia un pico menor en los valores observados (104.69) que en los permutados (183.92), lo que representa un menor número de *hoyos* en los datos observados que en los de una red aleatoria (Figura 15A). Por otra parte, al evaluar el área bajo la curva de ambas, se aprecia un patrón similar, una curva cóncava con punto de inflexión en el nivel 2 de la escala de pubertad (Figuras 14B y 15B).

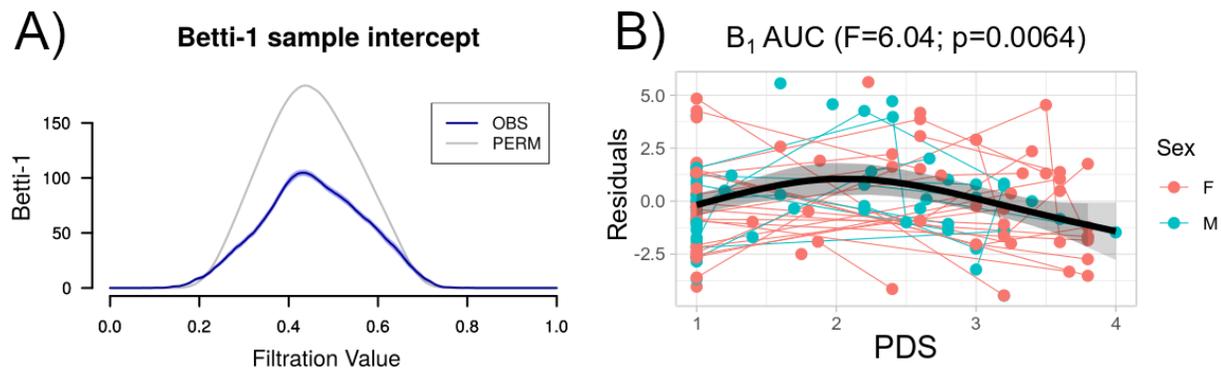


Figura 15: A) Promedios de la curva B_1 con intervalo de confianza al 95 % de la muestra (intercepto del modelo lineal mixto, en azul) y de 1000 permutaciones (gris). B) Diagrama de dispersión del área debajo de la curva B_1 a lo largo de la escala de pubertad PDS. La variable expresa el residuo de B_1 -AUC después de regresar las covariables de movimiento, antena y sexo. Las líneas delgadas expresan trayectorias individuales, las líneas negras representan el efecto grupal con sombra del intervalo de confianza al 95 %.

A nivel de redes funcionales este efecto sólo paso la corrección de múltiples comparaciones (FDR $q < 0.05$) la red fronto-parietal (EDF = 2.11; $F = 7.88$; $p = 5.4e-04$), la cual involucra la corteza prefrontal dorsolateral y el surco intra-parietal. Este efecto también se reflejó en otras áreas de asociación como cortezas del cíngulo anterior, posterior, prefrontal medial y surco temporal medio (Figura 16).

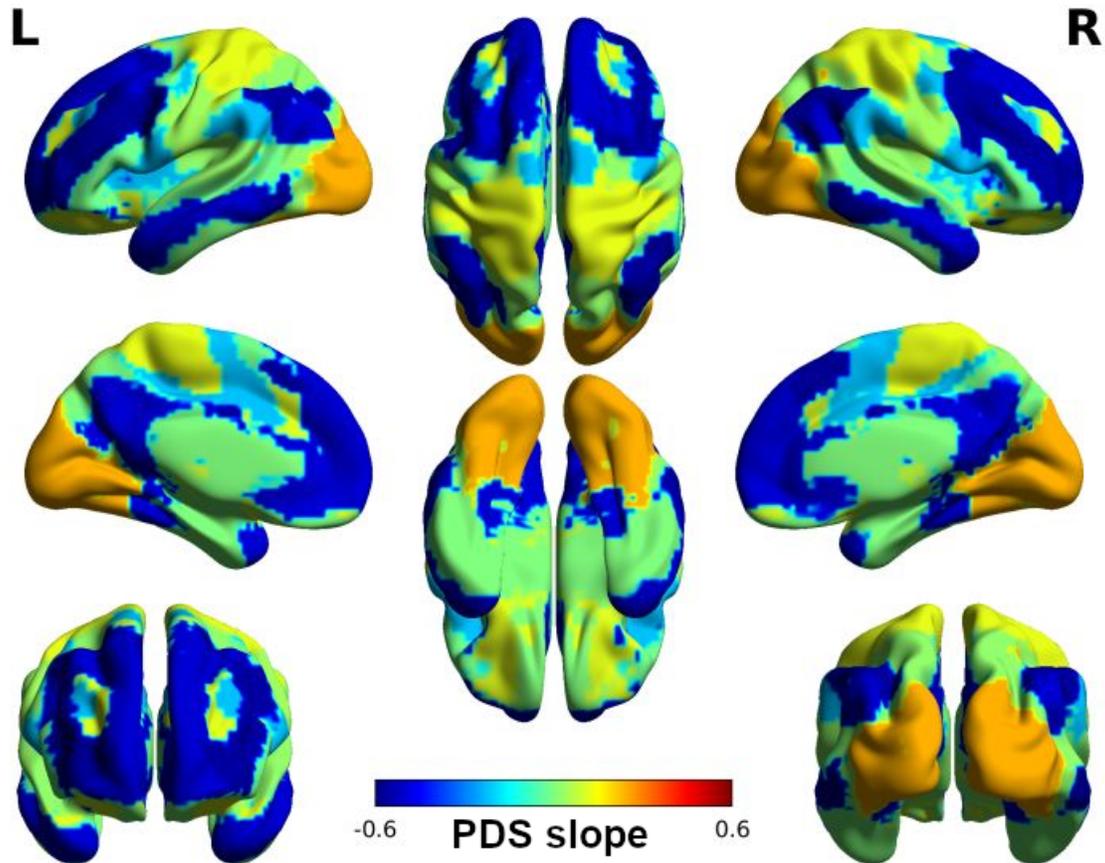


Figura 16: Pendiente después del punto de inflexión de la curva de la variable B_0 -AUC respecto a la escala de pubertad (PDS) sobre un volumen cerebral estándar.

El *conectoma* funcional en el TDAH

Previo a la inferencia grupal de la muestra control de niñas/os y adolescentes con desarrollo típico respecto a al grupo de pacientes con TDAH, el coeficiente de concordancia de Kendall (KCC) a lo largo de las cuatro segmentaciones cerebrales mostró una robustez alta para el AUC (KCC = 0.87; $\text{Chisq}(176) = 609$; $p = 4.67e-49$) y la pendiente (KCC = 0.68; $\text{Chisq}(176) = 477$; $p = 1.33e-29$) de la curva B_0 . Mientras que su kurtosis tuvo una robustez media (KCC = 0.44; $\text{Chisq}(176) = 307$; $p = 3.65e-09$). Además, las comparaciones KCC para cada par de segmentaciones fue significativa para todos los casos (Figura 17).

Kendall's Concordance Coefficient (KCC) between atlases

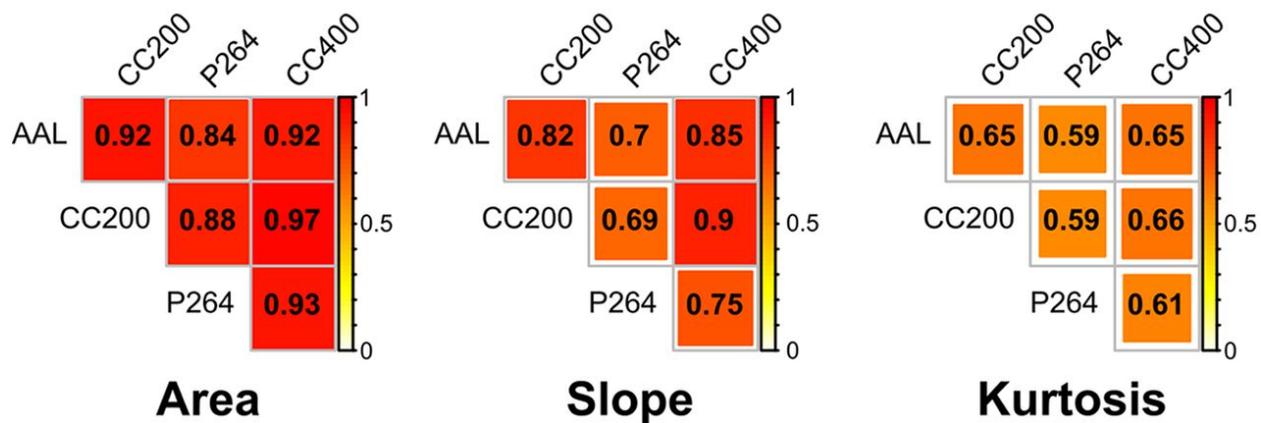


Figura 17: Coeficiente de Concordancia de Kendall (KCC) entre las parcelaciones cerebrales aplicadas (AAL, CC200, P264 y CC400) de las medidas aplicadas a la curva B_0 (AUC, pendiente y kurtosis). $p(KCC > 0.59) < 0.05$, dadas dos parcelaciones y 176 grados de libertad. Imagen reproducida de Gracia-Tabuenca et al. (2020), con licencia [CC BY](#).

En lo referente al diagnóstico, las regresiones logísticas mostraron un efecto significativo del AUC para los cuatro atlas: AAL (OR = 0.622; $p = 0.014$), CC200 (OR = 0.612; $p = 0.008$), P264 (OR = 0.611; $p = 0.013$) y CC400 (OR = 0.572; $p = 0.003$). Lo cual indica que el grupo TDAH tiene menor AUC respecto al grupo control (Figura 18). El resto de medidas (pendiente y kurtosis), no mostraron ningún efecto significativo de grupo.

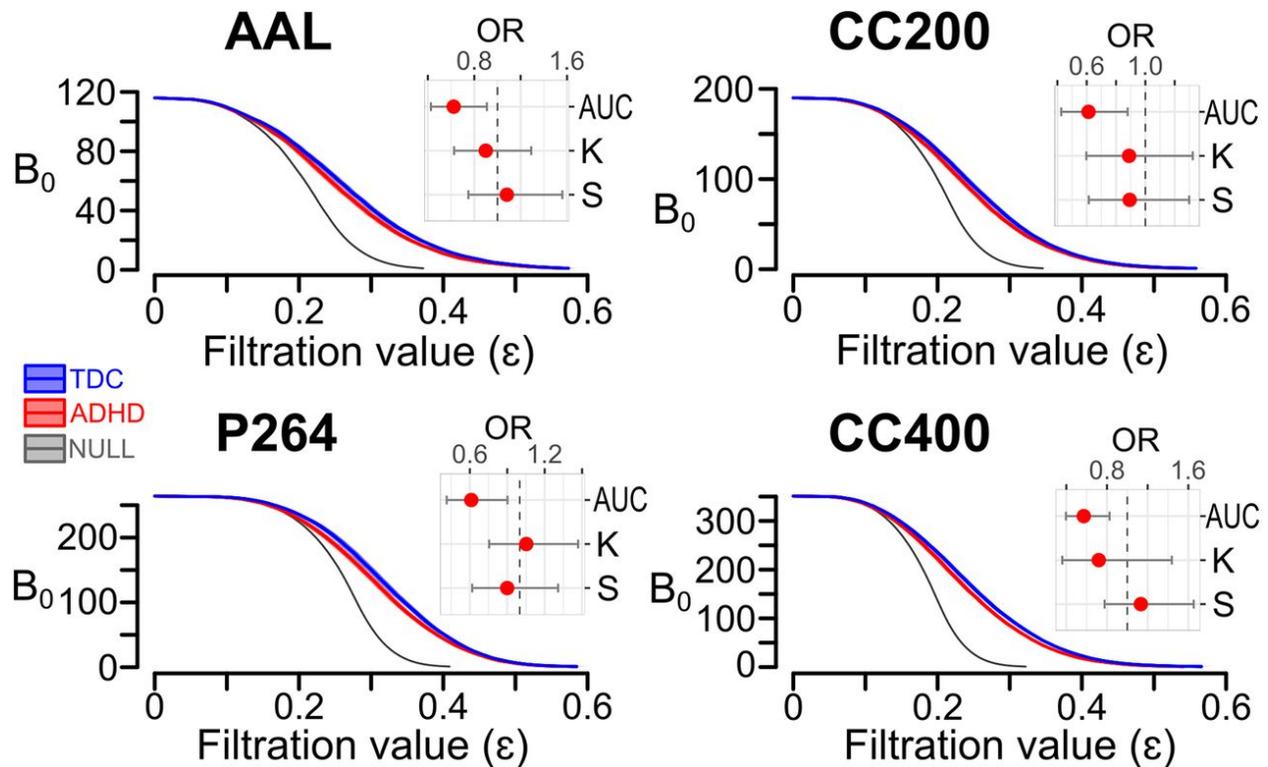
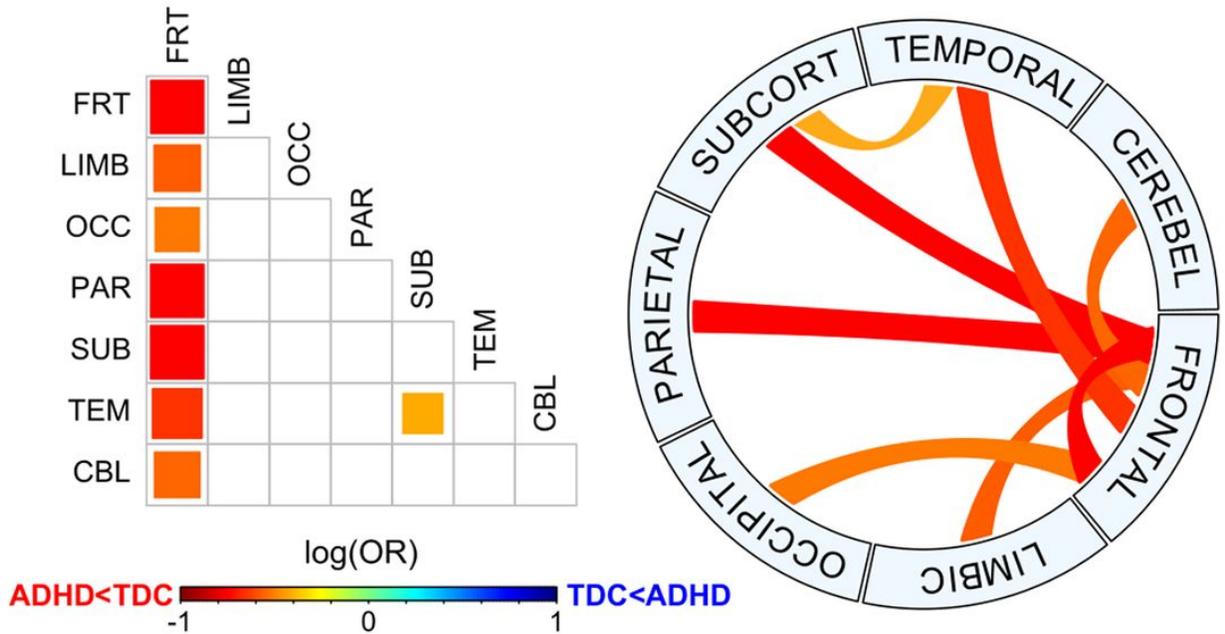


Figura 18: Curvas promedio de B_0 con intervalo de confianza al 95 % para cada grupo y parcelación cerebral. Cada gráfico tiene asociado su diagrama de bosque que representa la razón de probabilidades (OR: *Odds Ration*) para cada término de interés en la regresión logística: area bajo la curva (AUC), kurtosis (K) y pendiente (S). Grupo control (TDC), TDAH (ADHD) y promedio de 1000 matrices de conectividad funcional permutadas (NULL). Imagen reproducida de Gracia-Tabuenca et al. (2020), con licencia [CC BY](#).

A la hora de ver estos efectos a nivel sub-red, es decir, aplicando el modelo de regresión a nivel de lóbulos anatómicos y a nivel de redes funcionales, se observó una componente (corregida por NBS) para cada aproximación, donde se mantuvo el efecto de menor AUC para el grupo de TDAH para cada una de las conexiones de las componentes (Figura 19). A nivel anatómico la componente mostró menor AUC en los pacientes en todas las conexiones del lóbulo frontal, más la interacción temporo-subcortical. Mientras que a nivel de redes funcionales el efecto involucró principalmente a todas las conexiones de la red del modo basal (DMN).

Anatomical Lobes



Functional Networks

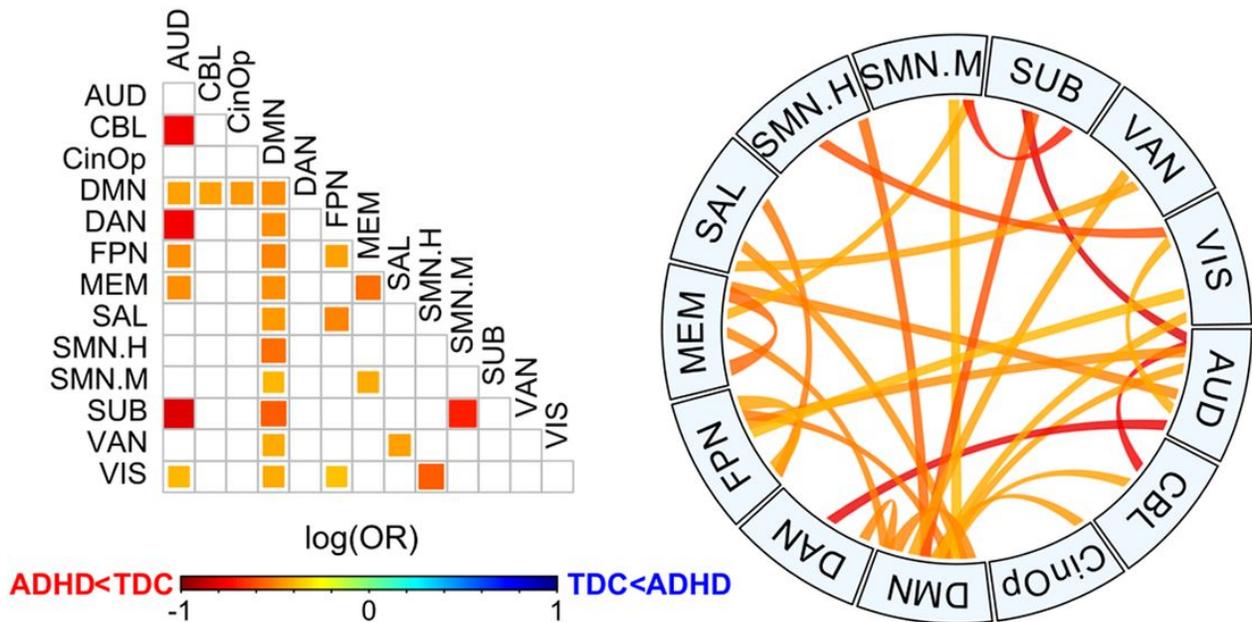


Figura 19: Diferencias de grupo a nivel anatómico (arriba) y funcional (abajo). Gráficos de pares y diagramas de cuerdas (Gu et al., 2014) con los efectos significativos del AUC de B_0 ($p_{FWE} < 0.05$). Imagen reproducida de Gracia-Tabuenca et al. (2020), con licencia CC BY.

12. Discusión

Los resultados presentes muestran cómo la organización funcional cerebral se asocia al desarrollo cognitivo en la adolescencia. En concreto, en el desempeño viso-espacial el cual se relaciona con la lateralidad de la conectividad funcional cerebral de las regiones occipito-temporales, y la flexibilidad cognitiva con una mayor conectividad funcional en redes antero-posteriores. Además, al estudiar la evolución a lo largo de este periodo se evidencian un efecto patente de los marcadores de la pubertad respecto de los cambios en la organización funcional cerebral en todas las propiedades exploradas: teoría de grafos y análisis de datos topológicos. En particular, en dichas variables un ajuste no lineal explica mejor la maduración cerebral que la edad cronológica, y el cambio de pendiente ocurre al inicio de los hitos de la pubertad. También, este efecto es más pronunciado en áreas frontales y parietales. Finalmente, al comparar estas medidas en una muestra de pacientes con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) demostramos mediante una metodología robusta un exceso de conectividad en regiones fronto-parietales, lo cual sustenta la alteración de los sistemas atencionales.

Desarrollo de las habilidades viso-espaciales y la lateralidad en conectividad funcional

Las medidas de asimetría respecto al grado de conectividad funcional intra-hemisférico mostró a nivel de grupo que las áreas relacionadas al control ejecutivo o red positiva a tareas tienen mayor conectividad en el hemisferio derecho, mientras que aquellas relacionadas a la red del modo basal o *Default Mode Network* (DMN), lóbulo temporal y área de Broca muestran mayor conectividad en el hemisferio izquierdo en el periodo de inicio de la adolescencia (Anexo 2). Estos efectos han sido replicados en adultos, donde se ha mostrado mayor conectividad funcional en el área de Broca (Tomasi y Volkow, 2012c; Alcauter et al., 2017) y DMN (Saenger et al., 2012; Nielsen et al., 2013). Por el otro lado, la lateralidad en conectividad funcional hacia el hemisferio derecho en regiones frontales y parietales ha sido reportada previamente en adultos (Liu et al., 2009; Tomasi y Volkow, 2012b). No obstante, en nuestro caso observamos mayor conectividad en el hemisferio izquierdo en el surco lateral, lo cual es diferente a lo reportado en adultos (Tomasi y Volkow, 2012b), pero en un trabajo previo demostramos que hay una transición entre el hemisferio izquierdo al derecho a lo largo de la adolescencia (Gracia-Tabuenca, 2016).

Mientras que en lo que respecta a la conectividad funcional inter-hemisférica u homotópica, se observó un patrón positivo en toda la corteza cerebral, con efectos más pronunciados en regiones mediales. Este efecto es consistente con lo observado en estudios en muestras adultas (Salvador et al., 2005; Zuo et al., 2010).

Más allá de los patrones grupales, los hallazgos más relevantes fueron la sensibilidad de esta

metodología basada en actividad espontánea cerebral para detectar efectos de desarrollo cognitivo en habilidades viso-espaciales, particularmente, en la transición entre la niñez y adolescencia donde la ejecución de estas capacidades alcanza un desempeño similar al de los adultos (Wimmer et al., 2015). Mayor grado de conectividad en el hemisferio izquierdo en la corteza occipito-temporal (COT) se relacionó con mejor atención visual en tareas de detección de elementos. La COT involucra la región temporal-visual V5/MT+ la cual es una área de la vía ventral de la atención y relacionada en el reconocimiento de objetos, la cual suele mostrar mayor actividad en dicho hemisferio en tareas de detección visual en niñas/niños (Peyrin et al., 2012) y adultos (Siman-Tov et al., 2007; Mennes et al., 2010). Además, menor conectividad funcional homotópica en la corteza visual primaria se asoció a un mejor rendimiento en tareas de memoria visual a largo plazo. Aunque no hay precedentes de estudios que relacionen habilidades viso-espaciales con la homotopía de la red funcional cerebral, en un estudio previo en población adulta, Santarnecchi et al. (2015) demostraron que menor conectividad funcional homotópica en estado de reposos en áreas sensorio-motoras y visuales se reflejaban en mejores puntajes en escalas de inteligencia. Es decir, menor conectividad homotópica en regiones primarias o sensoriales se asociaba con un mejor desempeño cognitivo, lo cual es congruente con los resultados aquí obtenidos.

Por consiguiente, las medidas de organización funcional respecto a los hemisferios cerebrales en la transición de la niñez a la adolescencia no sólo muestra patrones similares a los que se asentarán en la edad adulta, sino que también permiten relacionar el desempeño cognitivo en tareas viso-espaciales basándonos en el estado basal de la red funcional.

El *conectoma* de las redes funcionales y las funciones ejecutivas

Al evaluar el desempeño de los participantes en tareas de funciones ejecutivas, concretamente, la flexibilidad cognitiva mediante la tarea de Cartas de Wisconsin se observó una disminución en los errores perseverativos diferidos a mayor conectividad funcional dentro de la red cíngulo-opercular, así como entre ésta y la red de memoria retrospectiva, por contra, se observó el efecto contrario en la red sensorio-motora, en su parte más dorsal asociada a la mano, donde mayor conectividad dentro o entre cualquier otra red funcional se asoció con una tasa mayor de errores.

Estos resultados son congruentes con la separación funcional entre redes sensoriales o primarias (e.g., auditiva, sensoriomotora, visual) con respecto a las heteromodales (e.g., dorsal/ventral de la atención, fronto-parietal, saliencia, red del modo basal [DMN]), dado que como observamos en el meta-análisis de funciones ejecutivas incluyendo la flexibilidad cognitiva (Figura 1), son las segundas las que se involucran en el desempeño ejecutivo. En particular, la red del cíngulo-opercular se ha relacionado a tareas de control cognitivo (Power et al., 2011). Aunque no hay precedentes que hayan evaluado la flexibilidad cognitiva respecto a la organización funcional derivada de la

actividad espontánea cerebral de la señal fMRI en estado de reposo, otros estudios han relacionado tareas de funciones ejecutivas con el *conectoma* adolescente. Baum y cols. (2017; 2020) mostraron que un mejor desempeño cognitivo general y, funciones ejecutivas en particular, se relaciona con la segregación funcional y estructural (extraída a través de tractografía basada en MRI pesada a difusión), en concreto, el efecto es más marcado al tomar la red fronto-parietal. Sin embargo, Lopez et al. (2020) propusieron que es la integración funcional (medida por medio del coeficiente de participación) la que sustenta el desempeño en tareas de funciones ejecutivas, específicamente menor coeficiente de participación se relaciona con mejores puntajes. Paradójicamente, ambos grupos usaron la misma muestra de datos (*Philadelphia Neurodevelopmental Cohort*; Satterthwaite et al., 2014a), lo cual implica que a pesar de que estuvieron modelando el mismo evento (puntajes en funciones ejecutivas) se centraron en metodologías diferentes de la red cerebral. Dado el carácter multivariado de los datos de neuroimagen, las estrategias de análisis de datos son ingentes y susceptibles de que sean aisladas debido a la generación constante de nuevos métodos, sin embargo, varias de las discrepancias en el campo se deben a este hecho, como es este caso mencionado. En nuestro caso, nos hemos centrado en una metodología que involucra a todas las redes funcionales y considera la segregación con las interacciones intra-red a la par de la integración a través de las interacciones inter-redes, cuyos resultados no contradicen a los anteriores, al contrario se complementan con ellos. Los resultados de la presente tesis hacen evidente la importancia de tener en cuenta también otras redes más allá de las áreas fronto-parietales para tener una visión más completa de la dinámica funcional entre los distintos sistemas atencionales o unimodales para generar una respuesta eficiente al medio. También, este resultado es relevante en el contexto del desarrollo cognitivo en la etapa adolescente ya que existen precedentes de estudios que relacionan la organización funcional con tareas de memoria de trabajo o inhibición, pero no hay referentes respecto a tareas que evalúan la flexibilidad cognitiva, la cual es una habilidad que se consolida en este periodo.

Las trayectorias de la organización funcional cerebral en el periodo adolescente

En primer lugar, el modelo GAMM de efecto no lineal por sexo de la escala PDS mostró un adelanto madurativo en las niñas respecto de los varones a partir de los 12 años, por contra, el efecto en ellos es más gradual. Este patrón ha sido replicado en otras muestras en Australia (Warren y Yu, 2016), EUA (Vijayakumar et al., 2019) y Países Bajos (van Duijvenvoorde et al., 2019). Vijayakumar et al. (2019), además, mostraron que la relación entre la escala PDS y el logaritmo de las concentraciones de testosterona (medida en saliva) es lineal y positiva, pero la pendiente de los varones es más pronunciada que el de las mujeres. Este estudio también pone de manifiesto que no

hay una medida más precisa que otra a la hora de medir la pubertad, todas evalúan este complejo fenómeno pero enfatizando unos aspectos más que otros, en el caso particular de la escala PDS y al observar el mismo patrón en otras poblaciones nos muestra que la trayectoria de los signos de la pubertad es altamente reproducible.

Respecto a las medidas de organización funcional cerebral, hubo un incremento del grado de conectividad y el coeficiente de agrupamiento a partir del segundo nivel de desarrollo puberal, por contra, las medidas de caminos mínimos descienden en el mismo punto. Esto nos habla de un cambio en la configuración de la red cerebral donde aumenta tanto la conectividad local como a grande distancia, es decir, el *conectoma* adolescente se vuelve más segregado e integrado funcionalmente. Es decir, el cerebro adolescente se vuelve más centralizado, segregado e integrado a su vez a raíz del comienzo de la pubertad. No hay precedentes de estudios que relacionen la pubertad con la organización funcional de la red cerebral, sin embargo, existe una amplia evidencia de estudios en modelos animales que han demostrado que los eventos hormonales de la pubertad provocan cambios plásticos y funcionales en el cerebro (Sisk y Foster, 2004). También hay una gran variedad de estudios en humanos centrados en población adolescente mostrando un patrón generalizado en ambos sexos de un descenso de la sustancia gris y un aumento en la blanca durante la segunda década de vida (Gogtay et al., 2004; Lenroot et al., 2007; Coupé et al., 2017). Estudios aplicando la escala de Tanner y controlando el efecto de la edad han mostrado que valores más altos en la escala se relacionan con un descenso generalizado en la densidad de sustancia gris cortical y subcortical (Peper et al., 2009b; Bramen et al., 2011), es decir, aquellos participantes con rasgos más patentes de la pubertad se *adelantan* en la trayectoria cronológica de sustancia gris. Mientras que en la sustancia blanca mayores puntajes de PDS se han relacionado a mayor densidad (Perrin et al., 2009; Herting et al., 2012). Además, este mismo patrón de descenso/aumento en las sustancias gris/blanca, respectivamente, se relaciona también con los niveles de testosterona en sangre (Paus et al., 2010; Herting et al., 2012), aunque este efecto puede ser influenciado por factores genéticos (Paus et al., 2010). Finalmente, los estudios que utilizan medidas de estradiol (en sangre) muestran efectos diferentes en función del sexo, con un descenso generalizado en la sustancia gris sólo en mujeres (Peper et al., 2009a), mientras que los varones mostraron aumentos focales en sustancia blanca (Herting et al., 2012). Recapitulando, existe una gran evidencia de que la pubertad y las hormonas esteroideas impactan la estructura cerebral, en general, adelantando las trayectorias de edad cronológica. La presente tesis, contribuye en demostrar que este efecto también impacta la organización funcional cerebral.

Aunque no hay correlatos entre métricas de pubertad y el *conectoma* funcional, sí hay trabajos que han evaluado trayectorias de neurodesarrollo en el periodo adolescente, y específicamente, basándose en la actividad espontánea cerebral inferida por fMRI en estado de reposo. Los estudios previos sobre este periodo han mostrado resultados divergentes. Satterthwaite et al. (2013)

mostraron un aumento de la conectividad intra-red a lo largo de la edad (N = 780; 8-22 años; 333 varones), mientras que Marek et al. (2015) mostraron un descenso en la conectividad intra-red por contra de un aumento de la conectividad inter-redes utilizando grupos de edad (N = 191; 10-26 años; 95 varones). Concretamente ambas muestras se adquirieron en el mismo estado pero en ciudades diferentes, lo cual hace contrastar más sus diferencias. Tales trabajos tienen el inconveniente de basarse en muestras transversales y modelos lineales, sin embargo, el presente estudio muestra que la relación es más compleja y apoya parcialmente ambas aproximaciones, ya que al aplicar curvas no lineales es posible observar ambos efectos tanto de la segregación (Satterthwaite et al., 2013) y la integración funcional (Marek et al., 2015).

En lo referente al sexo, Satterthwaite et al. (2014b) reportaron mayor conectividad intra-red en mujeres respecto de hombres, y el efecto contrario en la conectividad funcional inter-redes (N = 722; 8-22 años; 312 varones). En el presente trabajo no se identificó efectos significativos a este respecto ni tampoco efectos de interacción sexo y edad/PDS. No obstante, considerar el estado de pubertad como medida de desarrollo implica un efecto de sexo *per se*, sin embargo, esta relación es no lineal y dependiente del sexo (Figura 8). En lo que respecta a la conectividad funcional cerebral, van Duijvenvoorde et al. (2019) evaluaron únicamente redes fronto-subcorticales pero considerando el ajuste de la edad respecto a la escala PDS, observando un mejor ajuste de la escala de pubertad, al igual que en nuestro caso. Sin embargo, tomando en cuenta las propiedades de organización funcional de la red cerebral en su totalidad y su desarrollo respecto a la etapa puberal durante la adolescencia no existen precedentes, por lo que la presente tesis es pionera en este aspecto.

Los resultados referentes al Análisis Topológico de Datos (TDA), es decir, a las curvas de B_0 y B_1 , mostraron un patrón cóncavo similar al de las distancias características. Donde a nivel de redes funcionales sólo el efecto del área bajo la curva (AUC) de B_0 fue significativo (FDR $q < 0.05$) en la red fronto-parietal. Estos resultados están bastante aislados, dado que no existen estudios que evalúen TDA en la red funcional del cerebro adolescente. Pero ello no implica que no ayude a complementar el resto de los resultados obtenidos. En primer lugar, los datos observados mostraron una curva menos pronunciada para B_0 y con menor pico de hoyos en B_1 respecto a las curvas producto de redes aleatorias, lo cual es congruente con lo reportado en estudios previos en otras muestras para B_0 (Gracia-Tabuenca et al., 2020) y B_1 (Giusti et al., 2015). También, al igual que el coeficiente de agrupamiento y las distancias características, las curvas de Betti se ven influenciadas por el efecto de grado de conectividad, ya que mayor grado generalizado implica que las curvas de B_0 y B_1 van a disminuir más rápido en función del umbral de conectividad ($\epsilon = 1-r$). Aunque esto no quiere decir que las curvas de Betti son consecuencia directa del grado de conectividad, de ello, es prueba patente que a nivel de redes funcionales el efecto de PDS es mucho más específico para el AUC de B_0 que para cualquier otra medida de grafos. Las variables de TDA son más susceptibles a las conexiones más fuertes de la red, dado que éstas definen las curvas de Betti, mientras que

las medidas de grafos suelen basarse en promedios o tasas con un amplio rango de conexiones, de ahí los resultados más dispersos a lo largo de la red cerebral. Por tanto, las medidas de TDA nos pueden ayudar a complementar las inferencias al evaluar redes complejas, y en particular, en el cerebro adolescente las conexiones más fuertes de la red fronto-parietal son aquellas que aumentan en mayor grado tras del inicio de la pubertad.

La topología del *conectoma* en TDAH

Por último, esta tesis aplicó Análisis de Datos Topológicos, en concreto, las curvas de Betti-0 (B_0) a una muestra independiente de controles y pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), siendo el trastorno del desarrollo con mayor prevalencia en la niñez y adolescencia.

Dada la discrepancia en resultados de neuroimagen en TDAH (Konrad y Eickhoff, 2010; Samea et al., 2019) y en particular en estudios de conectividad funcional, incluyendo teoría de grafos (Somandepalli et al., 2015; Castellanos y Aoki, 2016), en parte por las distintas metodologías aplicadas (e.g., distintos umbrales de conectividad o regiones de interés). Optamos por aplicar las curvas de B_0 puesto que no son susceptibles a los umbrales de conectividad, al contrario los umbrales permiten definir el proceso de filtración de Rips (Anexo 2). Sin embargo, no había evidencias previas de que la curva B_0 sea susceptible a la selección de regiones de interés, por lo cual demostramos utilizando cuatro diferentes atlas cerebrales que las distintas segregaciones basadas en varias modalidades mantienen la variabilidad muestral (Figura 17). Por tanto, este trabajo demuestra que la aproximación por curvas de Betti al *conectoma* funcional no se ve afectado por umbrales de conectividad ni selección de parcelaciones cerebrales.

Al aplicar las curvas de B_0 sobre las redes cerebrales de TDAH, se observó un AUC menor en los pacientes respecto a los controles, un efecto consistente a lo largo de los diferentes atlas cerebrales. Esto nos habla de que la red de TDAH se conecta más rápido, en términos de conectividad funcional. Al evaluar a nivel de lóbulos anatómicos y redes funcionales, se observa que este efecto es más patente en el lóbulo frontal y la red basal o *default mode network* (DMN), la cual involucra principalmente regiones frontales y parietales mediales. Estos resultados complementan a los de otros estudios que han reportado mayor conectividad funcional en regiones frontales en grupos con TDAH respecto a controles (Hoekzema et al., 2014; Mostert et al., 2016). Además, contribuyen a sustentar la hipótesis de alteración de los sistemas relacionados a la atención intrínseca (DMN) y extrínseca (red de control ejecutivo o positiva a tarea) (Sonuga-Barke y Castellanos, 2007; Castellanos y Aoki, 2016). Previamente, Lee et al. (2012) evaluaron la curva de B_0 en una muestra pediátrica que incluía controles ($N = 11$; 9.7 ± 2.5 años), pacientes con TDAH ($N = 24$; 8.2 ± 1.6 años) y pacientes con trastorno del espectro autista (TEA) ($N = 26$; 6.0 ± 1.8 años) a los cua-

les se les realizó un estudio de Tomografía por Emisión de Positrones usando Fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), obteniendo un *conectoma* funcional a nivel grupal utilizando la covarianza entre los sujetos como la distancia entre las regiones de interés del atlas. Observaron que las curvas B_0 del grupo control y TEA fueron muy similares, mientras que el grupo con TDAH mostró una curva con mayor AUC, con menor covarianza entre regiones frontales y parietales, es decir, el efecto inverso a los *conectomas* funcionales basados en fMRI en estado de reposo. A pesar de obtener un patrón totalmente opuesto, las metodologías tanto de PET como conectividad funcional de la señal de fMRI difieren considerablemente, la una mide los cambios metabólicos de glucosa a nivel local en el orden de minutos, mientras que la otra se centra en la covarianza entre distintas regiones con base a las fluctuaciones del estado magnético de la hemoglobina en el orden de pocos segundos. Por consiguiente, estos resultados no son contrapuestos sino que expresan propiedades diferentes de un mismo fenómeno. Lo que sí tienen en común es la alteración de las conexiones frontales y parietales, a pesar de ser diferentes técnicas.

Finalmente, hicimos un análisis de la red funcional cerebral entre controles y pacientes con TDAH a distintos umbrales de conectividad (Anexo 4). Es decir, podemos tomar un vista de las diferencias entre los grupos diagnósticos en umbrales de conectividad “estáticos”. De este modo, se puede observar que a umbrales conservadores ($r > 0.65$ o $\epsilon < 0.35$) se aprecia mayor conectividad frontal y temporo-límbica en el grupo TDAH, mientras que a medida que el umbral es más liberal se ve un claro efecto de mayor conectividad funcional en regiones fronto-temporales en el grupo control. Estos resultados permiten explicar que algunos estudios muestren, por ejemplo, mayor conectividad frontal en controles (Jiang et al., 2019; Zhao et al., 2020), mientras otros lo hacen en los pacientes (Mennes et al., 2012; Tomasi y Volkow, 2012a). Por tanto, la aplicación del Análisis Topológico de Datos a la red funcional cerebral es una metodología que no es afectada por el umbral de conectividad, ni por la segmentación cerebral, lo que lo hace una herramienta robusta para evaluar el cerebro adolescente en desarrollo típico y atípico.

13. Conclusión

El presente estudio es pionero en caracterizar las propiedades de organización funcional de la red cerebral o *conectoma* y su relación con el desarrollo cognitivo y puberal en la adolescencia. Se mostró que la lateralidad en conectividad funcional occipito-temporal refleja el desempeño en habilidades visoespaciales, mientras que al tomar la interacción entre las distintas redes funcionales se observó un mayor desempeño en flexibilidad cognitiva acompañado de mayor conectividad funcional entre regiones heteromodales y menor conectividad las regiones sensorio-motoras. Respecto al desarrollo cerebral, a partir de una muestra longitudinal de adolescentes con desarrollo típico se evidenció un cambio configuracional en la red cerebral durante esta etapa. Donde se ven aumentos

no lineales en la centralidad, segregación e integración funcional cerebral respecto al inicio de los hitos de la pubertad. De modo adicional, se caracterizó el proceso de conexión del *conectoma* funcional a través del umbral de conectividad por medio de las curvas de Betti, mostrando también un descenso no lineal de este proceso respecto a los signos de la pubertad. Ambos patrones de grafos y curvas de Betti mostraron un efecto más pronunciados en áreas corticales de asociación. Finalmente, aplicamos las curvas de Betti en una muestra independiente con pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) mostrando una mayor conectividad global y, en particular, en regiones frontales y parietales. Estos resultados hacen evidente que la organización funcional cerebral medida de manera no invasiva a través de actividad espontánea cerebral en fMRI es un biomarcador potencial para el estudio del desarrollo cognitivo y el neurodesarrollo típico y atípico.

Referencias

- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19:716–723.
- Alcauter, S., García-Mondragón, L., Gracia-Tabuenca, Z., Moreno, M. B., Ortiz, J. J., y Barrios, F. A. (2017). Resting state functional connectivity of the anterior striatum and prefrontal cortex predicts reading performance in school-age children. *Brain and language*, 174:94–102.
- Alcauter, S., Lin, W., Smith, J. K., Short, S. J., Goldman, B. D., Reznick, J. S., Gilmore, J. H., y Gao, W. (2014). Development of thalamocortical connectivity during infancy and its cognitive correlations. *The Journal of Neuroscience*, 34(27):9067–9075.
- Association, A. P. et al. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorder (dsm-iv-tr). *American Psychiatric Association, Washington DC, US*.
- Auchus, R. J. y Rainey, W. E. (2004). Adrenarche—physiology, biochemistry and human disease. *Clinical endocrinology*, 60(3):288–296.
- Avants, B. B., Epstein, C. L., Grossman, M., y Gee, J. C. (2008). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical image analysis*, 12(1):26–41.
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., y Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ants similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*, 54(3):2033–2044.
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Stauffer, M., Song, G., Wu, B., y Gee, J. C. (2014). The insight toolkit image registration framework. *Frontiers in neuroinformatics*, 8:44.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044):556–559.
- Baldo, J. V. y Shimamura, A. P. (1998). Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology*, 12(2):259.
- Barabási, A.-L. (2009). Scale-free networks: a decade and beyond. *science*, 325(5939):412–413.
- Barabási, A.-L. y Albert, R. (1999). Emergence of scaling in random networks. *science*, 286(5439):509–512.
- Baum, G. L., Ciric, R., Roalf, D. R., Betzel, R. F., Moore, T. M., Shinohara, R. T., Kahn, A. E., Vandekar, S. N., Rupert, P. E., Quarmley, M., et al. (2017). Modular segregation of structural brain networks supports the development of executive function in youth. *Current Biology*.

- Baum, G. L., Cui, Z., Roalf, D. R., Ciric, R., Betzel, R. F., Larsen, B., Cieslak, M., Cook, P. A., Xia, C. H., Moore, T. M., et al. (2020). Development of structure–function coupling in human brain networks during youth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(1):771–778.
- Benjamini, Y. y Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society. Series B (Methodological)*, pages 289–300.
- Bennett, C. M., Miller, M. B., y Wolford, G. L. (2009). Neural correlates of interspecies perspective taking in the post-mortem atlantic salmon: An argument for multiple comparisons correction. *Neuroimage*, 47(Suppl 1):S125.
- Best, J. R. y Miller, P. H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child development*, 81(6):1641–1660.
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., y Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4):537–541.
- Blackburn, H. L. y Benton, A. L. (1957). Revised administration and scoring of the digit span test. *Journal of consulting psychology*, 21(2):139.
- Blakemore, S.-J., Burnett, S., y Dahl, R. E. (2010). The role of puberty in the developing adolescent brain. *Human brain mapping*, 31(6):926–933.
- Bourgeois, J.-P., Goldman-Rakic, P. S., y Rakic, P. (1994). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cerebral Cortex*, 4(1):78–96.
- Bramen, J. E., Hranilovich, J. A., Dahl, R. E., Forbes, E. E., Chen, J., Toga, A. W., Dinov, I. D., Worthman, C. M., y Sowell, E. R. (2011). Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity. *Cerebral Cortex*, 21(3):636–646.
- Burggraaf, R., Frens, M. A., Hooge, I. T., y van der Geest, J. N. (2016). A quick assessment of visuospatial abilities in adolescents using the design organization test (dot). *Applied Neuropsychology: Child*, 5(1):44–49.
- Castellanos, F. X. y Aoki, Y. (2016). Intrinsic functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a science in development. *Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging*, 1(3):253–261.

- Chen, X., Liao, X., Dai, Z., Lin, Q., Wang, Z., Li, K., y He, Y. (2018). Topological analyses of functional connectomics: A crucial role of global signal removal, brain parcellation, and null models. *Human brain mapping*, 39(11):4545–4564.
- Chugani, H. T. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with pet. *Preventive medicine*, 27(2):184–188.
- Chugani, H. T., Phelps, M. E., y Mazziotta, J. C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of neurology*, 22(4):487–497.
- Ciric, R., Wolf, D. H., Power, J. D., Roalf, D. R., Baum, G. L., Ruparel, K., Shinohara, R. T., Elliott, M. A., Eickhoff, S. B., Davatzikos, C., et al. (2017). Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *Neuroimage*, 154:174–187.
- Cocchi, L., Bramati, I. E., Zalesky, A., Furukawa, E., Fontenelle, L. F., Moll, J., Tripp, G., y Mattos, P. (2012). Altered functional brain connectivity in a non-clinical sample of young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience*, 32(49):17753–17761.
- Colón-Soto, M., Díaz, V., Soto, O., y Santana, C. (2005). Mini kid mini international neuropsychiatric interview. *Tampa: University of South Florida.[Links]*.
- Connors, C. (1997). Connors' parent rating scale—revised (long version). *North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems*.
- Corbetta, M., Kincade, J. M., y Shulman, G. L. (2002). Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(3):508–523.
- Corbetta, M. y Shulman, G. L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annual review of neuroscience*, 34:569–599.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., y Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *American Journal of Neuroradiology*, 22(7):1326–1333.
- Corsi, P. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34:819B.
- Coupé, P., Catheline, G., Lanuza, E., y Manjón, J. V. (2017). Towards a unified analysis of brain maturation and aging across the entire lifespan: A mri analysis. *Human brain mapping*, 38(11):5501–5518.

- Coupé, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., y Barillot, C. (2008). An optimized block-wise nonlocal means denoising filter for 3-d magnetic resonance images. *IEEE transactions on medical imaging*, 27(4):425–441.
- Cowan, N., AuBuchon, A. M., Gilchrist, A. L., Ricker, T. J., y Saults, J. S. (2011). Age differences in visual working memory capacity: Not based on encoding limitations. *Developmental science*, 14(5):1066–1074.
- Cox, R. W. (1996). Afni: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical research*, 29(3):162–173.
- Craddock, R. C., James, G. A., Holtzheimer III, P. E., Hu, X. P., y Mayberg, H. S. (2012). A whole brain fmri atlas generated via spatially constrained spectral clustering. *Human brain mapping*, 33(8):1914–1928.
- Csardi, G., Nepusz, T., et al. (2006). The igraph software package for complex network research. *InterJournal, complex systems*, 1695(5):1–9.
- Darki, F. y Klingberg, T. (2014). The role of fronto-parietal and fronto-striatal networks in the development of working memory: a longitudinal study. *Cerebral cortex*, page bht352.
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., y Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11):2037–2078.
- Del Giudice, E., Grossi, D., Angelini, R., Crisanti, A. F., Latte, F., Fragassi, N. A., y Trojano, L. (2000). Spatial cognition in children. i. development of drawing-related (visuospatial and constructional) abilities in preschool and early school years. *Brain and development*, 22(6):362–367.
- Di Martino, A., Fair, D. A., Kelly, C., Satterthwaite, T. D., Castellanos, F. X., Thomason, M. E., Craddock, R. C., Luna, B., Leventhal, B. L., Zuo, X.-N., et al. (2014). Unraveling the miswired connectome: a developmental perspective. *Neuron*, 83(6):1335–1353.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64:135–168.
- Dosenbach, N. U., Nardos, B., Cohen, A. L., Fair, D. A., Power, J. D., Church, J. A., Nelson, S. M., Wig, G. S., Vogel, A. C., Lessov-Schlaggar, C. N., et al. (2010). Prediction of individual brain maturity using fmri. *Science*, 329(5997):1358–1361.
- Drewe, E. (1975). Go-no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex*, 11(1):8–16.

- Eickhoff, S., Walters, N. B., Schleicher, A., Kril, J., Egan, G. F., Zilles, K., Watson, J. D., y Amunts, K. (2005). High-resolution mri reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Human brain mapping*, 24(3):206–215.
- Eklund, A., Nichols, T. E., y Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fmri inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the national academy of sciences*, 113(28):7900–7905.
- Eriksen, B. A. y Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & psychophysics*, 16(1):143–149.
- Eslinger, P. J., Flaherty-Craig, C. V., y Benton, A. L. (2004). Developmental outcomes after early prefrontal cortex damage. *Brain and cognition*, 55(1):84–103.
- Expert, P., Lord, L.-D., Kringelbach, M. L., y Petri, G. (2019). Topological neuroscience.
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., y Petersen, S. E. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS computational biology*, 5(5):e1000381.
- Ferrando, L., Soto, M., Bobes, J., Soto, O., Franco, L., y Gibert, J. (2000). Mini international neuropsychiatric interview (spanish version 5.0). *Madrid: Institute IAP*.
- Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., Collins, D. L., Group, B. D. C., et al. (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage*, 54(1):313–327.
- Fornito, A., Zalesky, A., y Breakspear, M. (2015). The connectomics of brain disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(3):159–172.
- Fornito, A., Zalesky, A., y Bullmore, E. T. (2010). Network scaling effects in graph analytic studies of human resting-state fmri data. *Frontiers in systems neuroscience*, 4:22.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., y Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27):9673–9678.
- Friston, K., Frith, C., Liddle, P., y Frackowiak, R. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (pet) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13(1):5–14.

- Gathercole, S. E., Pickering, S. J., Ambridge, B., y Wearing, H. (2004). The structure of working memory from 4 to 15 years of age. *Developmental psychology*, 40(2):177.
- Giusti, C., Pastalkova, E., Curto, C., y Itskov, V. (2015). Clique topology reveals intrinsic geometric structure in neural correlations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(44):13455–13460.
- Gluckman, P. D. y Hanson, M. A. (2006). Evolution, development and timing of puberty. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 17(1):7–12.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21):8174–8179.
- Gracia-Tabuenca, Z. (2016). Asimetrías en conectividad funcional cerebral en niños y adolescentes sanos: influencia de la edad, sexo y correlatos cognitivos. Tesis de maestría, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Gracia-Tabuenca, Z., Díaz-Patiño, J. C., Arelio, I., y Alcauter, S. (2020). Topological data analysis reveals robust alterations in the whole-brain and frontal lobe functional connectomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eneuro*, 7(3).
- Gracia-Tabuenca, Z., Moreno, M. B., Barrios, F. A., y Alcauter, S. (2018). Hemispheric asymmetry and homotopy of resting state functional connectivity correlate with visuospatial abilities in school-age children. *NeuroImage*, 174:441–448.
- Gu, Z., Gu, L., Eils, R., Schlesner, M., y Brors, B. (2014). circlize implements and enhances circular visualization in r. *Bioinformatics*, 30(19):2811–2812.
- Gur, R. C., Richard, J., Calkins, M. E., Chiavacci, R., Hansen, J. A., Bilker, W. B., Loughhead, J., Connolly, J. J., Qiu, H., Mentch, F. D., et al. (2012). Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8- 21. *Neuropsychology*, 26(2):251.
- He, Y., Wang, M., Chen, X., Pohmann, R., Polimeni, J. R., Scheffler, K., Rosen, B. R., Kleinfeld, D., y Yu, X. (2018). Ultra-slow single-vessel bold and cbv-based fmri spatiotemporal dynamics and their correlation with neuronal intracellular calcium signals. *Neuron*, 97(4):925–939.
- Herting, M. M., Maxwell, E. C., Irvine, C., y Nagel, B. J. (2012). The impact of sex, puberty, and hormones on white matter microstructure in adolescents. *Cerebral cortex*, 22(9):1979–1992.

- Herting, M. M. y Sowell, E. R. (2017). Puberty and structural brain development in humans. *Frontiers in neuroendocrinology*, 44:122–137.
- Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte Fernandez, V., Bosch, R., Soliva, J. C., Rovira, M., Bulbena, A., Tobeña, A., Casas, M., et al. (2014). An independent components and functional connectivity analysis of resting state fmri data points to neural network dysregulation in adult adhd. *Human brain mapping*, 35(4):1261–1272.
- Hornak, J. P. (2008). The basics of mri, 2008. URL <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/index.html>, 68.
- Houdé, O., Rossi, S., Lubin, A., y Joliot, M. (2010). Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain: an fmri meta-analysis of 52 studies including 842 children. *Developmental science*, 13(6):876–885.
- Huizinga, M., Dolan, C. V., y van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44(11):2017–2036.
- Huttenlocher, P. R., Dabholkar, A. S., et al. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of comparative Neurology*, 387(2):167–178.
- Hwang, K., Hallquist, M. N., y Luna, B. (2012). The development of hub architecture in the human functional brain network. *Cerebral Cortex*, 23(10):2380–2393.
- Jaddoe, V. W., Bakker, R., van Duijn, C. M., van der Heijden, A. J., Lindemans, J., Mackenbach, J. P., Moll, H. A., Steegers, E. A., Tiemeier, H., Uitterlinden, A. G., et al. (2007). The generation r study biobank: a resource for epidemiological studies in children and their parents. *European journal of epidemiology*, 22(12):917–923.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., y Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2):825–841.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., y Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, 62(2):782–790.
- Jiang, K., Yi, Y., Li, L., Li, H., Shen, H., Zhao, F., Xu, Y., y Zheng, A. (2019). Functional network connectivity changes in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a resting-state fmri study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 78:1–6.

- Kanai, R. y Rees, G. (2011). The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(4):231–242.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., y Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (k-sads-pl): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7):980–988.
- Kaufmann, T., van der Meer, D., Doan, N. T., Schwarz, E., Lund, M. J., Agartz, I., Alnæs, D., Barch, D. M., Baur-Streubel, R., Bertolino, A., et al. (2019). Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain. *Nature neuroscience*, 22(10):1617–1623.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., y Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6):593–602.
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of experimental psychology*, 55(4):352.
- Konrad, K. y Eickhoff, S. B. (2010). Is the adhd brain wired differently? a review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human brain mapping*, 31(6):904–916.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., y Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(12):5675–5679.
- Lambert, K. y Spinath, B. (2018). Conservation abilities, visuospatial skills, and numerosity processing speed: association with math achievement and math difficulties in elementary school children. *Journal of learning disabilities*, 51(3):223–235.
- Lázaro, J. C. F. y Ostrosky-Solís, F. (2012). *Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas*. Editorial El Manual Moderno.
- Lee, H., Chung, M. K., Kang, H., Kim, B.-N., y Lee, D. S. (2011). Discriminative persistent homology of brain networks. In *2011 IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro*, pages 841–844. IEEE.
- Lee, H., Kang, H., Chung, M. K., Kim, B.-N., y Lee, D. S. (2012). Persistent brain network homology from the perspective of dendrogram. *IEEE transactions on medical imaging*, 31(12):2267–2277.

- Lee, H., Kang, H., Chung, M. K., Lim, S., Kim, B.-N., y Lee, D. S. (2017). Integrated multimodal network approach to pet and mri based on multidimensional persistent homology. *Human Brain Mapping*, 38(3):1387–1402.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., y Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1):59–80.
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., Wells, E. M., Wallace, G. L., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., Lerch, J., Zijdenbos, A. P., Evans, A. C., et al. (2007). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*, 36(4):1065–1073.
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International journal of Psychology*, 17(1-4):281–297.
- Lin, P., Sun, J., Yu, G., Wu, Y., Yang, Y., Liang, M., y Liu, X. (2014). Global and local brain network reorganization in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain imaging and behavior*, 8(4):558–569.
- Liu, H., Stufflebeam, S. M., Sepulcre, J., Hedden, T., y Buckner, R. L. (2009). Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(48):20499–20503.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., y Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fmri signal. *nature*, 412(6843):150–157.
- Lopez, K. C., Kandala, S., Marek, S., y Barch, D. M. (2020). Development of network topology and functional connectivity of the prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 30(4):2489–2505.
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A., y Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child development*, 75(5):1357–1372.
- Luna, B., Padmanabhan, A., y O’Hearn, K. (2010). What has fmri told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and cognition*, 72(1):101–113.
- Manjón, J. V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D. L., y Robles, M. (2010). Adaptive non-local means denoising of mr images with spatially varying noise levels. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1):192–203.
- Marek, S., Hwang, K., Foran, W., Hallquist, M. N., y Luna, B. (2015). The contribution of network organization and integration to the development of cognitive control. *PLoS biology*, 13(12):e1002328.

- Masouleh, S. K., Eickhoff, S. B., Hoffstaedter, F., Genon, S., Initiative, A. D. N., et al. (2019). Empirical examination of the replicability of associations between brain structure and psychological variables. *Elife*, 8:e43464.
- Mateo, C., Knutsen, P. M., Tsai, P. S., Shih, A. Y., y Kleinfeld, D. (2017). Entrainment of arteriole vasomotor fluctuations by neural activity is a basis of blood-oxygenation-level-dependent “resting-state” connectivity. *Neuron*, 96(4):936–948.
- Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., y Morales, G. (2004). Verbal and nonverbal fluency in spanish-speaking children. *Developmental Neuropsychology*, 26(2):647–660.
- Mennes, M., Kelly, C., Zuo, X.-N., Di Martino, A., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., y Milham, M. P. (2010). Inter-individual differences in resting-state functional connectivity predict task-induced bold activity. *Neuroimage*, 50(4):1690–1701.
- Mennes, M., Vega Potler, N., Kelly, C., Di Martino, A., Castellanos, F. X., y Milham, M. P. (2012). Resting state functional connectivity correlates of inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in psychiatry*, 2:83.
- Merino, M.-D. y Privado, J. (2015). Positive psychological functioning. evidence for a new construct and its measurement.[funcionamiento psicológico positivo. evidencia para un nuevo constructo y su medición]. *Anales de Psicología/Annals of Psychology*, 31(1):45–54.
- Merino, M. D., Privado, J., y Gracia, Z. (2015). Mexican validation of the positive psychological functioning scale. perspectives on the study of well-being and its measurement. *Salud Mental*, 38(2):109–115.
- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes. *Archives of neurology*, 9(1):90–100.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., y Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1):49–100.
- Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., Houts, R., Poulton, R., Roberts, B. W., Ross, S., et al. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7):2693–2698.
- Moreno, M. B., Concha, L., Gonzalez-Santos, L., Ortiz, J. J., y Barrios, F. A. (2014). Correlation between corpus callosum sub-segmental area and cognitive processes in school-age children. *PloS one*, 9(8):e104549.

- Mostert, J. C., Shumskaya, E., Mennes, M., Onnink, A. M. H., Hoogman, M., Kan, C. C., Vasquez, A. A., Buitelaar, J., Franke, B., y Norris, D. G. (2016). Characterising resting-state functional connectivity in a large sample of adults with adhd. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 67:82–91.
- Mouritsen, A., Aksglaede, L., Soerensen, K., Hagen, C. P., Petersen, J. H., Main, K. M., y Juul, A. (2013). The pubertal transition in 179 healthy danish children: associations between pubarche, adrenarche, gonadarche, and body composition. *European journal of endocrinology*, 168(2):129–136.
- Murphy, K., Bodurka, J., y Bandettini, P. A. (2007). How long to scan? the relationship between fmri temporal signal to noise ratio and necessary scan duration. *Neuroimage*, 34(2):565–574.
- Nielsen, J. A., Zielinski, B. A., Ferguson, M. A., Lainhart, J. E., y Anderson, J. S. (2013). An evaluation of the left-brain vs. right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging. *PloS one*, 8(8):e71275.
- Ogawa, S., Lee, T.-M., Kay, A. R., y Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24):9868–9872.
- Parrish, T. B., Gitelman, D. R., LaBar, K. S., y Mesulam, M.-M. (2000). Impact of signal-to-noise on functional mri. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 44(6):925–932.
- Patton, G. C., Olsson, C. A., Skirbekk, V., Saffery, R., Wlodek, M. E., Azzopardi, P. S., Stonawski, M., Rasmussen, B., Spry, E., Francis, K., et al. (2018). Adolescence and the next generation. *Nature*, 554(7693):458.
- Patton, G. C., Sawyer, S. M., Santelli, J. S., Ross, D. A., Afifi, R., Allen, N. B., Arora, M., Azzopardi, P., Baldwin, W., Bonell, C., et al. (2016). Our future: a lancet commission on adolescent health and wellbeing. *The Lancet*, 387(10036):2423–2478.
- Pauling, L. y Coryell, C. D. (1936). The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxy-hemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 22(4):210–216.
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in cognitive sciences*, 9(2):60–68.

- Paus, T., Keshavan, M., y Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12):947–957.
- Paus, T., Nawaz-Khan, I., Leonard, G., Perron, M., Pike, G., Pitiot, A., Richer, L., Susman, E., Veillette, S., y Pausova, Z. (2010). Sexual dimorphism in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor in global and local volumes of grey and white matter. *Hormones and Behavior*, 57(1):63–75.
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., van Baal, G. C., van Leeuwen, M., van den Berg, S. M., Delemarre-Van de Waal, H. A., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., y Pol, H. E. H. (2009a). Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3):332–342.
- Peper, J. S., Schnack, H. G., Brouwer, R. M., Van Baal, G. C. M., Pjetri, E., Szekely, E., Van Leeuwen, M., Van Den Berg, S. M., Collins, D. L., Evans, A. C., et al. (2009b). Heritability of regional and global brain structure at the onset of puberty: A magnetic resonance imaging study in 9-year-old twin pairs. *Human brain mapping*, 30(7):2184–2196.
- Pérez, J. A. P. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. McGraw-Hill.
- Perrin, J. S., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Pitiot, A., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., y Paus, T. (2009). Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *Neuroimage*, 45(4):1055–1066.
- Petersen, A. C., Crockett, L., Richards, M., y Boxer, A. (1988). A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of youth and adolescence*, 17(2):117–133.
- Petrides, M. y Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal-and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3):249–262.
- Peyrin, C., Lallier, M., Demonet, J.-F., Pernet, C., Baciú, M., Le Bas, J. F., y Valdois, S. (2012). Neural dissociation of phonological and visual attention span disorders in developmental dyslexia: Fmri evidence from two case reports. *Brain and language*, 120(3):381–394.
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., y Rohde, L. A. (2014). Adhd prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology*, 43(2):434–442.
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., y Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity mri networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59(3):2142–2154.

- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., Vogel, A. C., Laumann, T. O., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., et al. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4):665–678.
- R Core Team (2017). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Rabinovich, M. I., Simmons, A. N., y Varona, P. (2015). Dynamical bridge between brain and mind. *Trends in cognitive sciences*, 19(8):453–461.
- Rakic, P., Bourgeois, J.-P., y Goldman-Rakic, P. S. (1994). Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. In *Progress in brain research*, volume 102, pages 227–243. Elsevier.
- Raymo, J. M., Park, H., Xie, Y., y Yeung, W.-j. J. (2015). Marriage and family in east asia: Continuity and change. *Annual Review of Sociology*, 41:471–492.
- Regard, M., Strauss, E., y Knapp, P. (1982). Children’s production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and motor skills*, 55(3):839–844.
- Reineberg, A. E., Andrews-Hanna, J. R., Depue, B. E., Friedman, N. P., y Banich, M. T. (2015). Resting-state networks predict individual differences in common and specific aspects of executive function. *Neuroimage*, 104:69–78.
- Rogol, A. D. (2010). Sex steroids, growth hormone, leptin and the pubertal growth spurt. In *Pediatric Neuroendocrinology*, volume 17, pages 77–85. Karger Publishers.
- Ross, T. P., Hanouskova, E., Giarla, K., Calhoun, E., y Tucker, M. (2007). The reliability and validity of the self-ordered pointing task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4):449–458.
- Rubinov, M. y Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3):1059–1069.
- Rubinov, M. y Sporns, O. (2011). Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *Neuroimage*, 56(4):2068–2079.
- Saenger, V. M., Barrios, F. A., Martínez-Gudiño, M. L., y Alcauter, S. (2012). Hemispheric asymmetries of functional connectivity and grey matter volume in the default mode network. *Neuropsychologia*, 50(7):1308–1315.
- Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M. R., Pickard, J. D., Menon, D., y Bullmore, E. (2005). Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cerebral cortex*, 15(9):1332–1342.

- Samea, F., Soluki, S., Nejati, V., Zarei, M., Cortese, S., Eickhoff, S. B., Tahmasian, M., y Eickhoff, C. R. (2019). Brain alterations in children/adolescents with adhd revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 100:1–8.
- Santarnecchi, E., Tatti, E., Rossi, S., Serino, V., y Rossi, A. (2015). Intelligence-related differences in the asymmetry of spontaneous cerebral activity. *Human brain mapping*, 36(9):3586–3602.
- Sato, J. R., Takahashi, D. Y., Hoexter, M. Q., Massirer, K. B., y Fujita, A. (2013). Measuring network's entropy in adhd: A new approach to investigate neuropsychiatric disorders. *Neuroimage*, 77:44–51.
- Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., Loughhead, J., Prabhakaran, K., Calkins, M. E., Hopson, R., Jackson, C., Keefe, J., Riley, M., et al. (2014a). Neuroimaging of the philadelphia neurodevelopmental cohort. *Neuroimage*, 86:544–553.
- Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Loughhead, J., Ruparel, K., Elliott, M. A., Hakonarson, H., Gur, R. C., y Gur, R. E. (2012). Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: relevance for studies of neurodevelopment in youth. *Neuroimage*, 60(1):623–632.
- Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Roalf, D. R., Ruparel, K., Erus, G., Vandekar, S., Gennatas, E. D., Elliott, M. A., Smith, A., Hakonarson, H., et al. (2014b). Linked sex differences in cognition and functional connectivity in youth. *Cerebral cortex*, 25(9):2383–2394.
- Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Ruparel, K., Erus, G., Elliott, M. A., Eickhoff, S. B., Gennatas, E. D., Jackson, C., Prabhakaran, K., Smith, A., et al. (2013). Heterogeneous impact of motion on fundamental patterns of developmental changes in functional connectivity during youth. *Neuroimage*, 83:45–57.
- Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., y Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The Lancet Child & Adolescent Health*.
- Schneider, W. y Löffler, E. (2016). The development of metacognitive knowledge in children and adolescents.
- Siman-Tov, T., Mendelsohn, A., Schonberg, T., Avidan, G., Podlipsky, I., Pessoa, L., Gadoth, N., Ungerleider, L. G., y Hendler, T. (2007). Bihemispheric leftward bias in a visuospatial attention-related network. *Journal of Neuroscience*, 27(42):11271–11278.
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., y Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of go/no-go tasks demonstrating that fmri activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1):224–232.

- Simon, J. R. y Wolf, J. D. (1963). Choice reaction time as a function of angular stimulus-response correspondence and age. *Ergonomics*, 6(1):99–105.
- Sisk, C. L. y Foster, D. L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nature neuroscience*, 7(10):1040–1047.
- Sizemore, A. E., Giusti, C., Kahn, A., Vettel, J. M., Betzel, R. F., y Bassett, D. S. (2018). Cliques and cavities in the human connectome. *Journal of computational neuroscience*, 44(1):115–145.
- Sizemore, A. E., Phillips-Cremins, J. E., Ghrist, R., y Bassett, D. S. (2019). The importance of the whole: topological data analysis for the network neuroscientist. *Network Neuroscience*, 3(3):656–673.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., et al. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31):13040–13045.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., et al. (2004). Advances in functional and structural mr image analysis and implementation as fsl. *Neuroimage*, 23:S208–S219.
- Smith, S. M. y Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 44(1):83–98.
- Somandepalli, K., Kelly, C., Reiss, P. T., Zuo, X.-N., Craddock, R. C., Yan, C.-G., Petkova, E., Castellanos, F. X., Milham, M. P., y Di Martino, A. (2015). Short-term test–retest reliability of resting state fmri metrics in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 15:83–93.
- Somsen, R. J. (2007). The development of attention regulation in the wisconsin card sorting task. *Developmental science*, 10(5):664–680.
- Sonuga-Barke, E. J. y Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(7):977–986.
- Sternberg, S. (1969). Memory-scanning: Mental processes revealed by reaction-time experiments. *American scientist*, 57(4):421–457.

- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6):643.
- Supekar, K., Musen, M., y Menon, V. (2009). Development of large-scale functional brain networks in children. *PLoS biology*, 7(7):e1000157.
- Tanner, J. M. (1971). Sequence, tempo, and individual variation in the growth and development of boys and girls aged twelve to sixteen. *Daedalus*, pages 907–930.
- Tanner, J. M. y Whitehouse, R. H. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of disease in childhood*, 51(3):170–179.
- Termenon, M., Jaillard, A., Delon-Martin, C., y Achard, S. (2016). Reliability of graph analysis of resting state fmri using test-retest dataset from the human connectome project. *NeuroImage*, 142:172–187.
- Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M., y Radda, G. K. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 714(2):265–270.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2011). Functional connectivity hubs in the human brain. *Neuroimage*, 57(3):908–917.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2012a). Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 71(5):443–450.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2012b). Laterality patterns of brain functional connectivity: gender effects. *Cerebral Cortex*, 22(6):1455–1462.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2012c). Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Molecular psychiatry*, 17(8):841–854.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2014a). Functional connectivity of substantia nigra and ventral tegmental area: maturation during adolescence and effects of adhd. *Cerebral cortex*, 24(4):935–944.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2014b). Mapping small-world properties through development in the human brain: disruption in schizophrenia. *PloS one*, 9(4):e96176.
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., y Gee, J. C. (2010). N4itk: improved n3 bias correction. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(6):1310–1320.

- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., y Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1):273–289.
- Tzuriel, D. y Egozi, G. (2010). Gender differences in spatial ability of young children: The effects of training and processing strategies. *Child development*, 81(5):1417–1430.
- Ullman, H., Almeida, R., y Klingberg, T. (2014). Structural maturation and brain activity predict future working memory capacity during childhood development. *The Journal of Neuroscience*, 34(5):1592–1598.
- Uludag, K., Dubowitz, D. J., y Buxton, R. B. (2005). Basic principles of functional mri. *Clinical MRI. Elsevier, San Diego*, pages 249–287.
- Van Den Heuvel, M. P. y Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fmri functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8):519–534.
- Van der Elst, W., Hurks, P., Wassenberg, R., Meijjs, C., y Jolles, J. (2011). Animal verbal fluency and design fluency in school-aged children: Effects of age, sex, and mean level of parental education, and regression-based normative data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(9):1005–1015.
- Van Dijk, K. R., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., y Buckner, R. L. (2010). Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *Journal of neurophysiology*, 103(1):297–321.
- van Duijvenvoorde, A. C., Westhoff, B., de Vos, F., Wierenga, L. M., y Crone, E. A. (2019). A three-wave longitudinal study of subcortical–cortical resting-state connectivity in adolescence: Testing age-and puberty-related changes. *Human brain mapping*.
- Vijayakumar, N., Pfeifer, J. H., Flournoy, J. C., Hernandez, L. M., y Dapretto, M. (2019). Affective reactivity during adolescence: Associations with age, puberty and testosterone. *Cortex*, 117:336–350.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Tomasi, D., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F. W., Fowler, J. S., Logan, J., Wong, C. T., et al. (2012). Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of neuroscience*, 32(3):841–849.
- Wang, J., Tian, Y., Wang, M., Cao, L., Wu, H., Zhang, Y., Wang, K., y Jiang, T. (2016). A lateralized top-down network for visuospatial attention and neglect. *Brain imaging and behavior*, 10(4):1029–1037.

- Wang, J., Wang, L., Zang, Y., Yang, H., Tang, H., Gong, Q., Chen, Z., Zhu, C., y He, Y. (2009a). Parcellation-dependent small-world brain functional networks: A resting-state fmri study. *Human brain mapping*, 30(5):1511–1523.
- Wang, L., Zhu, C., He, Y., Zang, Y., Cao, Q., Zhang, H., Zhong, Q., y Wang, Y. (2009b). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human brain mapping*, 30(2):638–649.
- Warren, D. y Yu, M. (2016). Pubertal status and emotional, school and social functioning. *Annual statistical report 2015*, page 127.
- Watts, D. J. y Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, 393(6684):440–442.
- Weil, L. G., Fleming, S. M., Dumontheil, I., Kilford, E. J., Weil, R. S., Rees, G., Dolan, R. J., y Blakemore, S.-J. (2013). The development of metacognitive ability in adolescence. *Consciousness and cognition*, 22(1):264–271.
- Wells, J. C. (2007). Sexual dimorphism of body composition. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 21(3):415–430.
- Wimmer, M. C., Maras, K. L., Robinson, E. J., Doherty, M. J., y Pugeault, N. (2015). How visuo-spatial mental imagery develops: Image generation and maintenance. *Plos One*, 10(11):e0142566.
- World Health Organization (2014). *Health for the world’s adolescents: a second chance in the second decade: summary*. World Health Organization.
- Xia, M., Wang, J., y He, Y. (2013). Brainnet viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PloS one*, 8(7):e68910.
- Zalesky, A., Fornito, A., y Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage*, 53(4):1197–1207.
- Zelazo, P. D. y Müller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. *Blackwell handbook of childhood cognitive development*, pages 445–469.
- Zhao, Y., Cui, D., Lu, W., Li, H., Zhang, H., y Qiu, J. (2020). Aberrant gray matter volumes and functional connectivity in adolescent patients with adhd. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 51(3):719–726.

Zivetz, L. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*, volume 1. World Health Organization.

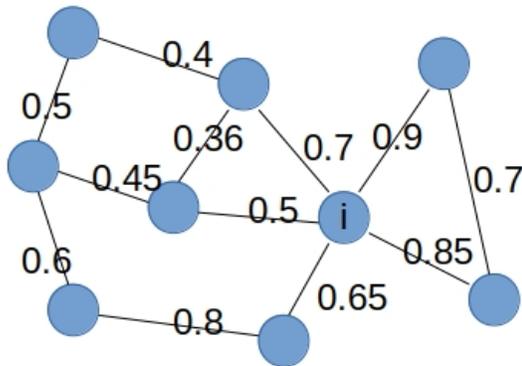
Zuo, X.-N., Ehmke, R., Mennes, M., Imperati, D., Castellanos, F. X., Sporns, O., y Milham, M. P. (2011). Network centrality in the human functional connectome. *Cerebral cortex*, 22(8):1862–1875.

Zuo, X.-N., Kelly, C., Di Martino, A., Mennes, M., Margulies, D. S., Bangaru, S., Grzadzinski, R., Evans, A. C., Zang, Y.-F., Castellanos, F. X., et al. (2010). Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. *Journal of Neuroscience*, 30(45):15034–15043.

14. Anexos

Anexo 1. Asimetrías y homotopías en conectividad funcional

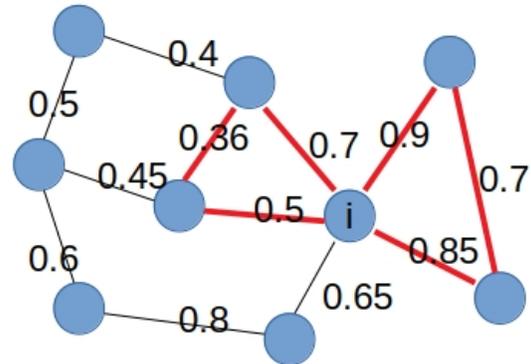
Grado de conectividad o *degree*



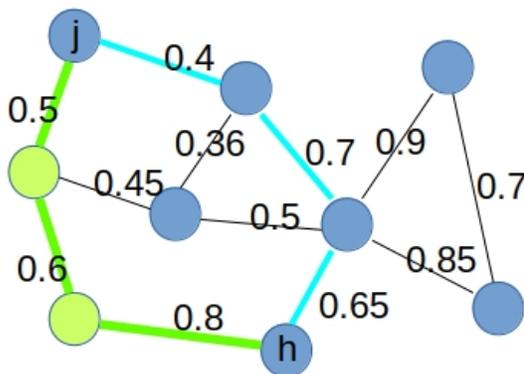
El grado de conectividad del nodo i es de 5, dado que tiene conexiones con cinco nodos. Y su grado ponderado es 3.6, i.e., la suma de los puntajes de conectividad brutos ($0.5 + 0.65 + 0.85 + 0.9 + 0.7 = 3.6$)

Coefficiente de Agrupamiento o *Clustering Coefficient*

El coeficiente de agrupamiento del nodo i es de 0.2, dado que puede conformar dos triángulos de conexiones comunes, este valor se multiplica por 2 y se divide por el producto de su grado (5) y su grado menos uno (4). Y su coeficiente ponderado de Barrat es 0.2049, i.e., la suma de las conexiones que conforman triángulos ($0.85 + 0.9 + 0.5 + 0.7$) dividido por el producto de su grado ponderado (3.6) y su grado menos uno (4).



Distancia mínima o *Characteristic Path-length*



El camino mínimo entre los nodos j y h es aquella trayectoria entre los nodos interconectados de j y h donde la suma de las conexiones es mínima.

En esta representación el camino mínimo entre j y h es de 3 conexiones. Sin embargo, teniendo en cuenta las conexiones ponderadas el camino mínimo sería el de la ruta verde, dado que se toma el inverso, i.e., valores más cercanos a 1 tienen menor penalización en la trayectoria.

Anexo 2. Análisis Topológico de Datos: filtración de Rips y curvas de Betti

Partiendo de un conjunto de nodos V y una medida asociada x_i correspondiente al nodo i -ésimo, es posible definir un conjunto $F = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$. Dado un valor positivo ϵ , se enuncia que dos nodos pertenecientes a F están conectados si su distancia es menor a ϵ , que se define como el valor de filtración. Un simplejo- k es un subconjunto de $k + 1$ nodos en F que están conectados los unos con los otros, por consiguiente, un nodo aislado es un simplejo-0, una línea (dos nodos conectados) es un simplejo-1, un triángulo (tres nodos conectados) es un simplejo-2, etc. Definimos un complejo de Rips, denotado por $Rips(F, \epsilon)$, como una colección de simplejos- k obtenidos por el valor de filtración ϵ . De ahí, para cada secuencia de valores de filtración $\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_p$ existe una secuencia anidada de complejos simpliciales $Rips(F, \epsilon_1) \subset Rips(F, \epsilon_2) \subset \dots \subset Rips(F, \epsilon_p)$, esta secuencia se define filtración de Rips.

Es posible extraer información algebraica de estos espacios topológicos, la cual es llamada números de Betti. En particular, Betti-0 (B_0) representa el número de componentes, es decir, el número de conjuntos de nodos aislados y/o conectados; Betti-1 (B_1) respresenta el número de “cavidades” o espacios bidimensionales entre nodos conectados; etc. En esta tesis nos centramos exclusivamente en las propiedades de Betti-0 y Betti-1.

Si partimos de un valor de filtración $\epsilon = 0$, todos los nodos están desconectados y, por tanto, el número de componentes equivale al número de nodos (todos los simplejos-0). Este es el valor de Betti-0, mientras que Betti-1 equivale a 0 dado que no se pueden formar espacios bidimensionales en nodos aislados. A medida que ϵ aumenta, algunos nodos aislados se conectan disminuyendo el número de componentes y aumentando la probabilidad de generar espacios bidimensionales. Por ende, Betti-0 decrementa gradualmente a medida que ϵ aumenta, mientras que Betti-1 aumenta pero a valores muy grandes todos los espacios bidimensionales eventualmente se “tapan” por triángulos de nodos plenamente conectados. De aquí, es posible detectar los valores de filtración (ϵ) que provocan cambios en Betti-0 y Betti-1, y resumirlos en curvas de los números de Betti a lo largo de los valores de filtración. Para el caso que nos ocupa de conectividad funcional, la distancia entre los nodos se tomó de acuerdo a (Lee et al., 2012), i.e., $d(x_i, x_j) = 1 - r(x_i, x_j)$, donde r equivale a la correlación de Pearson entre los nodos x_i y x_j .

Anexo 3. Asimetría y homotopía en conectividad funcional

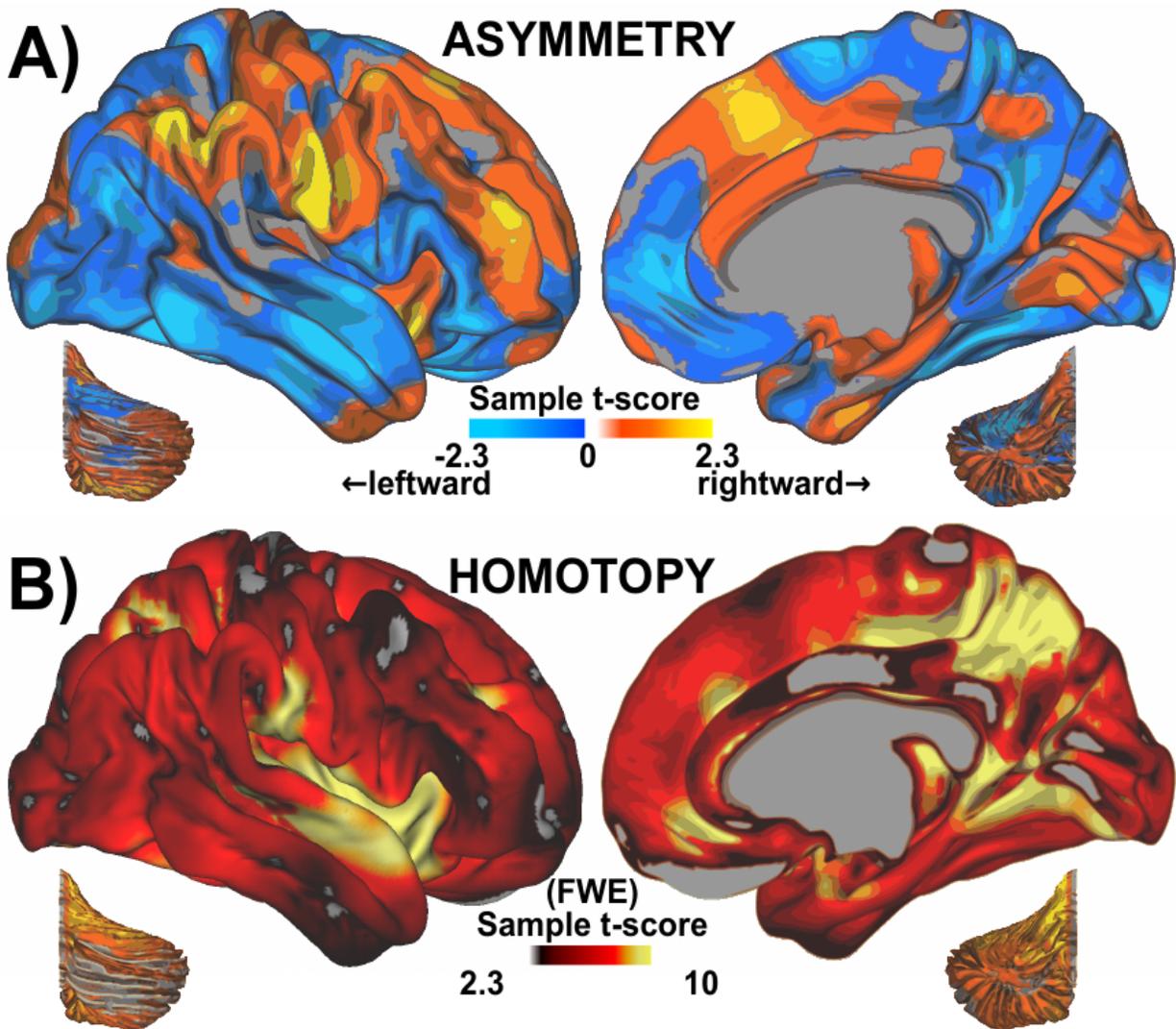


Figura Suplementaria 1. Efectos a nivel muestral en el índice de asimetría (A) y homotopía (B) de la conectividad funcional cerebral.

Anexo 4. Conectoma del TDAH a diferentes umbrales de conectividad funcional

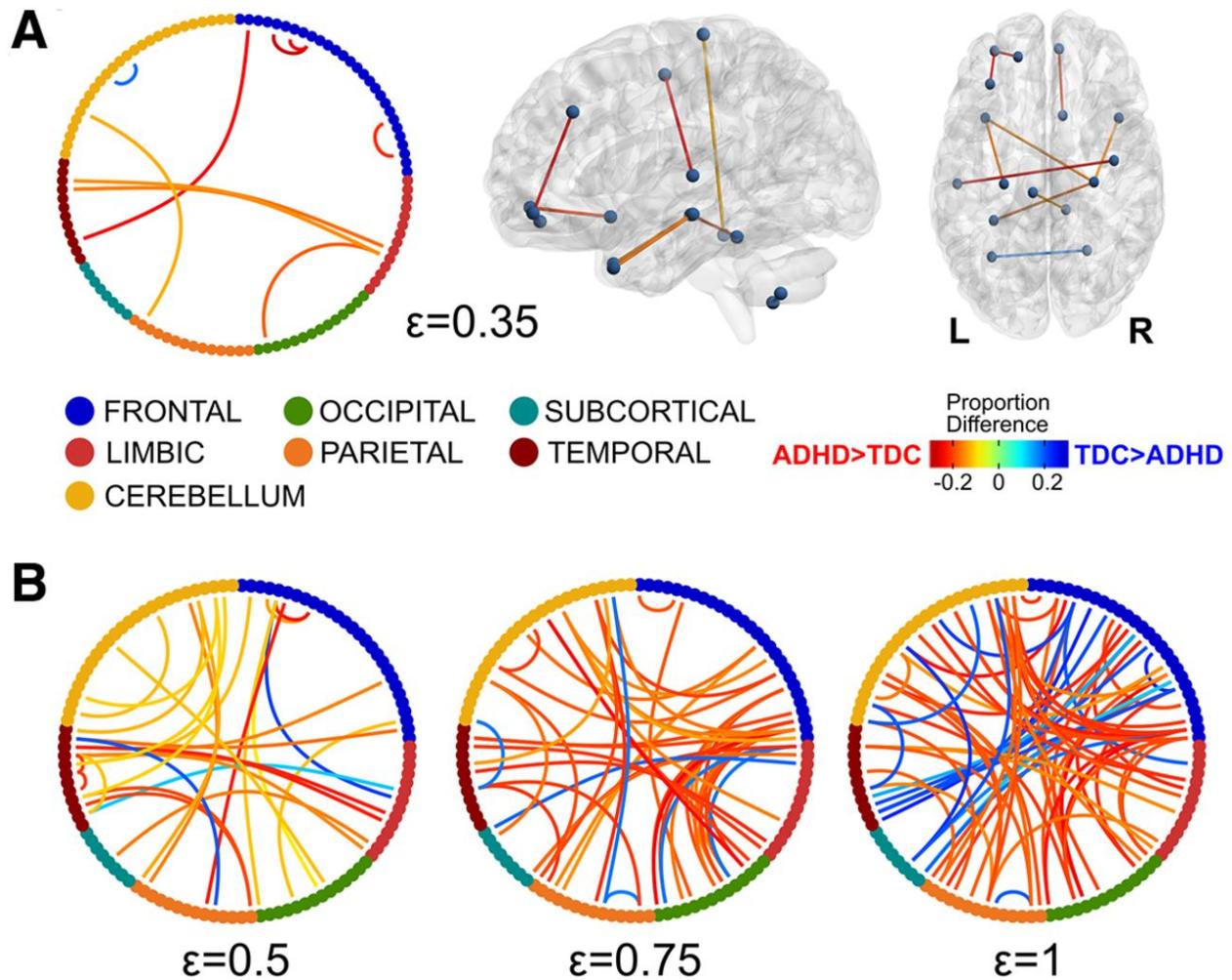


Figura Suplementaria 2. Diagramas de cuerdas del atlas AAL con conexiones con diferencia de proporción ($p < 0.01$) entre controles y pacientes con TDAH en distintos umbrales de conectividad ($\epsilon = 1 - r$). El color de los nodos representa su lóbulo cerebral. Para $\epsilon = 0.35$ (A) también se representa en una red cerebral tridimensional generada con *BrainNet Viewer* (Xia et al., 2013). L y R hacen referencia al hemisferio izquierdo y derecho, respectivamente. Imagen reproducida de Gracia-Tabuena et al. (2020), con licencia [CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).