

# Resonancia magnética funcional: análisis crítico de sus implicaciones técnicas, estadísticas y teóricas en neurociencia humana

Carlos González-García, Pío Tudela, María Ruz

Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento. Universidad de Granada. Granada, España.

#### Correspondencia:

Dra. María Ruz. Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja, s/n. E-18071 Granada.

#### E-mail:

mruz@ugr.es

#### Financiación:

Los autores reciben financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación mediante el programa Ramón y Cajal (ref. RYC-2008-03008) y el proyecto PSI2010-16421 a M.R. P.T. recibe financiación de los Proyectos de Excelencia SEJ2007-63247 y P09.HUM.5422. Este trabajo forma parte de la formación de C.G.G. en el Doctorado en Psicología de la Universidad de Granada.

Aceptado tras revisión externa: 30.07.13.

#### Cómo citar este artículo:

González-García C, Tudela P, Ruz M. Resonancia magnética funcional: análisis crítico de sus implicaciones técnicas, estadísticas y teóricas en neurociencia humana. Rev Neurol 2014; 58: 318-25.

© 2014 Revista de Neurología

**Introducción.** La utilización de la resonancia magnética funcional (RMf) ha supuesto una gran revolución en el avance de las neurociencias. Pese a ello, ha sido objeto de numerosas críticas.

**Objetivo.** Estudiar las críticas más generalizadas hacia la RMf, de manera que investigadores que se inicien en su uso conozcan los diferentes elementos que hay que tener en cuenta para un acercamiento adecuado a esta técnica.

**Desarrollo.** Su gran atractivo y utilidad a la hora de observar la actividad cerebral han hecho de la RMf una técnica cuyo uso ha crecido exponencialmente desde la última década del siglo xx. Paralelamente, la crítica hacia ella ha sido especialmente feroz. La mayoría de este escepticismo puede clasificarse en aspectos concernientes a la técnica y fisiología, el análisis de los datos y su interpretación teórica. Mediante este trabajo se revisarán los principales argumentos en cada uno de estos tres apartados, así como su adecuación. Adicionalmente, se pretende que este trabajo pueda servir de referencia para investigadores noveles a la hora de identificar elementos que se deban tener en cuenta en su acercamiento a la RMf.

**Conclusión.** Pese a que la RMf constituye actualmente una de las opciones más interesantes para observar el cerebro, es necesario un alto grado de control y conocimiento para su utilización. Aun así, gran parte de las críticas no se sostiene hoy en día.

**Palabras clave.** Cognición. Comportamiento. Neurociencia. Neurociencia cognitiva. Neuroimagen. Resonancia magnética funcional.

## Introducción y objetivo

El estudio e interés por el cerebro ni mucho menos se ciñe a la actualidad [1]. No obstante, la aparición en la segunda mitad del siglo xx de la resonancia magnética funcional (RMf) es, sin lugar a dudas, uno de los hitos en la historia de la ciencia. Gracias a ella se consigue algo que hasta ese momento era inimaginable: poder observar qué está ‘pasando’ en el cerebro de las personas cuando realizan tareas cognitivas de diversa naturaleza [2].

El principio básico en el que se basa la RMf es que, cuando una neurona trabaja, desencadena la conversión de la oxihemoglobina en desoxihemoglobina. Esta última tiene fuertes propiedades paramagnéticas, que van a desestabilizar el campo creado por el escáner de resonancia. Todo ello va a permitir cuantificar la cantidad de desoxihemoglobina en sangre, lo que, a su vez, depende de la proporción entre el oxígeno consumido y el que llega a una zona cerebral, obteniendo lo que se conoce como señal BOLD (*blood oxygen-level-dependent contrast*) [2-4]. Como veremos más adelante, la equivalencia entre BOLD y actividad neuronal ha sido uno de los

puntos que más debate ha generado en torno a la RMf [3,4]. Por otro lado, debido a las características de la señal y de la técnica en sí, una vez registrada la BOLD es preciso realizar un procedimiento de preprocesamiento de la señal. Este procedimiento permitirá, en gran medida, eliminar el ruido registrado no correspondiente a la manipulación experimental. Una vez que se ha preprocesado la señal, se solapa la actividad funcional con imágenes estructurales de mayor resolución anatómica, lo cual permite localizar anatómicamente, de manera más eficaz, las activaciones. Antes de esto, cada cerebro individual se transforma en un modelo estándar mediante procedimientos matemáticos de normalización, permitiendo un mejor promedio entre los diferentes sujetos [1]. En el ámbito de la RMf, se entiende que, si comparamos la activación de los diferentes vóxeles (unidades volumétricas, análogas 3D de los píxeles) cuando el participante está haciendo una tarea determinada con la activación cuando no está llevando a cabo ninguna tarea u otra tarea distinta, el producto de la sustracción de ambas informará sobre las regiones cerebrales implicadas en la tarea [2].

Pese a la masiva aceptación de esta lógica de estudio, el papel preponderante de la RMf en la investigación actual en el campo de la neurociencia humana ha sido fuertemente atacado. Mediante esta revisión se pretende evaluar la adecuación de las principales críticas, clasificándolas en un apartado técnico-metodológico, otro estadístico y un último teórico-conceptual. El objetivo reside en poner en perspectiva estas críticas y, al mismo tiempo, evidenciar los diferentes aspectos que se deben tener en cuenta a la hora de obtener e interpretar los datos.

### Aspectos técnicos y metodológicos: ¿qué mide realmente la RMf?

Cuando hablamos de asuntos técnicos, la cuestión principal consiste en definir satisfactoriamente qué mide realmente la RMf. Pese a que la lógica de actividad hemodinámica resulta bastante intuitiva, un análisis más pausado revela ciertas deficiencias. La asunción de la señal BOLD como indicador directo e inequívoco de actividad cerebral es, quizá, demasiado atrevida, si se tiene en cuenta la compleja relación entre los sistemas neuronales y los vasculares [3]. Valga de ejemplo que tanto los primeros cambios en la señal BOLD como su pico aparecen como mínimo 1 y 5 s respectivamente después de la actividad neuronal que, en principio, la provoca [1]. En este sentido, podemos enumerar una serie de factores bastante habituales que, al implicar al aparato vascular, podrían estar alterando habitualmente los datos de RMf: la mera respiración del participante, diferentes sustancias y drogas, fatiga, desinterés o cualquier otro elemento a lo largo de las diferentes condiciones experimentales afectará de alguna manera a la señal BOLD [3]. Por ello, es aconsejable que varios controles experimentales formen parte de los diseños de los estudios con el objetivo de evitar que estos efectos incidan en los datos de forma diferencial.

En cualquier caso, lo que varios autores han coincidido en señalar como la mayor fuente de problemas de interpretación de la señal a nivel técnico es precisamente la naturaleza de ésta. Pese a que todavía no disponemos de una teoría clarificadora sobre la relación real y concreta entre la actividad cerebral, el metabolismo neural y los diferentes aspectos vasculares implicados [4], lo que parece apuntarse desde diferentes estudios es la concepción de la señal BOLD como índice de actividad neural masiva supuestamente correlacionada con la respuesta vascular hemodinámica [3-5].

### Propiedades de la señal BOLD: mecanismos neurofisiológicos

Una evidencia clave a favor de la lógica clásica es que, cuando se registra la actividad de las neuronas mediante electrodos, su patrón de activación suele correlacionar con los datos de neuroimagen. En concreto, diferentes experimentos con monos *Macaca mulatta* pusieron de manifiesto la alta correlación entre la señal BOLD con un índice de actividad neuronal obtenido a través de potenciales de campo local (LFP, por su siglas en inglés). Esta correlación se debe a que tanto la señal BOLD como los LFP estarían reflejando el procesamiento por parte de un grupo de neuronas del *input* de la información [5], más que su *output*, el cual quedaría reflejado en otros índices de actividad eléctrica en forma de *spikes*, como los registros uni y multicelulares, que estarían, por tanto, menos relacionados con la BOLD [6]. Tener en mente qué tipo de actividad neuronal estamos registrando no sólo será útil para comprender la señal BOLD, sino también para interpretar de manera más adecuada nuestros datos de resonancia.

Paradójicamente, a través de estas estrategias también se han obtenido datos que indican que la RMf podría estar incurriendo en un sesgo de selección de neuronas activadas [5], al no ser sensible a fenómenos de sobra demostrados, como el de las 'neuronas silenciosas', que poseen una tasa de disparo casi nula y sólo ante estímulos específicos, pero que inequívocamente deben sostener alguna función representacional, a pesar de que los experimentos de neuroimagen actuales no consigan detectarla [7]. Por otro lado, también se ha sugerido la insensibilidad de la RMf a las diferencias en el tratamiento del oxígeno de las diferentes capas cerebrales [8]. En este sentido, varios trabajos apuntan a que, en situaciones en las que clásicamente se ha asociado un descenso en la actividad neural a un descenso en el consumo de oxígeno, como, por ejemplo, cuando aparece la señal BOLD negativa [9,10], en algunas capas estaría aumentado el volumen sanguíneo [8]. Por tanto, aunque la insensibilidad de la RMf a las diferencias laminares y a las 'neuronas silenciosas' pueda no ser determinante en líneas generales, este tipo de evidencia nos debe hacer conscientes de la necesidad de cautela a la hora de interpretar nuestros datos.

### Significado de los mapas de activación

Una asunción común del paradigma neurocientífico es que la activación de un área es reflejo inequí-

voco de su implicación en la tarea en cuestión. Autores como Logothetis [5] plantean hasta qué punto este esquema tradicional *input-elaboración-output* cortical no es una simplificación excesiva de la manera en la que funciona el cerebro.

Desde el punto de vista clásico, se asume una lógica lineal de funcionamiento, en la cual se presenta determinada información (*input*), un área o áreas que se activan (elaboración) y, consecuentemente, se atribuye la respuesta observable (*output*) al procesamiento en esas zonas. A través de diferentes estudios, el autor sugiere que los bucles de conexiones *feedback* y *feedforward* entre zonas subcorticales y la corteza asumidos por el esquema tradicional no serían del todo explicativos, sino que lo que debe centrar el interés son los esquemas de redes de excitación-inhibición (EIN, por sus siglas en inglés). A través de modelos computacionales, se ha sugerido que el equilibrio *proporcional* de excitación-inhibición de las EIN que forman los microcircuitos es mejor indicador tanto de la *ratio* señal-ruido de la señal BOLD como del resultado de estos procesos corticales de *feedback* y *feedforward*. Por sus características anatómico-funcionales, los cambios en el equilibrio de estas redes afectarían directamente al flujo sanguíneo cerebral y, por tanto, a la señal BOLD. De forma determinante, la evidencia muestra que este equilibrio no siempre correlaciona con la actividad de un conjunto de neuronas. En este sentido, podría darse el caso de que se mantuviera un equilibrio recurrente adecuado para afectar al consumo de oxígeno y disparar espontáneamente algunas neuronas y, aun así, que la red o el grupo de neuronas no estuvieran activados. Por ejemplo, en una situación de una gran cantidad de actividad excitatoria e inhibitoria, pese a que las conexiones recurrentes de los circuitos provocarían un gran consumo de oxígeno, el *output* de este grupo de neuronas podría ser ‘no disparar’, al existir un equilibrio en la excitación-inhibición. Este equilibrio excitación-inhibición de la EIN sería el que guiaría, en última instancia, las respuestas hemodinámicas [5].

### Señales de RMf y actividad cerebral

Algunos autores han demostrado, mediante finos paradigmas de estudio en animales no humanos, que la actividad de una neurona se sigue de lo que se conoce como el *dip* inicial, un decremento en sangre oxigenada y aumento de la desoxigenada. Este descenso estaría relacionado con el gasto metabólico de la neurona al activarse y precedería a un aporte extra de sangre, observándose un aumento de la sangre oxigenada, que satisfaría el gasto energético

[11]. Esta evidencia vendría a reforzar la idea de que el aumento en el flujo sanguíneo estaría relacionado con la demanda metabólica y, por tanto, con la actividad de las neuronas [12].

Por otra parte, la disposición y el funcionamiento neuronales, en cuanto que nunca registramos la actividad de una única célula, implican entender la señal de RMf como un promedio temporal y espacial de la activación de varias neuronas. Esta lógica es la aplicada por el modelo de transformación lineal. Hipotéticamente, la relación entre actividad y señal está completamente caracterizada por la función de respuesta de impulso hemodinámico (HIRE, por sus siglas en inglés), que hace referencia a la ‘respuesta de RMf resultante de un pulso de actividad neuronal breve y espacialmente localizado’ [13]. Diversas evidencias de medida simultánea de RMf y actividad neural ponen de manifiesto la eficacia de este modelo [8]. Sin embargo, también hay situaciones que no se ajustan a la HIRE, como, por ejemplo, cuando buscamos predecir los patrones de actividad ante estímulos de larga duración en función de respuestas ante estímulos más cortos [13]. No obstante, para este tipo de situaciones existen estrategias alternativas para modelar la variabilidad de la respuesta BOLD, como el *set* de respuesta de impulso finito [14].

En definitiva, por las cualidades anatómicas y vasculares del cerebro, el estudio de la relación entre la actividad neuronal y la señal hemodinámica es merecedor de una atención especial, debido a su papel central en la interpretación de la RMf. En general, este conjunto de investigaciones resaltan que, si bien la señal BOLD que obtenemos mediante la RMf se relaciona de forma consistente con la actividad de grupos neurales, esta relación es altamente compleja y no conocida al completo. Por ello, es recomendable aplicar cautela a la interpretación de los resultados, así como tener en cuenta dicha complejidad a la hora de hacer inferencias, relacionando diferentes regiones cerebrales con funciones cognitivas de manera simplista.

### Aspectos estadísticos

El estudio de los aspectos estadísticos ha tomado especial protagonismo en los últimos años, después de la aparición de algunos estudios muy críticos al respecto [15]. Hay que tener presente que la cuestión principal que debe responder el investigador es si un determinado vóxel o conjunto de vóxeles tiene una actividad diferencial para una tarea *X* comparada con otra *Y*. Para ello, cuenta con una serie tem-

poral de la secuencia de la tarea y otra serie con las secuencias de activación. La labor del investigador es determinar qué áreas son las activadas concretamente por la tarea mediante diferentes cálculos estadísticos. La gran cantidad de datos con los que se trabaja sugiere tomar los análisis con cautela. Además, la gran cantidad de pasos y procesos que se tienen que llevar a cabo para llegar al estadístico final facilita la comprensión de por qué estadísticamente la neuroimagen es un campo muy delicado y expuesto a conclusiones cuestionables [16].

### El problema del error no independiente: *double dipping*

En 2009, Vul et al [15], sorprendidos ante diferentes resultados de neurociencia social que mostraban altísimas correlaciones entre constructos psicológicos y actividad en zonas cerebrales concretas, decidieron evaluar las técnicas estadísticas de estos artículos. Muchos de estos fueron publicados en revistas de alto impacto y fama, como *Science* [17] o *Nature* [18]. En su artículo, Vul et al [15] sugerían que gran parte de los trabajos revisados con altas correlaciones incurrieran en el conocido *double dipping*, cuestionando, por tanto, sus conclusiones. Pero, ¿en qué consiste este error?

El problema del *double dipping* ocurre cuando la medida final que se va a analizar no es independiente del criterio de selección de la muestra. Esto es lo que se conoce como error no independiente [15,19,20]. A grandes rasgos, en el análisis de neuroimagen hay dos maneras de seleccionar los vóxeles de interés. Por una parte, podemos basarnos en un criterio estrictamente anatómico (por ejemplo, delimitar la amígdala individualmente y seleccionar los datos funcionales restringidos a esta localización anatómica). Por otra parte, se pueden seleccionar los vóxeles a través de un criterio funcional: delimitaremos la actividad de interés a aquellos conjuntos de vóxeles que correlacionen temporalmente con la ejecución de la tarea. El concepto de *double dipping* hace referencia, precisamente, al análisis circular propio de ciertos estudios con RMf en los que primero se hace un análisis selectivo de las zonas activadas y posteriormente se analizan los resultados del mismo conjunto de datos, pero sólo en los vóxeles seleccionados. Diferentes estudios han demostrado cómo esta manera de proceder puede inflar las correlaciones e incluso crear correlaciones significativas a partir de puro ruido estadístico [15,19]. En este sentido, no podemos decir que los resultados no procedan de los datos, pero también es probable que los estemos distorsionando, al traspasar

parte de la variabilidad asociada al error de medida con la variabilidad de nuestro propio diseño mediante la selección sesgada de regiones cerebrales. Por tanto, la crítica de estos autores no es a la técnica en sí, sino a ciertos modos de actuar que estarían distorsionando los resultados finales. De hecho, en estos mismos artículos de revisión proponen estrategias para superar el *double dipping*. Ellos asumen la lógica de que una determinada región de interés (ROI) puede responder de forma diferencial ante dos tareas. Una manera de asegurar la independencia estadística de la ROI sería utilizar un nuevo conjunto de datos, diferente al que se utilizó para delimitar la ROI, para comprobar nuestras hipótesis [15,19]. Por tanto, la superación de estas limitaciones estadísticas es simple y sólo requiere la concienciación y el compromiso de los investigadores.

### El problema de las inferencias estadísticas

El hecho de que para obtener la RMf se requiera realizar multitud de pasos provoca que la seguridad con la que realizamos nuestras inferencias acerca del resultado disminuya. Por ejemplo, hemos de tener en cuenta que tanto en cada uno de los pasos de preprocesado como en el análisis en sí se pueden estar introduciendo elementos que alteren nuestros patrones de actividad final.

Para evitar, en la medida de lo posible, falsos positivos, normalmente se utilizan estrategias de control asociadas a picos de activación o *clusters*. En ambos casos, el umbral estadístico que hay que superar se corrige por comparaciones múltiples: una corrección restrictiva, como la *familywise error*, tipo Bonferroni, va a limitar la tasa de falsos positivos, pero, por otro lado, va a potenciar los falsos negativos. Otras más laxas, como la *false discovery rate*, irían en sentido contrario [21]. Generalmente, cuando ya se ha corregido, se introduce un umbral de 0,05. Otra opción, más en desuso, es presentar los datos sin corrección por comparaciones múltiples en umbral 0,001 y tamaño de *cluster* 5 o 10 vóxeles. En cualquier caso, lo que se debe tener en cuenta es que, en determinadas situaciones, la elección de un método u otro va a dar lugar a un *output* diferente. De nuevo, esto debe hacer reflexionar sobre la cautela a la hora de interpretar nuestros resultados.

### Aspectos teóricos y conceptuales: ¿es la RMf una nueva forma de frenología?

Junto con el gran estallido de publicaciones relacionadas de una u otra forma con la neuroimagen, ha

ido ganando protagonismo paralelamente una corriente bastante crítica con los fundamentos teóricos de la técnica. Desde esta perspectiva, se ponen en tela de juicio algunos de los principios sobre los que se asienta la ciencia cognitiva en su conjunto, en general, y la neurociencia (con la RMf como principal representante), en concreto.

En primer lugar, el problema de la localización cerebral en neuroimagen no sería sino una versión moderna del recurrente debate mente-cerebro: hasta qué punto una determinada localización cerebral se podría asociar de forma efectiva con un proceso o función psicológicos. Para los críticos, la neurociencia cognitiva mantiene una postura extremadamente materialista filosóficamente hablando, basada en la ontología monista de que aquellas variaciones que afectarían al dominio psicológico estarían provocadas o se manifestarían en el dominio neurológico [22,23]. En directa conexión, la extrema dificultad de delimitación de conceptos provoca que numerosos constructos psicológicos se solapen y, en ocasiones, vengán a referirse al mismo concepto, pero a través de teorías diferentes [22]. Debido a su objeto de estudio, la psicología como disciplina científica ha tenido que reinventarse a menudo y servirse de estrategias que, de alguna manera, permitieran abordar algo aparentemente interno. Muchas de estas estrategias se han arraigado en la lógica de la ciencia psicológica. Sin embargo, diversos autores cuestionan algunos de estos pilares básicos.

Una de las estrategias utilizada en resonancia es la de sustracción. Supuestamente, las zonas que se activan ante una tarea que no se comparten con la activación base serían las implicadas precisamente en esta tarea. Algunos autores critican la asunción mayoritaria en neurociencia de la 'mera inserción' en la sustracción, mediante la cual se entiende que la interacción entre diferentes procesos cognitivos evocados por una tarea es nula. Sin embargo, las diferencias que se observan al implementar una tarea respecto a la actividad base podrían no sólo explicarse en función del proceso cognitivo teóricamente evocado, sino también por una posible interacción entre éste y los diferentes procesos preexistentes. De hecho, algunos datos sugieren que la mera inserción no es sensible ni a interacciones funcionales ni a fisiológicas, por lo que el uso de esta lógica sustractiva ha de ser aún más cauteloso y parsimonioso para obtener datos suficientemente adecuados [24]. La existencia de manipulaciones no paramétricas y el desarrollo de nuevos acercamientos, como el análisis de patrones multivóxel –*multivoxel pattern analysis* (MVPA) [25]–, que no recae de manera directa en la lógica de la sustracción, su-

ponen estrategias prácticas de superar en cierta medida estas críticas.

## ¿Pueden superarse estos problemas?

Después de esta revisión de algunas de las limitaciones y de las críticas a la RMf, es importante preguntarse hasta qué punto éstas deben afectar al uso de la técnica y las conclusiones que se deriven de ella. ¿Debemos dejar de utilizar los escáneres de resonancia para abordar asuntos psicológicos? ¿Debe la neurociencia abandonar la técnica y desechar todos los datos que han aparecido en los últimos 20 años? ¿Hay alguna alternativa que no presente limitación? Probablemente, la respuesta no deba ni pueda ser tajante. Numerosos expertos, como Logothetis [5], apuntan en esta dirección: 'a pesar de sus limitaciones, la RMf es hoy por hoy la mejor herramienta que tenemos para aprender sobre la función del cerebro'. Los diversos trabajos poco rigurosos que suelen servir de ejemplo para los detractores de la técnica no son consecuencia de una imperfección intrínseca a ella. Por el contrario, no hacen sino resaltar lo que se ha venido señalando: es necesario un estudio detallado y un entendimiento profundo de los fundamentos de la técnica, de manera que tanto nuestros diseños experimentales como la interpretación que demos a nuestros datos sean lo más cautelosos y certeros posible [26].

Por un lado, ciertas críticas conceptuales probablemente sean demasiado atrevidas y denoten cierto desconocimiento de la actualidad real en el campo, que va más allá de señalar 'frenológicamente' qué área cerebral se encarga de X función cerebral [26-29]. Gran parte de estos argumentos comparan, pese a no coincidir en el enfoque, una lógica funcionalista propia de la ciencia cognitiva de la segunda mitad del siglo XX, en la cual se consideraba que los diferentes niveles de análisis de Marr [30] serían independientes, de manera que, efectivamente, el acercamiento biológico no tendría por qué aportar información relevante más que *a posteriori*. Sin embargo, el avance de disciplinas como la neurociencia cognitiva hace pensar que la autonomía de los tres niveles de análisis de Marr no sería tal a la hora de explicar los fenómenos psicológicos humanos. De esta manera, la información biológica dejaría de ser meramente descriptiva para convertirse en explicativa de estos fenómenos [31]. Además, la postura de la inutilidad de la información cerebral en las etiquetas y taxonomías es también cuestionable. Diferentes casos demuestran que esta información no estaría añadiendo confusión al ya

de por sí complejo mundo de las taxonomías, sino que ayudaría a valorar su entidad e incluso a crear nuevas clasificaciones [27,29]. Lo más importante sea quizás considerar que cuanta más información converja desde diferentes perspectivas, mayor potencia tendrán nuestras teorías acerca del cerebro y la mente [27]. De hecho, innovadores y recientes trabajos han contribuido enormemente a sintetizar la enorme disparidad de datos de neuroimagen y a integrar la información neural y cognitiva [32]. En definitiva, gran parte de las críticas se deben, en palabras de Hubbard [29], 'a una visión desactualizada de la empresa que el localizacionismo intenta llevar a cabo'. Esto no significa que la RMf esté libre de debates teóricos. No obstante, es necesario recalcar que estos debates no son exclusivos de esta técnica y afectan al campo de la psicología en general.

Por otra parte, en el terreno estadístico, el asunto apunta a ser quizás más polémico. Artículos como el que hemos revisado de Vul et al [15], que plantea un panorama alarmante en la investigación en neurociencias, han sido duramente criticados. Algunas de estas contracríticas se basan en que, realmente, el famoso *double dipping* no se daría como tal en esta disciplina y, en cambio, sería el análisis del equipo de Vul el que estaría llegando a conclusiones precipitadas sobre la imposibilidad de altas correlaciones y sobre el error no independiente [33,34]. Quizás más preocupante que este debate, que parece tener una solución relativamente sencilla, es el hecho de que el número de ocasiones para perder la rigurosidad estadística en un estudio de resonancia es peligrosamente alto. Como ejemplo de esta potencial variabilidad, diferentes metaanálisis muestran una considerable inconsistencia de resultados. El problema es recursivo: controlar esta inconsistencia es muy complicado, debido a que sus causas pueden ser muy diversas. Incluso si aislamos el efecto del factor humano, hay evidencia de que se pueden seguir produciendo alteraciones en los datos analizados con un mismo programa, por ejemplo, en función del sistema operativo o de la versión del programa utilizados [35]. En definitiva, encontramos ciertas diferencias entre las limitaciones que se han revisado. Aspectos como el *double dipping* o el método de corrección dependen completamente del trabajo del investigador y se pueden evitar fácilmente. En concreto, el problema de los umbrales de corrección se controla mediante la utilización de criterios más o menos explícitos en la comunidad científica. En este sentido, la utilización de la corrección de Bonferroni es bastante inusual en la actualidad, ya que su alto grado de restricción suele estar acompañado de muchos falsos negativos. Por

ello, lo habitual es utilizar correcciones intermedias, como el tamaño de *cluster* o las simulaciones Montecarlo. No obstante, otra serie de fuentes de error de naturaleza más inherente a la lógica estadística han de ser objeto de especial cuidado. La gran cantidad de decisiones que tienen que tomarse a lo largo del análisis requieren que el acercamiento a los datos de la RMf se produzca con el conocimiento y la parsimonia científica adecuados. El objetivo del investigador debería ser que sus resultados fueran lo más válidos y objetivos posible, por lo que el control del método y del análisis es de especial importancia a la hora de utilizar la técnica de resonancia [36]. En este sentido, apostar por el trabajo en equipos multidisciplinares que cuenten con personal cualificado en asuntos estadísticos parece ser una opción bastante óptima.

La neurociencia, seguramente por su juventud, ha demostrado ser una disciplina en la que se producen avances significativos de forma muy rápida. Las técnicas de neuroimagen son un claro ejemplo de esto. Diferentes estrategias propuestas en los últimos años suponen novedosas formas de superar algunas de estas críticas que hemos revisado. Por ejemplo, en el MVPA se evitaría la sustracción de imágenes mediante la utilización de algoritmos entrenados en la detección de patrones de activación [37]. Por otro lado, la aparición de los análisis de actividad cerebral en reposo supone una nueva estrategia que no incurriría en ciertos problemas clásicos (aunque añade otros nuevos; véase, por ejemplo, [38]). Mediante esta técnica, en la que se estudian los patrones de actividad coherente de diferentes zonas del cerebro en reposo (es decir, sin presentar ninguna tarea), se han observado redes de comunicación entre áreas que se solapan parcialmente con identificados clásicamente ante la realización de diversas tareas [39]. Este importante avance no sólo evita el problema de la inserción pura en la sustracción; además, supone alejarse de explicaciones *ad hoc* de nuestras activaciones y podría permitir, quizás, un comienzo en la clarificación del problema de las taxonomías psicológicas.

## Conclusiones

Pensar que la RMf nos permite leer literalmente la mente del sujeto es igual de precipitado que desear por completo la neuroimagen por considerarla una especie de frenología moderna sin ningún tipo de contenido de interés. Parafraseando a Logothetis [5], seguramente, ambos tipos de extremos nazcan de una falta de conocimiento riguroso del

funcionamiento y de sus bases teórico-técnicas. Es a partir de esos contextos de donde surgen acercamientos que seguramente estén fallando ya desde el planteamiento de las preguntas que buscan responder a través de la RMf [40]. Debido a la multitud de aspectos que han de tenerse en cuenta, de nuevo, es interesante el concepto de equipos multidisciplinares formados por psicólogos, ingenieros, estadísticos, neurólogos, etc., que van a potenciar un mayor control en cada uno de sus respectivos campos.

El mundo de la neuroimagen es un mundo complejo, difícil de abordar y requiere una alta dedicación. No obstante, también es un mundo en el que se están produciendo, a una gran velocidad, avances de gran importancia. En cualquier caso, lo que parece innegable es el surgimiento de aproximaciones cada vez más avanzadas que quizás no contenten a los grandes detractores del campo, pero que, sin duda, están construyendo las ideas que tendremos en un futuro a medio-largo plazo sobre la hasta ahora esquivada relación entre nuestro órgano físico cerebral y toda nuestra subjetivamente única psique.

### Bibliografía

- Huettel S, Song A, McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging. 2 ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2008.
- Ward J. The student's guide to cognitive neuroscience. 2 ed. New York: Psychology Press; 2010.
- Haller S, Bartsch AJ. Pitfalls in fMRI. *Eur Radiol* 2009; 19: 2689-706.
- Logothetis NK. The ins and outs of fMRI signals. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1230-2.
- Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869-78.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412: 150.
- Shoham S, O'Connor DH, Segev R. How silent is the brain: is there a 'dark matter' problem in neuroscience? *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 2006; 192: 777-84.
- Goense J, Merkle H, Logothetis NK. High-Resolution fMRI reveals laminar differences in neurovascular coupling between positive and negative BOLD responses. *Neuron* 2012; 76: 629-39.
- Moraschi M, DiNuzzo M, Giove F. On the origin of sustained negative BOLD response. *J Neurophysiol* 2012; 108: 2339-42.
- Shmuel A, Augath M, Oeltermann A, Logothetis NK. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nat Neurosci* 2006; 9: 569-77.
- Thompson JK, Peterson MR, Freeman RD. Single-neuron activity and tissue oxygenation in the cerebral cortex. *Science* 2003; 299: 1070-2.
- Mayhew JEW. A measured look at neuronal oxygen consumption. *Science* 2003; 299: 1023-4.
- Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 142-51.
- Henson R, Rugg MD, Friston KJ. The choice of basis functions in event-related fMRI [abstract]. *Neuroimage* 2001; 13: S149.
- Vul E, Harris C, Winkielman P, Pashler H. Puzzlingly high correlations in fMRI studies of emotion, personality, and social cognition. *Perspect Psychol Sci* 2009; 4: 274-90.
- Vul E, Kanwisher N. Begging the question: the non-independence error in fMRI data analysis. In Hanson S, Bunzl M, eds. *Foundational issues in human brain mapping*. Boston: MIT Press; 2010. p. 71-92.
- Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 2003; 302: 290-2.
- Singer T, Seymour B, O'Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 2006; 439: 466-9.
- Kriegeskorte N, Simmons WK, Bellgowan PSE, Baker CI. Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat Neurosci* 2009; 12: 535-40.
- Petersson KM, Nichols TE, Poline JB, Holmes AP. Statistical limitations in functional neuroimaging. I. Non-inferential methods and statistical models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1239-60.
- Logan BR, Rowe DB. An evaluation of thresholding techniques in fMRI analysis. *Neuroimage* 2004; 22: 95-108.
- Pérez M. El mito del cerebro creador: cuerpo, conducta y cultura. Madrid: Alianza Editorial; 2011.
- Uttal WR. *Distributed neural systems: beyond the new phrenology*. New York: Sloan Publishing; 2009.
- Friston KJ, Price CJ, Fletcher P, Moore C, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage* 1996; 4: 97-104.
- Haxby JV. Multivariate pattern analysis of fMRI: the early beginnings. *Neuroimage* 2012; 62: 852-5.
- Dobbs D. Fact or phrenology? *Sci Am Mind* 2005; 16: 24-31.
- Ruz M. Let the brain explain the mind: the case of attention. *Philos Psychol* 2006; 19: 495-505.
- Friston K. Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 221-50.
- Hubbard EM. A discussion and review of Uttal (2001), the new phrenology. *Cogn Sci Online* 2003; 1: 22-3.
- Marr D. *Vision: a computational investigation into the human representation and processing of visual information*. San Francisco: W.H. Freeman; 1982.
- Ruz M, Acero JJ, Tudela P. What does the brain tell us about the mind? *Psicol Int J Methodol Exp Psychol* 2006; 27: 149-67.
- Yarkoni T, Poldrack RA, Nichols TE, Essen DCV, Wager TD. Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods* 2011; 8: 665.
- Lieberman MD, Berkman ET, Wager TD. Correlations in social neuroscience aren't voodoo: commentary on Vul et al. (2009). *Perspect Psychol Sci* 2009; 4: 299-307.
- Poldrack RA, Mumford JA. Independence in ROI analysis: where is the voodoo? *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009; 4: 208-13.
- Gronenschild EH, Habets P, Jacobs HI, Mengelers R, Rozendaal N, Van Os J, et al. The effects of FreeSurfer version, workstation type, and Macintosh operating system version on anatomical volume and cortical thickness measurements. *PLoS One* 2012; 7: e38234.
- Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 365-76.
- González-García C, Tudela P, Ruz M. De la frenología a la lectura de mentes: neuroimagen funcional y libre albedrío. *Cienc Cogn* 2012; 6: 70-2.
- Murphy K, Birn RM, Bandettini PA. Resting-state fMRI confounds and cleanup. *Neuroimage* 2013; 80: 349-59.
- Raichle ME. Two views of brain function. *Trends Cogn Sci* 2010; 14: 180-90.
- Kosslyn SM. If neuroimaging is the answer, what is the question? *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 1999; 354: 1283-94.

## Functional magnetic resonance imaging: a critical analysis of its technical, statistical and theoretical implications in human neuroscience

**Introduction.** The use of functional magnetic resonance imaging (fMRI) has represented an important step forward for the neurosciences. Nevertheless, it has also been subject to rather a lot of criticism.

**Aim.** To study the most widespread criticism against fMRI, so that researchers who are starting to use it may know the different elements that must be taken into account to be able to take a suitable approach to this technique.

**Development.** The fact that fMRI allows brain activity to be observed makes it a very attractive and useful tool, and its use has grown exponentially since the last decade of the 20th century. At the same time, criticism against its use has become especially fierce. Most of this scepticism can be classified into aspects related with the technique and physiology, the analysis of data and their theoretical interpretation. In this study we will review the main arguments defended in each of these three areas, as well as looking at whether they are well-founded or not. Additionally, this work is also intended as a reference for novel researchers when it comes to identifying elements that must be taken into account as they approach fMRI.

**Conclusions.** Despite the fact that fMRI is one of the most interesting options for observing the brain available today, its correct utilisation requires a great deal of control and knowledge. Even so, today most of the criticism it receives no longer has any solid foundation on which to stand.

**Key words.** Behaviour. Cognition. Cognitive neuroscience. Functional magnetic resonance. Neuroimaging. Neuroscience.