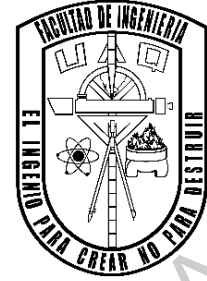


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

Facultad de Ingeniería

Campus Aeropuerto



“Evaluación de la conectividad funcional relacionada a procesos cognitivos en
trabajadores expuestos a vapores de tolueno y derivados”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el título de Ingeniero Biomédico

Presenta:

Ana Fernanda Ponce Martínez

Dirigido por:

M.C. Arturo Hernández Medina

M.C. Víctor Enrique Olalde Mathieu

Santiago de Querétaro, Querétaro, México

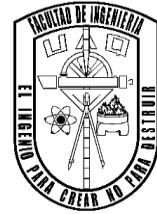
Mayo de 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

Facultad de Ingeniería

Campus Aeropuerto



“Evaluación de la conectividad funcional relacionada a procesos cognitivos en trabajadores expuestos a vapores de tolueno y derivados”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el título de Ingeniero Biomédico

Presenta:

Ana Fernanda Ponce Martínez

Dirigido por:

M.C. Arturo Hernández Medina

M.C. Víctor Enrique Olalde Mathieu

M.C. Arturo Hernández Medina

Presidente

M.C. Víctor Enrique Olalde Mathieu

Secretario

M.C. Daniel Atilano Barbosa

Vocal

M.C. Miguel Flores Leal

Sinodal

Mayo de 2021

DEDICATORIA

*A mis padres, Gabriela y Octavio,
con todo mi amor y admiración.*

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, Gabriela, y a mi papá, Octavio, por absolutamente todo. Gracias por el amor, el apoyo y el entusiasmo con el que me acompañan siempre.

A mis hermanos, Octavio y Fátima, por ser los mejores compañeros de vida.

A mi abuela Elena y a mi tía Rosa Elena, por su apoyo incondicional y por ser las mejores confidentes.

A mis padrinos, Cristina y Randy, por ser mi familia y por acompañarme en cada etapa.

Al M.C. Arturo Hernández Medina, por su dedicación y por todo su apoyo, no solo durante la realización de este trabajo sino a lo largo de todo el camino. Gracias infinitas por la confianza en este proyecto.

Al M.C. Víctor Enrique Olalde Mathieu, por su colaboración y dedicación, por la confianza y por su invaluable apoyo.

Al M.C. Daniel Atilano Barbosa, por su colaboración, su acompañamiento y su asesoría.

Al M.C. Miguel Flores Leal, por su colaboración, su apoyo y su disposición.

Al Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz, por sus enseñanzas y por todo su apoyo.

A todos mis profesores de la Facultad de Ingeniería, gracias infinitas por su guía, su dedicación y su vocación.

A mis compañeros del grupo 42, por ser los mejores compañeros y amigos que alguien pudiera tener y por compartir su tiempo y su espacio conmigo.

¡Gracias!

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	8
II. ANTECEDENTES	10
III. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	16
i. Efectos del tolueno al sistema nervioso	16
ii. Funciones cognitivas afectadas por la exposición al tolueno	18
iii. IRM y su utilidad para estudiar los efectos del tolueno	22
IV. JUSTIFICACIÓN	33
V. OBJETIVOS	34
VI. HIPÓTESIS	35
VII. METODOLOGÍA	36
i. Obtención de la base de datos	36
ii. Análisis de los datos	37
VIII. RESULTADOS	40
i. Contraste Participantes > Controles	40
ii. Contraste Participantes < Controles	42

IX. DISCUSIÓN	45
i. Ínsula Anterior	45
ii. Núcleo Caudado.....	46
X. CONCLUSIONES	48
XI. LIMITACIONES DEL PROYECTO	49
XII. REFERENCIAS	50

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

I. INTRODUCCIÓN

Se estima que cerca de 300 mil trabajadores y aproximadamente 4500 empresas manejan solventes orgánicos, pues dichas sustancias se encuentran en una gran variedad de productos de uso industrial como disolventes industriales, pegamento industrial, gases refrigerantes, entre otros (DOF, 2012). Además, se encuentran en productos de uso cotidiano como diluyentes de pintura, aerosoles, laca para el cabello, pegamentos y encendedores. El componente principal de la mayoría de los productos mencionados es el tolueno (dimetilbenceno), un hidrocarburo altamente volátil.

La exposición ocupacional de vapores de tolueno representa un riesgo para la salud de los trabajadores, amenazando principalmente al sistema nervioso central puesto que el tolueno es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y causar daño a la materia blanca cerebral y cerebelar, lo que se refleja en la alteración de procesos cognitivos y afectivos (Pelletti et al., 2018).

Como consecuencia, se han establecido una serie de normas de observancia nacional y obligatoria para las empresas y establecimientos que manejen este tipo de sustancias, como son la NOM-047-SSAI-2011, la NOM-010-STP-2014 y la NOM-018-STPS-2015, entre otras cuyo principal objetivo es el establecimiento de medidas para evaluar los riesgos y efectos en la salud de trabajadores expuestos a agentes químicos nocivos. Sin embargo estas normas no están en concordancia con normas internacionales y a pesar de que México ha firmado todos los convenios internacionales al respecto, existe un rezago tanto en el cumplimiento de las normativas por parte de los empleadores y empresas como en la vigilancia por parte de las instituciones de salud y de regulación laboral (Mendoza Cantú & Ize Lema, 2017).

Teniendo en cuenta que la exposición ocupacional de tolueno provoca daño en la materia blanca en el cerebro, y por tanto, afecta la transmisión de la información, entonces se espera que afecte la conectividad funcional del grupo de ocupacionales causando una menor conectividad. El presente trabajo propone emplear técnicas de imagenología para evaluar la interacción en distintas zonas cerebrales involucradas en procesos cognitivos como memoria de trabajo, atención y empatía en personas expuestas de forma ocupacional a sustancias

derivadas de tolueno y en un grupo control, empleando imágenes y señales obtenidas mediante técnicas de resonancia magnética, específicamente resonancia magnética funcional. Empleando esta técnica, se busca analizar la conectividad funcional en el cerebro en ambos grupos y buscar diferencias significativas entre ellos.

Este proyecto se entrega como una exploración piloto de la conectividad funcional que presenta un grupo de interés (sujetos expuestos ocupacionalmente a vapores de sustancias de tolueno), y se pretende hacer un pequeño aporte al estado del arte en la investigación sobre los efectos de la exposición ocupacional al sistema nervioso central, con el objetivo de que se diseñen nuevos protocolos de investigación dedicados a lograr su caracterización completa y que eventualmente se tomen en cuenta para las regulaciones laborales.

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

II. ANTECEDENTES

La exposición ocupacional ocurre cuando una persona entra en contacto con residuos de sustancias que pueden llegar a ser nocivas para la salud. El interés en este proyecto se centra en la exposición ocupacional a compuestos volátiles de sustancias derivadas de tolueno mediante la inhalación de sus vapores en espacios generalmente cerrados en un ambiente laboral. El tolueno es un compuesto altamente volátil que se vende principalmente como thinner. Es ampliamente usado como diluyente en aplicaciones industriales y en ambientes como talleres, estudios, fábricas e incluso escuelas.

Sin embargo, el tolueno no solo es utilizado como material de trabajo, sino que existe un fenómeno global de inhalación intencional de vapores de tolueno con fines recreativos, principalmente entre adolescentes y adultos jóvenes, ya que dichos vapores causan un estado mental de euforia, seguido de un estado de inhibición (Cruz et al., 2014; Filley, 2013). Dado que el tolueno provoca efectos directos sobre el sistema nervioso central mediante la exposición con fines recreativos, se infiere que también podría provocar efectos debido a la exposición ocupacional (Filley, 2015).

Diversos esfuerzos se han conducido con el objetivo de caracterizar o describir los efectos de la exposición ocupacional a sustancias derivadas del tolueno, principalmente los que se producen en el sistema nervioso central. A continuación, se describen algunos de los hallazgos que se han reportado al respecto.

Inicialmente, se diseñaron experimentos y pruebas con animales buscando establecer los alcances de la afectación del tolueno en el cerebro, sus sitios de acción y comportamiento. Se ha encontrado que en cerebros de rata, la exposición repetida al tolueno reduce la función metabólica principalmente en zonas como el hipocampo y el tálamo (Cruz et al., 2014). Otros estudios con ratas han demostrado que la exposición al tolueno podría causar aumento en la inmunoreactividad y apoptosis celular (Del Bigio, 2016).

Las primeras exploraciones del efecto en humanos se realizaron por medio de autopsias, en las que se encontró que las personas que inhalaban sustancias con alto contenido de tolueno presentaban leucoencefalopatía (término general para las patologías de la materia blanca

cerebral) con mayor frecuencia que aquellos que inhalaban sustancias con un contenido de tolueno menor, a partir de entonces las investigaciones centradas en la inhalación de dicha sustancia se han diversificado (Del Bigio, 2016; Filley, 2010).

En 1988 comenzaron a emplearse técnicas de imagenología para evidenciar las afectaciones que se producían en la materia blanca en personas expuestas de forma crónica a vapores de tolueno, específicamente por medio de tomografía computarizada (TC). Posteriormente, con la popularidad que adquirió la imagenología por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) y las técnicas derivadas de la misma, creció el interés por identificar alteraciones cerebrales relacionadas al daño por la inhalación de tolueno de forma ocupacional que antes eran indetectables (Del Bigio, 2016; Filley, 2013).

La aplicación de técnicas de resonancia magnética para la caracterización de la exposición ocupacional al tolueno comenzó con los reportes de algunos casos de estudio, tal es el caso de un hombre que inhaló vapores de pintura en aerosol durante varios años debido a su profesión, y al realizarse un estudio de resonancia magnética, las imágenes anatómicas mostraban defectos de atrofia en la materia blanca que sugerían esclerosis múltiple: y en los años consecutivos se registró un deterioro progresivo en diversas funciones como el habla, el equilibrio, la audición y la visión (Del Bigio, 2016).

Otro estudio reportó el caso de un hombre que trabajó como pintor durante 25 años y que acudió al médico cuando presentó fuerte dolor de cabeza y visión borrosa, la cual evolucionó rápidamente afectando primero al ojo izquierdo y luego al ojo derecho. Los hallazgos de sus estudios de resonancia magnética revelaron leucoencefalopatía difusa (Gupta et al., 2011).

También se reportó el caso de una mujer que trabajó durante 5 años en un lugar donde utilizaban diluyentes cuyo principal componente es el tolueno. La mujer presentó síntomas como dolor de cabeza crónico y náuseas. Sus imágenes anatómicas de MRI revelaron una lesión hiperintensa en el lóbulo frontoparietal izquierdo, así como leves lesiones hiperintensas en el esplenio del cuerpo calloso y pérdida de diferenciación entre materia blanca y materia gris (Kobayashi, 2014).

El seguimiento clínico también ha demostrado ser una herramienta valiosa en la descripción y caracterización de la afectación causada por la exposición ocupacional a tolueno, como en

el caso de un paciente que tenía aproximadamente 8 horas de exposición diaria a diluyentes de pintura que contienen tolueno. El examen neuropsicológico reveló deterioro de la memoria, deterioro cognitivo, cálculo deficiente, juicio deficiente, apatía y una puntuación de mini-examen del estado mental (MMSE) de 22. La tomografía computarizada del cerebro mostró hipodensidad difusa de la sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales y en la resonancia magnética cerebral mostró lesiones bilaterales de la sustancia blanca hemisférica cerebral y del núcleo dentado cerebeloso (Alsharif et al., 2018).

Este caso sugiere que los efectos del tolueno son reversibles, pues después de tres meses sin exposición al tolueno y administrando agentes neuroprotectores, la resonancia magnética cerebral de seguimiento tres meses después mostró mejoría en las afectaciones que se encontraron a la materia blanca, ya que se observó una disminución en la señal anormal que estaba presente en fibras subcorticales, el tracto corticoespinal y el núcleo dentado cerebeloso; además de que el paciente se desempeñó mejor en el examen neuropsicológico (Alsharif et al., 2018).

De acuerdo con esto, diversos estudios sugieren que los tratamientos contra la leucoencefalopatía tienen un mejor pronóstico si se da en una edad de exposición temprana y sin antecedentes de exposición máxima, aunque se cree que las afectaciones comienzan a volverse irreversibles después de entre 4 y 7 años de exposición (Alsharif et al., 2018; Hurley & Taber, 2015).

En una investigación realizada por Hurley y Taber en 2015, se mencionan algunos de los hallazgos en alteraciones causadas por la inhalación ocupacional de solventes en materia blanca, los cuales incluyen desmielinización y gliosis, reducción de la fracción de anisotropía en diferentes tractos y diferencias en las proporciones de metabolitos, principalmente (Hurley & Taber, 2015).

Otra forma de caracterizar los efectos de la exposición ocupacional a derivados de tolueno es mediante resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés), la cual se realiza mientras se lleva a cabo alguna actividad o se recibe algún estímulo para conocer las áreas del cerebro que se activan como respuesta a dicha tarea o estímulo (Djurendic-Brenesel et al., 2016; Smitha et al., 2017).

En otro estudio se obtuvieron imágenes funcionales de trabajadores expuestos a tolueno mientras realizaban pruebas relacionadas con la memoria de trabajo, y se encontró una activación disminuida de regiones como la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral comparada con la obtenida en sujetos control. Dichas regiones están presentes en redes cerebrales como la Red de Saliencia y la Red de Control Ejecutivo (Tang et al., 2011).

En cambio, si se realiza un estudio de resonancia magnética funcional sin que se reciba un estímulo específico o sin que se ejecute una tarea, se obtiene un modelo que representa la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo, el cual puede ser utilizado para determinar marcadores de ciertos padecimientos, ya que esta técnica en sus diferentes modalidades tiene el potencial de detectar anomalías en las redes cerebrales responsables de procesos cognitivos (Iqbal Qureshi et al., 2019a).

La implementación resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI, por sus siglas en inglés) en protocolos de investigación permite evaluar la conectividad funcional entre diferentes áreas del cerebro, es decir, la interacción que ocurre entre distintas áreas anatómicamente espaciadas sin la presencia de un estímulo explícito directo (Christov-Moore et al., 2020; Djurendic-Brenesel et al., 2016).

Esta interacción entre regiones ha permitido caracterizar redes de áreas cerebrales conectadas funcionalmente que favorecen distintos procesos cognitivos. Las principales redes involucradas en procesos cognitivos que se han caracterizado son la red de saliencia, la red de modo por defecto, la red de mentalización y la red de control ejecutivo, aunque también se mencionan las redes subcortical-frontal y frontoparietal (Bilevicius et al., 2018; Christov-Moore et al., 2020; Oliveira Silva et al., 2018).

Por lo tanto, mediciones de la conectividad funcional han permitido estudiar y dar seguimiento a diferentes procesos cognitivos y el deterioro de los mismos relacionado a ciertos padecimientos.

Un ejemplo de la aplicación de esta técnica son estudios en los que se encontró que la conectividad funcional en estado de reposo (rs-fMRI) y las redes que la conforman están relacionadas con el estado cognitivo de pacientes con enfermedad de Alzheimer y se encontró

que las diferencias entre el grupo de pacientes y el grupo de control en los resultados de rs-fMRI se relacionan con la atrofia en la materia blanca (Agosta et al., 2012; Iqbal Qureshi et al., 2019b).

Otra manera de caracterizar los efectos de la exposición ocupacional a vapores de tolueno ha sido mediante distintas baterías de pruebas neuropsicológicas y psicométricas que permiten analizar el funcionamiento cognitivo en conjunto con técnicas de imagenología (Flores, J., Ostrosky-Shejet, F., Lozano, 2012).

Diversos estudios realizados con trabajadores de diferentes industrias que han empleado dichas baterías de pruebas, encontraron que las personas expuestas de forma ocupacional a tolueno tienen un riesgo elevado de presentar deterioro cognitivo en comparación con individuos no expuestos, lo cual afecta funciones como el aprendizaje asociativo, la interacción social, la atención, la memoria de trabajo, entre otras (Berr et al., 2010; Golbabaie et al., 2018; Nordling Nilson et al., 2010). Se ha reportado también que la exposición ocupacional de tolueno provoca déficits en procesos como la velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, función ejecutiva y empatía (Cullen et al., 2015; Filley, 2015; Gmaz et al., 2012).

Otros estudios han encontrado que las alteraciones cognitivas más comunes se encuentran en los dominios de la atención, la velocidad de procesamiento, el rendimiento motor fino, el pensamiento abstracto, la empatía y cognición social y la memoria de trabajo, siendo este último uno de los más reportados (Hurley & Taber, 2015).

Recientemente se realizó un estudio en personas expuestas de forma ocupacional a vapores derivados del tolueno en el cual se integraron tanto pruebas neuroconductuales y psicométricas como estudios de volumetría, que permiten medir el volumen de diferentes estructuras cerebrales empleando imágenes anatómicas de resonancia magnética para estudiar procesos cognitivos como la empatía y la memoria de trabajo (Manjón & Coupé, 2016).

En este estudio se encontró que las personas ocupacionalmente expuestas presentaron mayor preocupación empática que el grupo control, pero a su vez reportaron un menor desempeño

en memoria de trabajo, entre otros resultados. Además, se encontraron correlaciones entre la volumetría del caudado y su desempeño en funciones ejecutivas (Atilano-Barbosa, 2020).

Esto da pie a que se exploren las redes que soportan procesos cognitivos como la empatía y la memoria de trabajo en población ocupacionalmente expuesta, ya que a pesar de los diversos estudios que se han realizado sobre exposición ocupacional de tolueno y el conocimiento que se tiene sobre las redes cerebrales que soportan los procesos cognitivos que se ven afectados, aún queda mucho por explorar en cuanto a la alteración que se produce a la conectividad funcional por dicha exposición, lo cual podría explorarse utilizando imágenes funcionales en estado de reposo.

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

III. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

i. Efectos del tolueno al sistema nervioso

Para este proyecto, se denomina como exposición ocupacional al fenómeno de inhalación no intencional de vapores de sustancias derivadas del tolueno en un ambiente laboral. Trabajadores de fábricas, talleres o estudios llegan a pasar horas de su jornada laboral en contacto con estos vapores. Los límites establecidos de exposición segura están alrededor de 100 partes por millón (ppm), pero existe mucha incertidumbre en el grado de afectación que produce la exposición ocupacional al cerebro y a la salud en general (Cruz et al., 2014; Filley, 2013).

Al mismo tiempo, el fenómeno social de la inhalación intencional de tolueno o productos derivados del mismo con fines recreativos se presenta en todo el mundo y aparece con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes. Su consumo intencional se debe a que el tolueno produce alucinaciones y momentos de euforia y excitación, seguidos de una etapa de inhibición prolongada (Cruz et al., 2014; Filley, 2013). Tanto la exposición ocupacional como la inhalación con fines recreativos de sustancias derivadas de tolueno han causado que desde finales del siglo XIX se estudien y se diseñen protocolos de investigación con el fin de caracterizar los posibles efectos adversos e implicaciones del tolueno y otros aromáticos volátiles en el sistema nervioso central y en la salud (Del Bigio, 2016).

El tolueno, también conocido como metilbenceno, es un hidrocarburo orgánico empleado como solvente en todo el mundo; es comúnmente utilizado en procesos industriales como fabricación de plásticos, y se encuentra en productos comerciales como pintura y disolventes de pintura, barnices, adhesivos y pegamentos, gasolina, selladores, tinta, lacas, entre otros (Cruz et al., 2014; Djurendic-Brenesel et al., 2016; Filley, 2013).

El tolueno, en su forma de líquido, es más ligero que el agua, pero es altamente volátil, es decir, que se vuelve vapor a temperatura ambiente, y como vapor es tres veces más pesado que el aire (Cruz et al., 2014; Win-Shwe & Fujimaki, 2010). En *Figura 1* se muestra la estructura química del tolueno. Asimismo, en la *Tabla 1* se mencionan algunas de las propiedades del tolueno (Cruz et al., 2014).

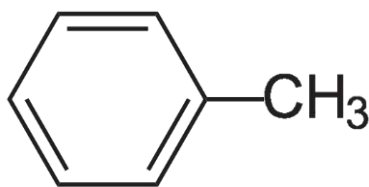


Figura 1. Estructura química del tolueno.

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas del tolueno.

Fórmula	C ₇ H ₈
Peso Molecular	92.13 g/mol
Presión de Vapor	28.4 mmHg
Densidad	0.876 g/ml
Punto de Ebullición	110.6 °C
Punto de Fusión	-95 °C

Cuando el tolueno es inhalado, se absorbe principalmente por los pulmones, aunque también ocurre absorción dérmica, y se acumula en zonas de tejido adiposo y en tejidos altamente vascularizados (Djurendic-Brenesel et al., 2016). El tolueno es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro, pues su objetivo principal es la materia blanca cerebral y cerebelar, ya que esta se compone principalmente de millones de axones mielinizados, por lo que es rica en lípidos y el tolueno tiene una fuerte afinidad por tales moléculas (Cruz et al., 2014; Filley, 2013).

La característica funcional principal de la presencia de mielina en la materia blanca es el aumento de la velocidad de conducción de impulsos nerviosos que soportan principalmente la cognición, ya que hay evidencia de que la velocidad de procesamiento cognitivo depende de la integridad de los tractos de materia blanca (Del Bigio, 2016; Filley, 2013).

El daño en la materia blanca causado por tolueno se denomina leucoencefalopatía por tolueno; el cual implica daño axonal y desmielinización (Cruz et al., 2014), además de otras alteraciones neurológicas como atrofia del cerebro, cerebelo y tronco encefálico, ataxia cerebelosa, neuropatía de ciertos pares craneales y demencia (Filley, 2013; Kobayashi, 2014). El mecanismo por el cual se produce el daño no está del todo claro, pero se cree que

se presentan procesos oxidativos o desestabilización de la mielina a causa de un efecto disolvente (Del Bigio, 2016), aunque también se ha encontrado evidencia de que diferentes mecanismos de neurotransmisores se activan a diferentes dosis y concentraciones de tolueno (Cruz et al., 2014). Tampoco se sabe con certeza si los efectos en la materia blanca son reversibles o el grado en el que se producen debido a la inhalación ocupacional (Gupta et al., 2011), pero se cree que las afectaciones se agravan con un mayor tiempo de exposición (Hurley & Taber, 2015).

Las alteraciones neurológicas en personas expuestas a tolueno en distintos grados se han relacionado con efectos clínicos como dolores de cabeza, mareos, falta de coordinación, deterioro del juicio, apatía, pérdida de memoria, confusión, hipoacusia y disfunción visual-espacial. Además, la inhalación de bajas concentraciones de tolueno se relaciona con un déficit en el aprendizaje y la memoria espacial (Win-Shwe & Fujimaki, 2010).

Fuera del sistema nervioso se han reportado afectaciones causadas por tolueno como defectos cardíacos o pulmonares, toxicidad hepática, acidosis tubular renal, daño al sistema inmunológico, entre otros. La gravedad y el nivel de discapacidad causado por los síntomas suelen estar relacionados con el periodo de exposición (Cruz et al., 2014; Filley, 2013; Gupta et al., 2011; Kobayashi, 2014).

ii. Funciones cognitivas afectadas por la exposición al tolueno

Las lesiones a la materia blanca que se desarrollan dentro del cuadro de leucoencefalopatía por tolueno se relacionan estrechamente con alteraciones neurológicas que se ven reflejadas en deterioro de distintos procesos cognitivos y afectivos (Cruz et al., 2014), por ejemplo, la empatía y las funciones ejecutivas (Atilano-Barbosa, 2020).

Empatía es un término que engloba todos los procesos que involucran el entendimiento del estado del otro por medio de la representación mental personal de ese estado (De Waal & Preston, 2017; Oliveira Silva et al., 2018), y se define como la sensibilidad emocional y mental que permite inferir y comprender el estado afectivo de otros mediante la creación de un estado afectivo casi idéntico; lo cual puede conducir a compartir ese estado o incluso a adoptar el punto de vista del otro (De Waal & Preston, 2017; Olalde-Mathieu, 2016; Oliveira Silva et al., 2018). La empatía como proceso tiene como propósitos la cooperación con otros

y la predicción de sus intenciones y comportamiento (Christov-Moore et al., 2020; Olalde-Mathieu, 2016).

La empatía involucra procesos cognitivos, emocionales y de autorregulación, por lo que se han definido tres facetas principales (De Waal & Preston, 2017; Olalde-Mathieu, 2016; Oliveira Silva et al., 2018):

- Empatía afectiva: involucra la activación emocional, resultado de percibir el estado emocional del otro.
- Empatía cognitiva: involucra el reconocimiento o inferencia del estado y las experiencias del otro aun cuando esté no está presente,
- Motivación prosocial: involucra deseos de ayudar a otros.

La empatía esta soportada por patrones neurológicos y distintas redes neuronales que permiten al cerebro procesar lo observado o lo inferido sobre las experiencias y estados de otros de la misma forma, o en una forma muy similar, en que se procesan las experiencias propias, de acuerdo con la teoría de que el procesamiento de la experiencia empática comparte las redes neuronales empleadas en el procesamiento de la experiencia propia (Christov-Moore et al., 2020; Engen & Singer, 2013; Olalde-Mathieu, 2016). Tal es el caso de la red neuronal base de la empatía, ésta se comprende principalmente por la Ínsula Anterior Bilateral (AI), el cíngulo anterior dorsal (dACC) y el cíngulo anterior medial (aMCC); y puede ser activada mediante la simulación de un estado afectivo observado (Engen & Singer, 2013).

Las áreas de la red base de la empatía forman parte central de otras redes que están involucradas en la empatía. En la *Figura 2*, tomada de De Waal (2017), se muestran las principales regiones involucradas en la empatía, identificadas según su participación en los procesos de empatía afectiva y cognitiva, además de las áreas que participan en ambos.

La AI se considera como una de las regiones que se involucran en ambos procesos; y se ha visto relacionada con la conciencia introspectiva y con la evaluación y la experiencia de la emoción, por lo que juega un papel fundamental en la integración de la información de los estados afectivos tomando en cuenta su contexto, y en consecuencia favorece la modulación

de la respuesta empática (Olalde-Mathieu, 2016). Por tanto, en este proyecto se tiene especial interés por la conectividad que existe entre la AI y otras regiones del cerebro.

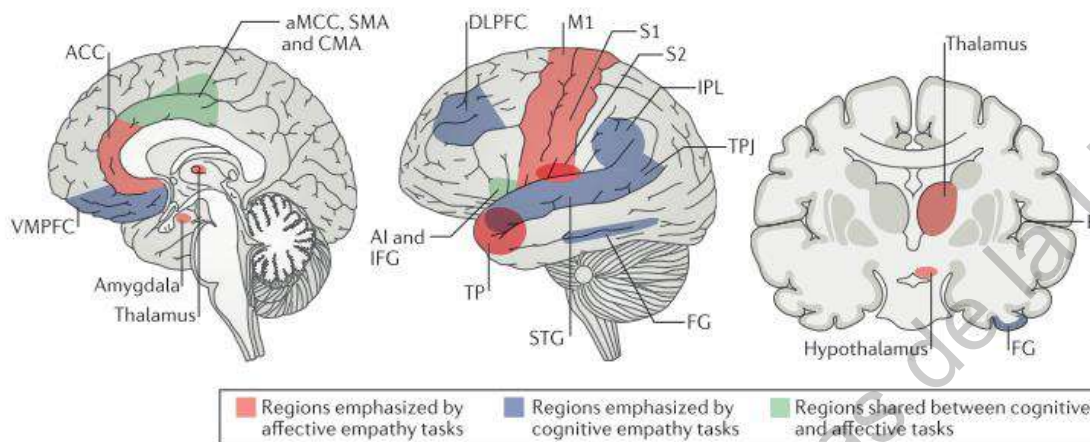


Figura 2. Regiones que participan en la empatía. En color rosa, se resaltan las áreas relacionadas principalmente con empatía efectiva, en azul aquellas que se asocian principalmente con empatía cognitiva y en verde aquellas áreas que participan en ambas. A continuación, se extienden las siglas de cada región en español: cíngulo anterior (ACC), corteza motora primaria (M1), cortezas somatosensoriales primaria y secundaria (S1 Y S2, respectivamente), polo temporal (TP), corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), lóbulo parietal inferior (IPL), unión temporoparietal (TPJ), giro temporal superior (STG), giro fusiforme (FG), ínsula anterior (AI), cíngulo medial anterior (aMCC), área motora suplementaria (SMA) y área mota del cíngulo (CMA) (De Waal & Preston, 2017).

Siendo la empatía un proceso tan complejo, se necesitan técnicas y métodos que permitan una forma de evaluación o seguimiento. Tal es el caso del Índice de Reactividad Interpersonal (IRI), el cual permite medir psicométricamente las facetas de la empatía mediante una prueba de auto-reporte constituida por 28 reactivos. Tales reactivos se agrupan en 4 constructos: toma de perspectiva (intentos de tomar el punto de vista de otros), fantasía (tendencia a identificarse con personajes ficticios), preocupación empática (sentimientos de simpatía y compasión por los demás cuando enfrentan situaciones negativas) y angustia personal (ansiedad provocada por experiencias ajenas negativas) (Olalde-Mathieu, 2016; Oliveira Silva et al., 2018).

En este proyecto se abordará principalmente la preocupación empática, ya que se ha reportado un efecto en este constructo en sujetos que han estado ocupacionalmente expuestos a vapores de tolueno (Atilano-Barbosa, 2020).

Por otro lado, las funciones ejecutivas son aquellos mecanismos que brindan la capacidad de controlar pensamientos y acciones para lograr cierto objetivo o tarea. Estos mecanismos regulan y hacen posibles otros mecanismos específicos como inhibición y autorregulación, atención selectiva, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva (imaginación), adaptación al cambio, pensar antes de actuar, entre otros (Diamond, 2013; Strobach & Karbach, 2016).

La memoria de trabajo se encuentra dentro de las funciones ejecutivas y se refiere a el proceso de retener información en la mente mientras se trabaja con ella, es decir, es el mecanismo por el cual se mantienen pequeñas cantidades de información en almacenes activos mientras se realizan otros procesos cognitivos como comprensión del lenguaje y resolución de problemas (Diamond, 2013; Faro & Mohamed, 2006).

En este proyecto se abordará principalmente la memoria de trabajo, ya que se han reportado efectos en esta función en población expuesta ocupacionalmente a vapores de tolueno (Atilano-Barbosa, 2020).

Las funciones ejecutivas están soportadas diferentes regiones cerebrales que se asocian y se conectan para formar la red de control ejecutivo; ésta abarca principalmente regiones ubicadas en las zonas anteriores de la corteza frontal, como la corteza prefrontal dorsomedial, corteza prefrontal anterior izquierda y anterior derecha, entre otras (Olalde-Mathieu, 2016).

Las regiones que integran esta red tienen numerosas conexiones también con otras redes y áreas del cerebro, donde se puede ver reflejado el control que ejercen. Esto es lo que permiten a una persona activar procesos cognitivos diversos para planificar, tomar decisiones, detectar errores y crear hábitos nuevos (Callejas et al., 2005; Zelazo et al., 2017). En la *Figura 3*, tomada de Zelazo (2017), se muestra la ubicación en la corteza frontal del cerebro de las principales zonas relacionadas al control ejecutivo.

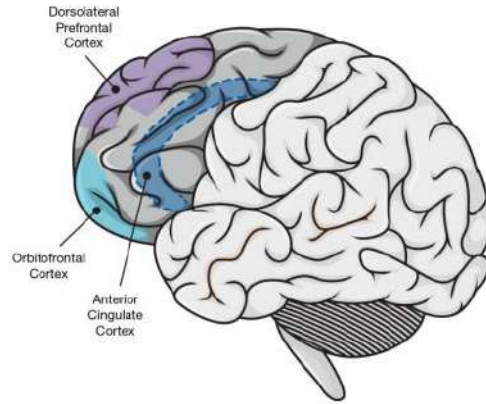


Figura 3. Vista lateral de la ubicación de las principales regiones que participan en el control ejecutivo. A continuación se escribe su correspondencia al español: corteza prefrontal dorsolateral (dorsolateral prefrontal cortex), corteza orbitofrontal (orbitofrontal cortex) y cíngulo anterior (anterior cingulate cortex) (Zelazo et al., 2017).

Para la evaluación de las funciones ejecutivas se han desarrollado a su vez diferentes metodologías y protocolos, como la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE-2), la cual reúne 15 pruebas que miden las funciones ejecutivas que dependen principalmente de la corteza prefrontal, entre ellas la memoria de trabajo, y que permiten asignar un indicador de desempeño para cada función que se evalúa (Flores, J., Ostrosky-Shejet, F., Lozano, 2012).

Además del diseño de pruebas neuropsicológicas y psicométricas, como el IRI o el BANFE-2, las investigaciones sobre la estructura del cerebro y sus afectaciones se han visto beneficiadas enormemente por el avance en la tecnología que respalda las técnicas de imagenología, las cuales a lo largo del tiempo han permitido no solo adquirir información sobre la disposición espacial de las estructuras del cerebro, sino también conocer su funcionamiento y la manera en la que diversos factores lo afectan (K. Li et al., 2009).

iii. IRM y su utilidad para estudiar los efectos del tolueno

Entre las técnicas de imagenología más comúnmente usadas, la resonancia magnética nuclear puede emplearse para obtener imágenes de la anatomía del cerebro con una precisión muy alta, pero también existen técnicas derivadas que pueden emplearse para obtener información del funcionamiento y la conectividad cerebral.

La imagenología por resonancia magnética (IRM) consiste en introducir un sujeto o tejido en un magneto que es capaz de inducir un campo magnético mucho mayor al de la tierra, con el objetivo de provocar que sus protones comiencen a precesar con un eje de rotación paralelo al campo magnético (Brown & Semelka, 2003).

El campo magnético se representa como una magnitud vectorial, es decir, cada punto en el espacio del campo magnético está definido por la intensidad del campo en ese punto, su dirección y sentido (Gili & Alonso, 2015).

Los magnetos que se usan para esta aplicación están disponibles en distintas formas, materiales e intensidades de campo magnético, siendo los de 1.5 Tesla y 3 Tesla (aproximadamente 30,000 y 60,000 veces más fuertes que el campo magnético de la Tierra, respectivamente) los más distribuidos comercialmente (Brown & Semelka, 2003; Buxton, 2009; Faro & Mohamed, 2006).

En la *Figura 4*, se muestra una ilustración tomada de Gili & Alonso (2015), en la que se hace alusión al campo magnético \vec{B} creado por un conductor en forma helicoidal, por el cual circula una corriente \vec{i} (Gili & Alonso, 2015).

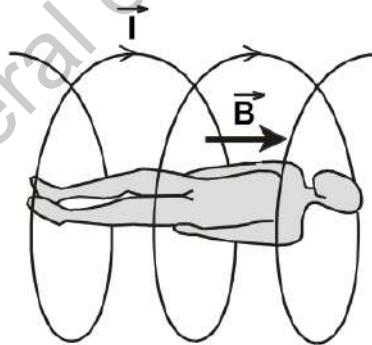


Figura 4. Ilustración del campo magnético inducido por un conductor helicoidal. La ilustración representa la forma en la que una persona puede ser introducida en un campo magnético para provocar la precesión de los protones de hidrógeno de los diferentes tejidos.

La *Figura 5* muestra una fotografía de un equipo de resonancia magnética obtenida del catálogo de la empresa Philips, una de las principales comercializadoras de magnetos y equipos de resonancia magnética en el mundo (<https://www.philips.com.mx/healthcare/>).



Figura 5. Fotografía de un equipo de resonancia magnética de 3 Tesla de intensidad, obtenida del sitio oficial de Philips México (<https://www.philips.com.mx/healthcare/>).

La precesión de los protones debido al campo magnético es constante y su frecuencia es proporcional a la intensidad del campo magnético. La frecuencia de precesión se expresa según la ecuación de Larmor (*Ecuación 1*), donde ω_0 es la frecuencia de Larmor, B_0 es la intensidad del campo magnético y γ es una constante conocida como relación giromagnética definida para cada núcleo (Brown & Semelka, 2003).

$$\omega_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (\text{Eq. 1})$$

Con esto, el tejido que se introduce en el campo magnético se magnetiza con un valor de magnetización neta M_0 en la misma dirección que el campo magnético. Para los tejidos del cuerpo humano, la magnitud de M_0 es proporcional a la del campo magnético y se define según la *Ecuación 2*, donde B_0 es la intensidad del campo magnético y χ se conoce como el valor de susceptibilidad magnética de volumen (Brown & Semelka, 2003).

$$M_0 = \chi B_0 \quad (\text{Eq. 2})$$

La obtención de imágenes por resonancia magnética se basa en la manipulación de la magnetización neta mediante un pulso de energía de radiofrecuencia (rf) usado como pulso de excitación que contiene diferentes frecuencias distribuidas en un ancho de banda determinado. Los protones absorben una porción de energía a una determinada frecuencia ω_0 , determinada por la ecuación de Larmor (*Ecuación 1*), lo que hace que el vector de magnetización neta gire y se aleje de su orientación de equilibrio (Brown & Semelka, 2003; McRobbie et al., 2017).

Cuando cesa la transmisión del pulso de radiofrecuencia, los protones reemiten la energía absorbida a una frecuencia ω_0 y comienzan a realinearse volviendo a su orientación original, con lo que la magnetización neta precesará alrededor del campo magnético. Esto induce un voltaje en la bobina receptora, conocido como decaimiento de libre inducción (FID) o como señal de resonancia magnética, la cual decae con el tiempo a medida que los protones reemiten la energía absorbida, lo que se conoce como relajación (Brown & Semelka, 2003; Gili & Alonso, 2015).

Los tiempos de relajación se miden para una muestra completa de tejido como una media estadística de la relajación de todos los protones, es decir, los tiempos de relajación se miden para la materia gris o para el líquido cefalorraquídeo como muestras de todo el volumen en lugar de medirse para cada molécula individual (Brown & Semelka, 2003; Gili & Alonso, 2015; McRobbie et al., 2017).

La formación de la imagen por resonancia magnética se da entonces como un mapa de la fase y la frecuencia de los protones en cada punto de la imagen. La intensidad de los píxeles de la imagen es proporcional al número de protones contenidos dentro de cada elemento de volumen, conocido como vóxel, ponderado por los tiempos de relajación para los tejidos (Brown & Semelka, 2003).

Además, para la formación de las imágenes anatómicas el campo magnético se codifica espacialmente mediante la aplicación de gradientes, las cuales son pequeñas perturbaciones superpuestas al campo magnético principal B_0 que producen una variación total en el campo

menor al 1%, con lo que el campo magnético exacto depende de la ubicación dentro del magneto y se expresa mediante la *Ecuación 3*, donde B_i representa el campo magnético en un punto r_i y G_T representa la amplitud del gradiente como un tensor (Brown & Semelka, 2003).

$$B_i = B_0 + G_T \otimes r_i \quad (\text{Eq. 3})$$

Además de las imágenes anatómicas, se derivan diferentes técnicas de la imagenología por resonancia magnética que permiten conocer no solo la anatomía del cerebro, sino también su estructura, conectividad, composición y actividad metabólica. Este último es el caso de la resonancia magnética funcional (fMRI), la cual permite conocer las fluctuaciones de actividad neuronal en función de su respuesta hemodinámica (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Si se realiza el estudio de fMRI durante la ejecución de una tarea específica, es posible identificar las regiones involucradas en dicha tarea, ya que la activación neuronal está relacionada con cambios en los niveles de oxigenación sanguínea de tales regiones, lo cual está respaldado por décadas de experimentos que involucran técnicas como Electroencefalografía (EEG) y Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (Power et al., 2011).

El cerebro en funcionamiento requiere un suministro continuo de glucosa y oxígeno, los cuales son transportados al cerebro por medio del flujo sanguíneo cerebral. El cerebro recibe aproximadamente el 15% del gasto cardiaco, lo que son aproximadamente 700 mL/min (Buxton, 2009). Dado que la distribución del flujo sanguíneo no es homogéneo en las diferentes regiones del cerebro, la resonancia magnética funcional está basada en el concepto de que el flujo sanguíneo cerebral de cada región podría reflejar la actividad neuronal de esa región (Buxton, 2009; Faro & Mohamed, 2006).

La hemoglobina es la molécula que transporta el oxígeno (O_2) en la sangre, y cuando ésta se convierte en desoxihemoglobina debido a la pérdida de O_2 , se producen alteraciones en la intensidad de la señal de resonancia magnética, pues la desoxihemoglobina tiene propiedades

paramagnéticas, lo que provoca que la señal de resonancia magnética aumente ligeramente cuando la sangre es más oxigenada (Beavis & Walker, 2004; Buxton, 2009).

Aunado a esto, cuando alguna región del cerebro se activa, el flujo sanguíneo aumenta por encima de la tasa metabólica cerebral de O_2 ($CMRO_2$), lo que indica que, sorpresivamente la fracción de O_2 que es entregada por la sangre y metabolizada en las células, conocida como la fracción de extracción de oxígeno (OEF), disminuye con la activación neuronal; lo que conduce al fenómeno en el que la sangre venosa contiene mayor concentración de oxígeno porque el incremento en el flujo sanguíneo cerebral fue mayor que en aumento en la $CMRO_2$ (Buxton, 2009; Faro & Mohamed, 2006).

Este fenómeno se conoce como efecto BOLD (blood-oxygen-level-dependent), que se traduce como “dependiente del nivel de oxigenación en la sangre” y se refiere al aumento local en la señal de resonancia magnética debido a una reducción de la OEF durante el incremento de actividad neuronal (Buxton, 2009; Faro & Mohamed, 2006). Esto representa un método poderoso para el mapeo de las funciones cerebrales con alta resolución temporal y espacial (Faro & Mohamed, 2006).

La señal de resonancia magnética en un vóxel determinado se describe como la suma vectorial de señales de diferentes fracciones ponderadas por los distintos tiempos de relajación, según la *Ecuación 4*, donde S_{oi} es la densidad del espín en la fracción i en un vóxel dado; y T_{1i}^* y T_{2i}^* son los tiempos aparentes de relajación longitudinal y transversal del vector de magnetización de la fracción i , respectivamente (Faro & Mohamed, 2006).

$$S = \sum_i S_{oi} fn(T_{1i}^*) fn(T_{2i}^*) \quad (\text{Eq. 4})$$

Inicialmente, la neuroimagen funcional se empleó solo como una técnica para investigar la localización de funciones cerebrales, es decir, para investigar los correlatos neuronales anatómicos de una operación mental determinada. Más tarde comenzaron a implementarse estudios para investigar sobre los mecanismos de un proceso cognitivo dentro de un área en la corteza cerebral, con lo que se buscaba determinar los parámetros de la actividad neuronal

que regulaban dicho proceso en el cerebro. Además comenzaron a implementarse para estudiar si el procesamiento neuronal se ve alterado en poblaciones clínicas (Faro & Mohamed, 2006).

Asimismo, se comenzaron a diseñar estudios en donde se invirtió la dirección de la inferencia típica en neuroimagen para investigar si un proceso cognitivo evoca una tarea determinada, aprovechando los correlatos neuronales conocidos durante los estudios diseñados para conocer la localización, y así poder hacer inferencias más acertadas sobre el comportamiento (Faro & Mohamed, 2006).

La neuroimagen funcional de los procesos cognitivos se analiza mediante la comparación entre la respuesta BOLD provocada por determinada tarea experimental y una señal de control, y se caracteriza por la comparación estadística para cada vóxeles de la intensidad de la señal promedio durante el periodo de actividad y durante el periodo de reposo, que se toma como señal base (Faro & Mohamed, 2006).

Sin embargo, diversos estudios han sugerido que el procesamiento continuo de la información durante el estado de reposo consciente implica un sustrato neuronal subyacente similar al empleado en las tareas de procesamiento cognitivo, lo que a su vez sugiere que los paradigmas en estado de reposo contribuyen a su vez a mayor comprensión de la base neural de la consciencia y los eventos relacionados que ocurren sin consciencia (Buxton, 2009; Faro & Mohamed, 2006).

La realización de un estudio de fMRI cuando no se lleva a cabo una tarea ni se recibe un estímulo específico permite examinar el nivel de interacción entre regiones cerebrales anatómicamente separadas en diferentes ventanas temporales (Lee et al., 2013; O'Connor & Zeffiro, 2019). Este enfoque, conocido como fMRI en estado de reposo (rs-fMRI, por sus siglas en inglés), se basa en los cambios relativos en la señal dependiente del nivel de oxigenación en la sangre (BOLD) de determinadas regiones del cerebro, puesto que existe una señal BOLD base y los diferentes patrones de actividad neuronal provocan en ella fluctuaciones de baja frecuencia, alrededor de 0.1 Hz (Liu et al., 2013).

En estudios de rs-fMRI, se analizan las señales que se descartan normalmente en un estudios de resonancia magnética funcional con tarea, ya que estas fluctuaciones se toman como la

línea base en el diseño de paradigmas para evaluar los procesos de activación (Smitha et al., 2017).

Las señales que se producen al realizar un estudio de rs-fMRI permiten conocer cómo se conectan y coordinan entre sí diferentes partes del cerebro espacialmente separadas, lo que se conoce como conectividad funcional (K. Li et al., 2009; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Con esto, se busca establecer la conexión que existe entre dos regiones espaciales de interés con la ayuda de la correlación temporal lineal (Smitha et al., 2017).

En otras palabras, la conectividad funcional es la dependencia temporal de los patrones de actividad neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas, lo que sugiere que existe cierta comunicación funcional entre tales regiones (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

La conectividad funcional juega un papel fundamental en la configuración de la actividad cerebral obtenida de los estudios con tarea, además de que la adquisición de los datos es relativamente más sencilla, sobretodo en poblaciones en las que las indicaciones de una tarea pueden generar confusión y alterar los resultados, como niños o adultos mayores (Elliott et al., 2019).

Como resultado, se obtiene un modelo a nivel macroscópico de las interacciones entre distintas regiones del cerebro que trabajan juntas para formar redes funcionales durante el estado de reposo (K. Li et al., 2009; Liu et al., 2013).

Por ejemplo, se encuentran la red de modo por defecto (DMN), la red de saliencia (SN), la red de control ejecutivo y la red de mentalización; involucradas en la visión y en procesos cognitivos como la atención, la memoria de trabajo y la empatía (Lee et al., 2013; Power et al., 2011; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

La red de saliencia (SN) es indispensable durante el cambio de comportamiento y está altamente relacionada con el control de los procesos cognitivos. La red base de la empatía se considera como una división de la SN, ya que las regiones que la conforman (*Figura 2*) son algunas de las áreas que conforman la SN (Smitha et al., 2017).

La red de control ejecutivo se relaciona con las actividades dirigidas al cumplimiento de objetivos y con el control de actividades intelectuales. Las principales áreas relacionadas se muestran en la *Figura 3* (Smitha et al., 2017).

Para que la información que se obtenga a partir de los modelos funcionales en estado de reposo (rs-fMRI) sea lo más preciso posible, es necesario aplicar un pre-procesamiento que consta de una serie de operaciones y transformaciones matemáticas, las principales se resumen a continuación y en la *Figura 6*. (Jo et al., 2013; Lee et al., 2013; K. Li et al., 2009; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012; Zhang et al., 2016).

- Realineamiento de las imágenes funcionales y deformación al espacio estándar
- Corrección del tiempo de adquisición
- Identificación de valores atípicos
- Segmentación y normalización de tejidos y estructuras
- Suavizado de la señal e imágenes funcionales.

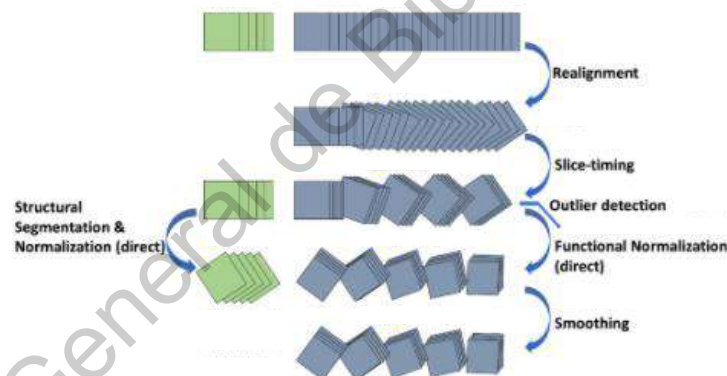


Figura 6. Resumen gráfico de los pasos del preprocesamiento de imágenes funcionales, con traducción al inglés. Realineamiento de las imágenes funcionales (realignment), corrección de tiempo de adquisición (slice-timing), detección de valores atípicos (outlier detection), segmentación y normalización (functional normalization) y suavizado (smoothing). Obtenido de www.nitrc.org/projects/conn, RRID:SCR_009550 (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012).

Después, generalmente se incluye una serie de pasos para quitar los elementos detectados como ruido en el preprocesamiento, la cual generalmente consta de dos etapas: regresión

lineal para eliminar de la señal los valores atípicos o de ruido fisiológico, y una etapa de filtrado de frecuencias (Liu et al., 2013; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012).

En la regresión lineal, los componentes identificados como posibles fuentes de ruido se eliminan de cada vóxel por separado para cada sujeto y para cada sesión de adquisición, utilizando regresión de mínimos cuadrados ordinarios para proyectar cada señal BOLD a un sub-espacio que sea ortogonal a todos los posibles efectos de ruido, también llamados efectos de confusión (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). Las posibles fuentes de ruido son señales provenientes de la materia blanca y áreas cerebrospinales, parámetros estimados de movimiento del sujeto, inhomogeneidades del campo magnético, entre otros (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012).

El filtrado de frecuencias consiste en eliminar las señales que presenten una frecuencia debajo de 0.008 Hz y mayores a 0.09 Hz, lo cual se implementa generalmente como una transformación de coseno discreta para minimizar los efectos del borde de la ventana de frecuencias. Se realiza después de la regresión para evitar cualquier desajuste de frecuencias (Jenkinson et al., 2012; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012).

Posterior al pre-procesamiento, se emplean principalmente dos métodos para analizar y evaluar la conectividad funcional entre distintas regiones del cerebro: el método basado en modelos y los métodos basados en datos (K. Li et al., 2009).

El método basado en modelos consiste en seleccionar alguna región de interés (ROI), comúnmente llamada semilla, y determinar que otras regiones se relacionan con ella mediante el cálculo de la correlación lineal con el resto de vóxeles. Uno de los análisis más comúnmente empleados para encontrar los patrones de conectividad en este método es el mapeo estadístico paramétrico, el cual se basa en la imitación de un estímulo proveniente de la señal de la semilla seleccionada como si fuera un estímulo en una tarea; y utiliza un modelo lineal general para estimar los parámetros que podrían explicar los datos y usa un campo gaussiano aleatorio para las comparaciones e inferencias (K. Li et al., 2009).

Los métodos basados en datos buscan patrones de conectividad funcional a lo largo de todo el cerebro y son independientes de un modelo previo, ya que se emplean algoritmos matemáticos para descomponer la señal de todos los vóxeles en componentes espacial o

temporalmente independientes. Dentro de estos métodos se encuentra el análisis de componentes independientes (ICA) y los algoritmos de agrupamiento (Lee et al., 2013; K. Li et al., 2009; Smitha et al., 2017; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Los algoritmos de ICA más famosos son Infomax y Fixed-Point, ambos buscan la minimización de la información mutua de los componentes (K. Li et al., 2009).

La conectividad funcional en estado de reposo ha demostrado ser una herramienta valiosa para estudiar los cambios en las redes funcionales del cerebro provocado por estados y trastornos cognitivos y emocionales, así como por diversas condiciones patológicas, ya que es capaz de detectar anomalías sutiles en las redes de conectividad tanto en las propiedades de la red de grupo como en los estudios individuales (O'Connor & Zeffiro, 2019; Power et al., 2011; Shirer et al., 2015).

Además, permite establecer patrones de conectividad funcional en estado de reposo para describir el comportamiento humano, pues las redes de conectividad juegan un papel importante en la cognición y en la personalidad (Agosta et al., 2012; De Waal & Preston, 2017; Iqbal Qureshi et al., 2019b; Kashyap et al., 2019). Los procesos cognitivos son de especial interés cuando se busca analizar el deterioro causado por tolueno, ya que este amenaza principalmente la materia blanca, y por lo tanto, la cognición (Filley, 2013).

IV. JUSTIFICACIÓN

La exposición ocupacional al tolueno sucede en muchas áreas de trabajo como talleres, fábricas y estudios artísticos, pero las posibles implicaciones que tiene en la salud de los trabajadores no están del todo establecidas. Sin embargo, se sabe que la inhalación de tolueno genera alteraciones en procesos de empatía y de control ejecutivo.

El proyecto busca evaluar si la interacción entre distintas zonas del cerebro se ve afectada por la exposición ocupacional de solventes o sustancias derivadas del tolueno. Para ello se contrastará un grupo de personas que trabajan con dichas sustancias con un grupo control. Se analizará la conectividad funcional en estado de reposo de áreas relacionadas con empatía y control ejecutivo, como lo son la red base de la empatía y la red de control ejecutivo. Caracterizar el daño causado por la inhalación ocupacional del tolueno puede dar pie a futuros trabajos para establecer medidas de prevención.

Estudios descriptivos como este proyecto permiten explorar la viabilidad de la técnica (resonancia magnética funcional en estado de reposo) para la investigación dirigida a caracterizar los efectos de diferentes condiciones o padecimientos en las redes cerebrales en sectores de la población específicas en las que hace falta mucha investigación, como en este caso, la de trabajadores expuestos ocupacionalmente a vapores de tolueno.

V. OBJETIVOS

- Emplear la técnica de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) para explorar si existen diferencias en la conectividad funcional de un grupo de trabajadores expuestos a vapores de tolueno en regiones cerebrales relacionadas con la red base de la empatía y la red de control ejecutivo mediante un análisis basado en modelo.
- Relacionar los resultados del análisis de conectividad funcional con los procesos de preocupación empática y memoria de trabajo, ya que en un estudio previo, trabajadores expuestos de forma ocupacional a vapores de tolueno mostraron diferencias en el desempeño de estos procesos comparados con un grupo control (Atilano-Barbosa, 2020).
- Contribuir con hallazgos sobre la conectividad funcional relacionada a procesos de preocupación empática y memoria de trabajo, para que en futuras investigaciones se pueda llegar a la caracterización funcional de la exposición ocupacional a vapores de sustancias derivadas de tolueno.

VI. HIPÓTESIS

Si la exposición ocupacional de tolueno produce cambios en la respuesta empática de los sujetos, entonces se espera encontrar diferencias en la conectividad entre estructuras que forman parte de la red base de la empatía en el grupo de sujetos expuesto de forma ocupacional a derivados de tolueno.

Dado que se ha reportado que la exposición ocupacional de tolueno tiene implicaciones como afectaciones a la memoria de trabajo o control ejecutivo, se espera que la conectividad funcional de caudado bilateral, relacionado a procesos de control ejecutivo, presente diferencias entre el grupo de sujetos expuesto de forma ocupacional a derivados de tolueno y el grupo control.

VII. METODOLOGÍA

i. Obtención de la base de datos

Se utilizó una base de datos anonimizada y codificada propiedad del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, contando con la autorización de los investigadores responsables para su utilización en este proyecto.

La base de datos contiene imágenes estructurales-anatómicas de alta resolución y funcionales en estado de reposo de dos grupos de sujetos: un grupo de 15 sujetos (8 mujeres) con una media de edad de 31.5 años (d.e.=7.20) expuestos de forma ocupacional a vapores de sustancias derivadas del tolueno con 5 o más años de exposición en jornadas laborales de al menos 20 horas por semana; y 15 sujetos control pareados por sexo, edad y escolaridad. Todos los sujetos dijeron no consumir ningún tipo de droga ilícita o medicamento controlado, además de que reportaron niveles bajos de consumo de alcohol y tabaco.

Cada sujeto firmó un consentimiento informado revisado por y aceptado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, haciendo constar que todos los procedimientos cumplen con los estándares éticos según la declaración de Helsinki revisada en 2008.

Las imágenes fueron obtenidas con un equipo de resonancia magnética 3.0 Teslas Philips Achieva con una antena de 32 canales. Las imágenes funcionales en estado de reposo fueron adquiridas con una secuencia sensible al efecto BOLD con contraste tipo T2*, con un tiempo de repetición (TR) de 2s, un tiempo de eco (TE) de 0.030s y un ángulo de inclinación de 90°. Se le pidió al sujeto que mantuviera los ojos abiertos evitando dormirse. Las imágenes anatómicas de alta resolución fueron adquiridas con una secuencia de tipo 3D con contraste tipo T1*, TR de 0.0082s, TE de 0.0037 y un ángulo de inclinación de 8°.

ii. Análisis de los datos

El análisis para obtener la conectividad funcional (FC) de los sujetos consistió en un análisis basado en semilla.

Para el análisis basado en semilla (SBA, por sus siglas en inglés) se utilizó la paquetería de funciones CONN (www.nitrc.org/projects/conn, RRID:SCR_009550), la cual está soportada por Matlab (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012).

Para este proyecto, se hará referencia al grupo de sujetos expuesto de forma ocupacional a sustancias derivadas de tolueno como *participantes*, así como se hará referencia al grupo de sujetos pareados como *grupo control*.

a) Pre-procesamiento

El pre-procesamiento de los datos se realizó según la metodología estándar de las imágenes de resonancia magnética, y se describe a continuación:

- Segmentación y remoción de tejidos no cerebrales (cráneo y meninges).
- Realineación funcional: todos los escaneos funcionales se registran de forma conjunta y se hace un nuevo muestreo tomando el primer escaneo como imagen de referencia mediante interpolación *b-spline*. En este paso también se estima la distorsión por movimiento mediante el cálculo de derivadas del campo de deformación con respecto al movimiento de la cabeza.
- Corrección de tiempo de corte: corrección del desfase temporal en la adquisición de los datos mediante el desplazamiento y re-muestreo usando interpolación *sinc*.
- Identificación de valores atípicos: se identifican a partir de la señal BOLD global y la cantidad de movimiento del sujeto. Las adquisiciones con un desplazamiento mayor a 0.9 mm o con cambios en la señal BOLD global mayores a 5 d.e. se señalan como valores potencialmente atípicos.
- Segmentación y normalización: tanto las imágenes funcionales como anatómicas se normalizan al espacio estándar MNI y se segmentan según el tipo de tejido (materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo).

- Suavizado: las imágenes se suavizan mediante la convolución espacial con un núcleo gaussiano de 8 mm de ancho.

Posterior al pre-procesamiento, se realizó una corrección de ruido en las señales en la que se estimaron posibles efectos de confusión basados en componentes anatómicos (aCompCor) que incluyen la materia blanca y áreas que contienen líquido cefalorraquídeo, así como parámetros estimados de movimiento del sujeto en el resonador y depuración de los valores atípicos identificados. Los efectos de confusión se eliminan de la señal BOLD por separado para cada vóxel y para cada sujeto utilizando la regresión de mínimos cuadrados ordinarios (OLS).

También se realizó un filtrado de frecuencias temporales tipo *paso de banda*, con lo que se eliminaron las frecuencias temporales por debajo de 0.008 Hz y por encima de 0.09 Hz de la señal BOLD.

b) Análisis de conectividad funcional

Primero se implementó un análisis de conectividad funcional de tipo *seed-to-voxel*, con el cual se busca representar el nivel de conectividad funcional entre una región de interés (ROI) y el resto de los vóxeles en el cerebro mediante el cálculo de la correlación entre la señal BOLD de la ROI y la señal BOLD de cada vóxel restante.

Para este proyecto, se escogieron como semillas la ínsula anterior bilateral (AI) y el núcleo caudado bilateral (CN), ya que se relacionan con la red base de la empatía y la red de control ejecutivo, respectivamente (Atilano-Barbosa, 2020; Engen & Singer, 2013; Olalde-Mathieu, 2016).

Luego de obtener la conectividad funcional entre cada semilla y el resto de los vóxeles, se obtuvieron los mapas de conectividad promedio para cada grupo y se realizó un contraste para buscar diferencias significativas en la conectividad entre ambos grupos de sujetos mediante una prueba *t de student*. La interfaz de resultados de CONN muestra tanto los valores *p-valor* sin corregir, como los corregidos mediante el algoritmo FDR (False Discovery Rate) para comparaciones múltiples. Para los resultados de este proyecto se tomaron como significativas las comparaciones que obtuvieron un valor de significancia *p-valor* corregido < 0.05 , en apego a la metodología convencional.

Se seleccionó como región de interés nuevamente la ínsula anterior bilateral (AI) y el núcleo caudado (CN), por su relación con la red base de la empatía y la red de control ejecutivo.

Luego de extraer la conectividad funcional entre las distintas regiones de interés seleccionadas, se hizo un contraste entre ambos grupos de sujetos para buscar diferencias significativas, nuevamente utilizando la prueba *t de student* y tomando como valor de significancia *p-valor* corregido (FDR) < 0.05 .

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

VIII. RESULTADOS

Como se mencionó previamente, para este análisis se hace referencia al grupo de sujetos ocupacionalmente expuestos a sustancias derivadas del tolueno como *participantes*.

La finalidad de análisis fue encontrar regiones en las que se encontraran diferencias significativas en la conectividad funcional entre los grupos. A continuación se muestran los resultados del análisis basado en semilla. Todos los p-valores pasaron por una corrección de comparaciones múltiples FDR.

i. Contraste Participantes > Controles

Al realizar el contraste de conectividad funcional basado en semilla (SBA) entre ambos grupos, todas las semillas presentaron diferencias significativas con una mayor conectividad en el grupo de participantes (P) que en el grupo control (C) con algunas regiones. A continuación, en la *Tabla 2* se resumen los resultados obtenidos en estas semillas.

Tabla 2. Semillas que presentaron mayor conectividad en el grupo de participantes que el grupo control.

Semilla	Área P>C	No. voxeles	p-valor	Coordenadas		
				x	y	Z
AI-l	FP-r	390	0.000002	+32	+48	+18
AI-r	FP-r	258	0.000147	+32	+48	+18
CN-l	SMG-r	166	0.000001	+54	-44	+22
CN-r	MFG-r	74	0.000123	+34	+8	+18

Abreviaturas de la tabla: Ínsula Anterior Izquierda (AI-l), Ínsula Anterior Derecha (AI-r), Núcleo Caudado Izquierdo (CN-l), Núcleo Caudado Derecho (CN-r), Polo Frontal Derecho (FP-r), Giro Supramarginal Derecho (SMG-r) Giro Frontal Medial Derecho (MFG-r). En la columna *P>C* se menciona con que áreas se obtuvo mayor conectividad funcional. La columna *p-valor* muestra el resultado corregido por FDR. Los valores en la columna *coordenadas* corresponden al pico más alto del clúster en el espacio MNI.

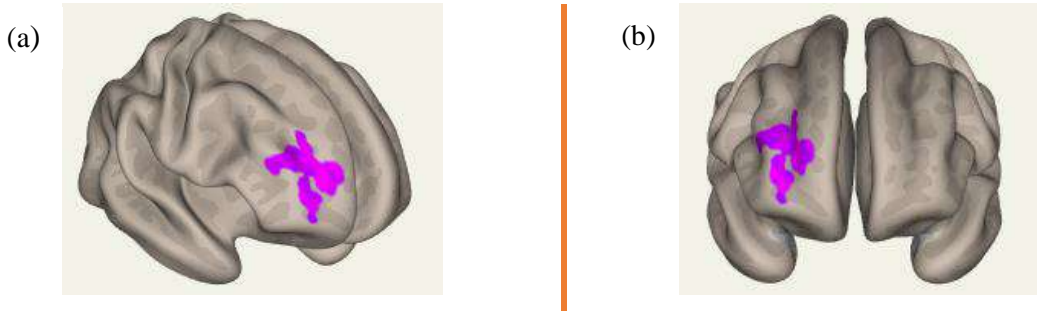


Figura 7. Área en la que se encontró diferencia significativa con el contraste $p > c$ en la conectividad funcional con la ínsula anterior izquierda. (a) Vista superior-derecha de la superficie cerebral con el FP-r en morado. (b) Vista anterior de la superficie cerebral con el FP-r en morado.

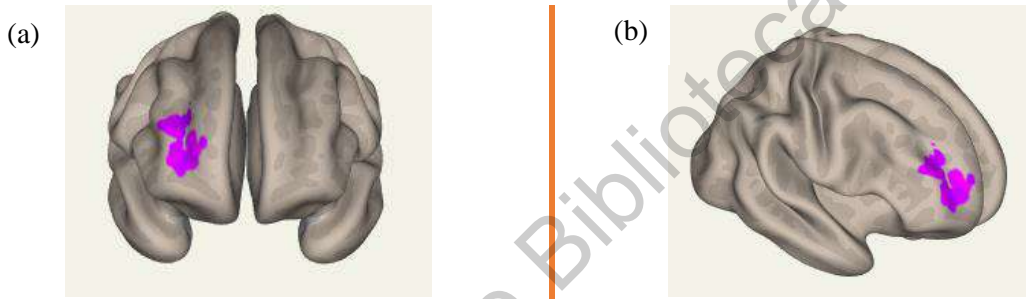


Figura 8. Área en la que se encontró diferencia significativa con el contraste $p > c$ en la conectividad funcional con la ínsula anterior derecha. (a) Vista anterior de la superficie cerebral con el FP-r en morado. (b) Vista anterior-derecha de la superficie cerebral con el FP-r en morado.

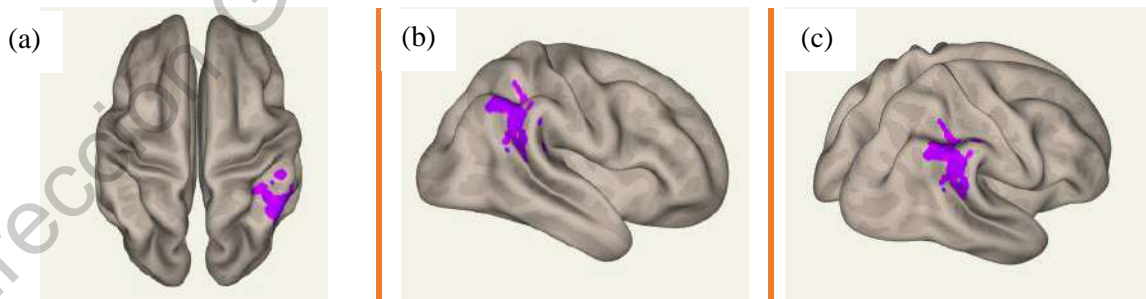


Figura 9. Área en la que se encontró diferencia significativa con el contraste $p > c$ en la conectividad funcional con el caudado izquierdo. (a) Vista superior de la superficie cerebral con el SMG-r en morado. (b) Vista derecha de la superficie cerebral con el SMG-r en morado. (c) Vista posterior-derecha de la superficie con el SMG-r en morado.

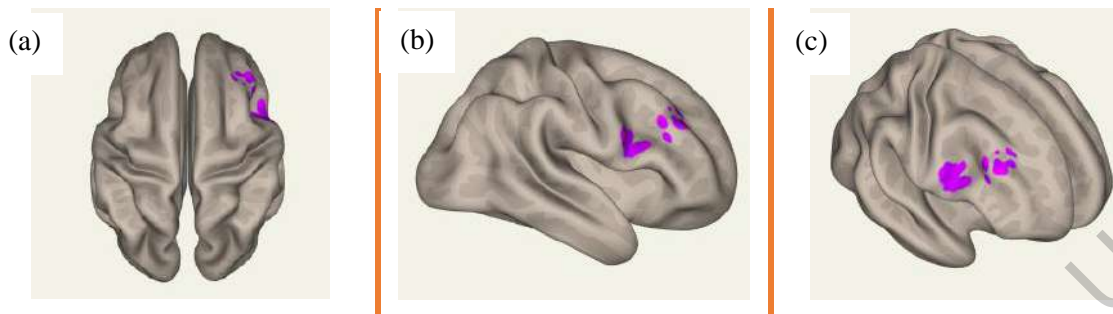


Figura 10. Área en la que se encontró diferencia significativa con el contraste $p > c$ en la conectividad funcional con el caudado derecho. (a) Vista superior de la superficie cerebral con el MFG-r en morado. (b) Vista derecha de la superficie cerebral con el MFG-r en morado. (c) Vista superior-derecha de la superficie con el MFG-r en morado.

ii. Contraste Participantes < Controles

Al realizar el contraste de conectividad funcional basado en semilla (SBA) entre ambos grupos, todas las semillas presentaron diferencias significativas con una menor conectividad en el grupo de participantes (P) que en el grupo control (C) con algunas regiones. A continuación, en la *Tabla 3* se resumen los resultados obtenidos en estas semillas.

Tabla 3. Semillas que presentaron menor conectividad en el grupo de participantes que el grupo control.

Semilla	Área $p < c$	No. voxeles	p-valor	Coordenadas		
				x	y	Z
AI-l	SFG-l	49	0.012566	-12	-20	+64
	PreCG	242	0.000002	+04	-26	+70
AI-r	PoCG	131	0.000128	-54	-12	+42
CN-r	CG-a	35	0.004567	+10	+20	+38
	PaC-r	44	0.004567	+10	+20	+38

Abreviaturas de la tabla: Ínsula Anterior Izquierda (AI-l), Ínsula Anterior Derecha (AI-r), Núcleo Caudado Izquierdo (CN-l), Núcleo Caudado Derecho (CN-r), Giro Frontal Superior Izquierdo (SFG-l), Giro Precentral bilateral (PreCG), Giro Post-Central (PoCG), Giro Cingulado Anterior (CG-a), Giro Paracingulado Derecho (PaC-r). En la columna $P < C$ se menciona con que áreas se obtuvo menor conectividad funcional. La columna p -valor muestra el resultado corregido por FDR. Los valores en la columna *coordenadas* corresponden al pico más alto del clúster en el espacio MNI.

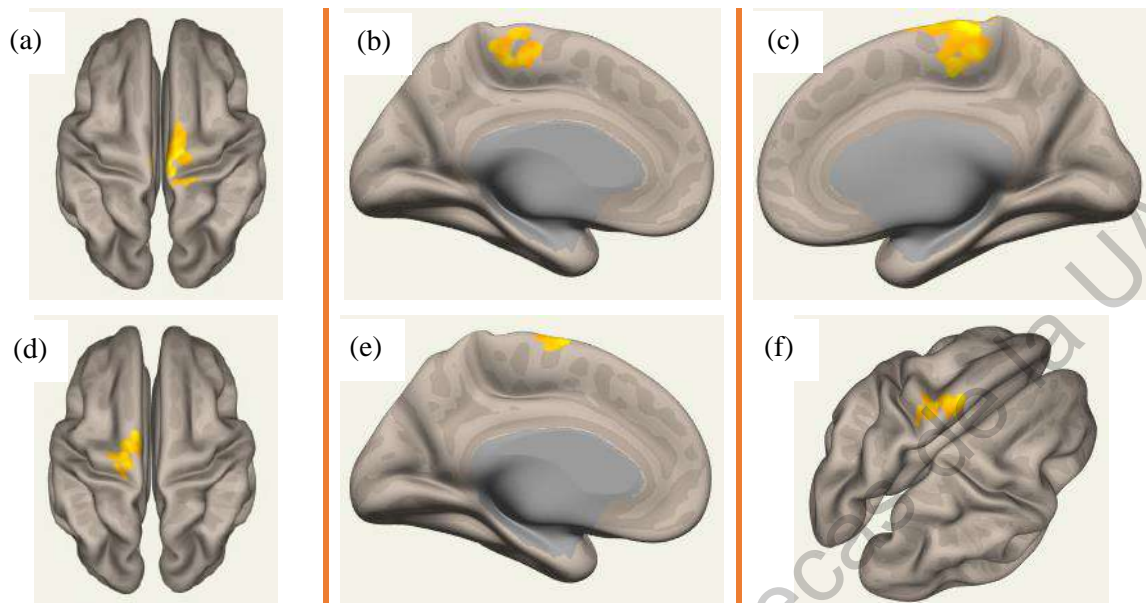


Figura 11. Área en la que se encontró diferencia significativa con el contraste $p < c$ en la conectividad funcional con la ínsula anterior izquierda. (a) Vista superior de la superficie cerebral con el PreG-r en amarillo. (b) Vista medial-izquierda de la superficie cerebral con el PreG-r en amarillo. (c) Vista medial-derecha de la superficie cerebral con el PreG-r en amarillo. (d) Vista superior de la superficie cerebral con el SFG-I en amarillo. (e) Vista medial-izquierda de la superficie cerebral con el SFG-I en amarillo. (f) Vista superior-posterior de la superficie cerebral con el SFG-I en amarillo.

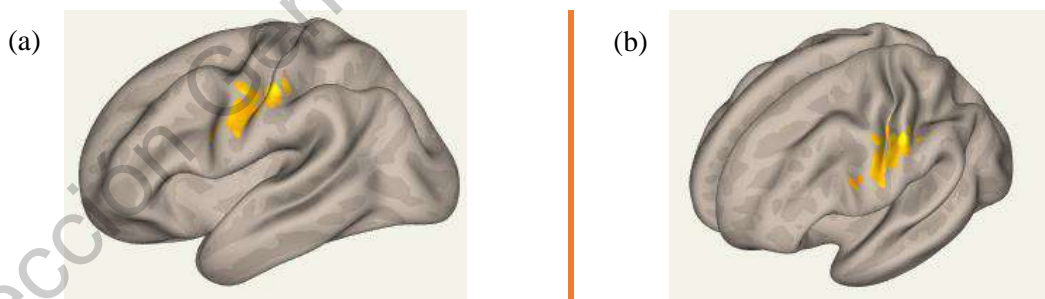


Figura 12. Área en la que se encontró diferencia significativa con el contraste $p < c$ en la conectividad funcional con la ínsula anterior derecha. (a) Vista izquierda de la superficie cerebral con el PoCG-I en amarillo. (b) Vista anterior-izquierda de la superficie cerebral con el PoCG-I en amarillo.

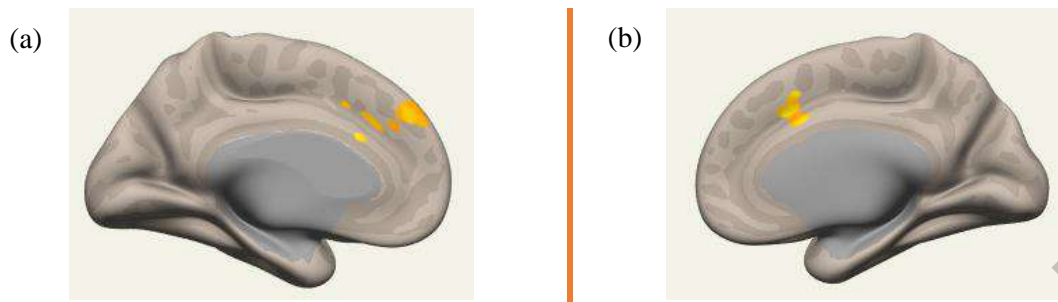


Figura 13. Área en la que se encontró diferencia significativa con el contraste $p < c$ en la conectividad funcional con el caudado derecho. (a) Vista medial izquierda de la superficie cerebral con regiones correspondientes al CG-a y al PaC-r en amarillo. (b) Vista medial izquierda de la superficie cerebral con regiones correspondientes al CG-a y al PaC-r en amarillo.

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

IX. DISCUSIÓN

Se discuten los resultados significativos que se obtuvieron al contrastar la conectividad funcional de ambos grupos en regiones de la ínsula anterior bilateral (AI) y el núcleo caudado (CN), ya que están relacionadas con la red base de la empatía y con funciones de control ejecutivo, respectivamente (Montes et al., 2010; Olalde-Mathieu, 2016).

i. Ínsula Anterior

Se encontró que la conectividad funcional entre la ínsula anterior izquierda (AI-l) y el polo frontal derecho (FP-r) es mayor en el grupo de participantes que en el grupo control (*Figura 7*). Asimismo, la conectividad entre la ínsula anterior derecha (AI-r) y el FP-r resultó mayor en el grupo de participantes que en el grupo control (*Figura 8*).

La AI (bilateral) forma parte de la red base de la empatía y se relaciona con la experiencia y la evaluación del dolor (Olalde-Mathieu, 2016), mientras que el FP-r se relaciona con operaciones cognitivas como el razonamiento moral y social, la toma de decisiones y la autorregulación del comportamiento (Okuda et al., 2003; Slachevsky Ch. et al., 2005).

Estos resultados podrían relacionarse con el antecedente de los participantes presentaron mayor preocupación empática, pues regiones relacionadas con la evaluación del dolor están más conectadas funcionalmente a regiones relacionadas con razonamiento social y autorregulación, lo que podría estar favoreciendo la atribución de un mayor peso a la preocupación por las experiencias de otros.

En contraste, al comparar la conectividad funcional de la ínsula anterior izquierda (AI-l), el grupo de participantes presentó una menor conectividad con zonas del giro precentral (PreCG) y el giro frontal superior izquierdo (SFG-l) que el grupo control (*Figura 11*). A su vez, la ínsula anterior derecha (AI-r) en el grupo de los participantes presentó menor conectividad funcional con el giro postcentral izquierdo (PoCG-l) que el grupo control (*Figura 12*).

Como se mencionó previamente, la AI forma parte de la red base de la empatía y se relaciona con la experiencia y preocupación empática (Olalde-Mathieu, 2016), mientras que el PreCG,

aunque es principalmente un área motora, sea relacionado con la percepción de las emociones (Bae et al., 2019; Hardee et al., 2017); y el PoCG está relacionado con la integración somatosensorial y también con la abstracción y la representación de las emociones (Cao et al., 2018; Fu et al., 2019). El SFG-I se ha relacionado con el control cognitivo y la modulación de la respuesta empática (W. Li et al., 2013; Olalde-Mathieu, 2016).

Los resultados de estudios previos donde los participantes presentaron mayor preocupación empática podrían a su vez relacionarse con las diferencias encontradas en la conectividad funcional de estas áreas, ya que en el grupo de participantes se encontró una menor conectividad de la AI con regiones precentrales y postcentrales, asociadas con la percepción y modulación de la respuesta empática.

Esta menor conectividad podría estar favoreciendo el incremento encontrado en la conectividad funcional en áreas frontales del cerebro, permitiendo que exista una mayor interacción con un área relacionada a atención y procesos regulatorios cognitivos, que a su vez estén aumentando la expresión de preocupación empática, según se mostró en estudios previos.

ii. Núcleo Caudado

Por otro lado, se encontró que la conectividad funcional entre el núcleo caudado derecho (CN-r) y el giro frontal medial derecho (MFG-r) en grupo de participantes es mayor que en el grupo control (*Figura 10*). El (CN-r) se ha relacionado con funciones como aprendizaje, memoria y procesamiento de recompensas (Delgado et al., 2004; Montes et al., 2010; Voermans et al., 2004), y el MFG-r forma parte de la red de atención ventral y se relaciona con la red memoria de trabajo, particularmente en el procesamiento de la información espacial (Japee et al., 2015; Leung et al., 2002; W. Li et al., 2013).

Además, el grupo de participantes presentó mayor conectividad funcional entre el caudado izquierdo (CN-l) y las secciones anterior y posterior del giro supramarginal del lado derecho (SMG-r), que el grupo control (*Figura 9*). El SMG se ha relacionado con procesos de regulación perceptual, cognición social y procesamiento semántico y fonológico (Deschamps et al., 2014; Silani et al., 2013; Stoeckel et al., 2009).

En contraste, se encontró que la conectividad funcional entre el caudado derecho (CN-r) y el giro cingulado anterior (CG-a) es menor en los participantes que en el grupo control (*Figura 13*).

Como se mencionó previamente, el (CN-r) se ha relacionado con funciones como aprendizaje, memoria y procesamiento de recompensas (Delgado et al., 2004; Montes et al., 2010; Voermans et al., 2004), mientras que el CG-a se ha relacionado con el procesamiento del valor costo-recompensa y la resolución de conflictos (Apps & Ramnani, 2014; Posner et al., 2007).

También se encontró que el grupo de participantes presentó menor conectividad funcional entre el (CN-r) y el giro paracingulado derecho (PaC-r) que el grupo control (*Figura 13*). El PaC forma parte de la red de control ejecutivo y se relaciona con regulación cognitiva y afectiva (Fornito et al., 2006; Smitha et al., 2017; Walter et al., 2004) .

Como se mencionó anteriormente, en un estudio previo se encontró que el grupo de participantes presentó un menor desempeño en memoria de trabajo que el grupo control (Atilano-Barbosa, 2020), y dado que la memoria de trabajo se asocia con la capacidad de retener información y trabajar sobre ella para lograr cierto objetivo, esto puede relacionarse con la menor conectividad funcional que presentó el grupo de participantes en este proyecto entre áreas relacionadas con la memoria como el CN-r y regiones relacionadas con la resolución de conflictos y toma de decisiones como el CG-a.

Así mismo, el incremento en la conectividad funcional presentada por el grupo de participantes entre regiones asociadas con la atención, el procesamiento de la información y la regulación perceptual, podrían indicar que algunas funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo, se apoyan más de mecanismos de procesamiento espacial, semántico y fonológico, favoreciendo que exista mayor conectividad funcional entre regiones que soportan dichos mecanismos.

X. CONCLUSIONES

Se encontraron diferencias significativas en la conectividad funcional entre sujetos expuestos ocupacionalmente a sustancias derivadas del tolueno y un grupo de sujetos control pareado en edad, sexo y escolaridad. Específicamente, se encontraron diferencias en la conectividad de la ínsula anterior bilateral y el núcleo caudado bilateral con distintas regiones del cerebro. La ínsula anterior bilateral y el núcleo caudado bilateral se relacionan con la red base de la empatía y la red de control ejecutivo, respectivamente, por lo que las diferencias encontradas en la conectividad funcional de esas regiones podrían estar relacionadas con resultados de estudios previos donde se encontraron diferencias en los resultados de pruebas de preocupación empática y funciones ejecutivas como memoria de trabajo aplicadas a trabajadores expuestos de forma ocupacional a vapores de tolueno.

En este proyecto piloto exploratorio se han implementado distintas metodologías para la exploración de la conectividad funcional con el objetivo de ir creando cimientos y bases para llegar a una caracterización completa de la exposición ocupacional a sustancias derivadas de tolueno. Este tipo de proyectos aportan pequeños resultados destacables que pueden contribuir a nuevas investigaciones con muestras más grandes y diversas, lo que podría en algún punto ser tomado a consideración para la regulación de los productos que sean producidos a base de tolueno o que se compongan del mismo.

Asimismo, este proyecto permitió explorar la aplicación de las técnicas de resonancia magnética funcional más allá de poblaciones clínicas, sino como una herramienta valiosa para caracterizar y atender los efectos que causan distintos fenómenos sociales y naturales en poblaciones de trabajadores expuestos de forma ocupacional a vapores de sustancias derivadas del tolueno.

XI. LIMITACIONES DEL PROYECTO

Al ser este únicamente un estudio piloto exploratorio, tiene distintas limitaciones metodológicas. Una de ellas es el tamaño de la muestra, el cual es pequeño comparado con otros proyectos que emplean técnicas similares y que tienen una muestra más grande y diversa y por tanto, más potencia estadística. Por lo tanto, este proyecto pretende únicamente hacer una exploración de la muestra y las diferentes redes que soportan procesos cognitivos y cómo éstas podrían presentar cambios respecto a un grupo control.

Otra limitación es que los resultados de pruebas conductuales y neuropsicológicas de la base de datos con la que se trabajó estaba incompleta al momento en que se realizó este análisis, por lo que hacen falta resultados de pruebas de esa categoría para ser capaces de hacer inferencias más acertadas y lograr aportar un avance para la caracterización de la exposición ocupación de sustancias derivadas del tolueno.

Además, no es posible indicar a que grado se le pueden atribuir estos resultados al tolueno como compuesto, pues los productos comerciales que contienen tolueno también se componen de otras sustancias volátiles, por lo que los sujetos que trabajan con estas sustancias están expuestos a una mezcla de vapores de diferentes sustancias.

Asimismo, la capacidad computacional fue una limitación durante el desarrollo del proyecto porque los recursos limitados impidieron realizar correcciones no paramétricas y permutaciones del método para lograr aproximaciones más precisas.

XII. REFERENCIAS

- Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G. B., & Filippi, M. (2012). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: Beyond the default mode network. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1564–1578.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007>
- Alsharif, A. A., Khan, A. A., Tian, X. X., Wang, J. M., Nasir, F., & Guo, Y. J. (2018). *Reversible Toluene-Induced Leukoencephalopathy in a Worker with Long Term Exposure : A Case Report and Literature Review*. 6(2), 81–87.
- Apps, M. A. J., & Ramnani, N. (2014). The anterior cingulate gyrus signals the net value of others' rewards. *Journal of Neuroscience*, 34(18), 6190–6200.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2701-13.2014>
- Atilano-Barbosa, D. (2020). *Estructura cerebral de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles evaluadas mediante resonancia magnética*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Bae, S., Kang, K. D., Kim, S. W., Shin, Y. J., Nam, J. J., & Han, D. H. (2019). Investigation of an emotion perception test using functional magnetic resonance imaging. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 179, 104994.
<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.104994>
- Beavis, A., & Walker, C. A. (2004). MRI from A to Z. In *Journal of Radiotherapy in Practice* (Vol. 4, Issue 4). <https://doi.org/10.1017/s1460396905000233>
- Berr, C., Vercambre, M. N., Bonenfant, S., Singh Manoux, A., Zins, M., & Goldberg, M. (2010). Occupational exposure to solvents and cognitive performance in the GAZEL cohort: Preliminary results. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(1), 12–19. <https://doi.org/10.1159/000315498>
- Bilevicius, E., Kolesar, T. A., Smith, S. D., Trapnell, P. D., & Kornelsen, J. (2018). Trait emotional empathy and resting state functional connectivity in default mode, salience, and central executive networks. *Brain Sciences*, 8(7), 1–11.
<https://doi.org/10.3390/brainsci8070128>

- Brown, M. A., & Semelka, R. C. (2003). *MRI Basic Principles and Applications* (Third Edit). Wiley-Liss John Wiley & Sons.
- Buxton, R. B. (2009). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging* (Second edi). Cambridge University Press.
- Callejas, A., Lupiáñez, J., Funes, M. J., & Tudela, P. (2005). Modulations among the alerting, orienting and executive control networks. *Experimental Brain Research*, *167*(1), 27–37. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2365-z>
- Cao, L., Xu, J., Yang, X., Li, X., & Liu, B. (2018). Abstract representations of emotions perceived from the face, body, and whole-person expressions in the left postcentral gyrus. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*(October), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00419>
- Christov-Moore, L., Reggente, N., Douglas, P. K., Feusner, J. D., & Iacoboni, M. (2020). Predicting Empathy From Resting State Brain Connectivity: A Multivariate Approach. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *14*(February), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.00003>
- Cruz, S. L., Rivera-García, M. T., & Woodward, J. J. (2014). Review of Toluene Actions: Clinical Evidence, Animal Studies, and Molecular Targets. *Journal of Drug and Alcohol Research*, *3*(1), 1–8. <https://doi.org/10.4303/jdar/235840>
- Cullen, B., Moreton, F. C., Stringer, M. S., Krishnadas, R., Kalladka, D., López-González, M. R., Santosh, C., Schwarzbauer, C., & Muir, K. W. (2015). Resting state connectivity and cognitive performance in adults with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *36*(5), 981–991. <https://doi.org/10.1177/0271678X16636395>
- De Waal, F. B. M., & Preston, S. D. (2017). Mammalian empathy: Behavioural manifestations and neural basis. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(8), 498–509. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.72>
- Del Bigio, M. R. (2016). Toluene Abuse and White Matter Degeneration. In

Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse (Vol. 2). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00092-3>

Delgado, M. R., Stenger, V. A., & Fiez, J. A. (2004). Motivation-dependent responses in the human caudate nucleus. *Cerebral Cortex*, *14*(9), 1022–1030.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhh062>

Deschamps, I., Baum, S. R., & Gracco, V. L. (2014). On the role of the supramarginal gyrus in phonological processing and verbal working memory: Evidence from rTMS studies. *Neuropsychologia*, *53*(1), 39–46.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.015>

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135–168.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Djurendic-Brenesel, M., Stojiljkovic, G., & Pilija, V. (2016). Fatal Intoxication with Toluene Due to Inhalation of Glue. *Journal of Forensic Sciences*, *61*(3), 875–878.
<https://doi.org/10.1111/1556-4029.13019>

Elliott, M. L., Knodt, A. R., Cooke, M., Kim, M. J., Melzer, T. R., Keenan, R., Ireland, D., Ramrakha, S., Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T. E., & Hariri, A. R. (2019). General functional connectivity: Shared features of resting-state and task fMRI drive reliable and heritable individual differences in functional brain networks. *NeuroImage*, *189*(January), 516–532. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.068>

Engen, H. G., & Singer, T. (2013). Empathy circuits. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(2), 275–282. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.003>

Faro, S. H., & Mohamed, F. B. (2006). *Functional MRI: Basis Principles and Clinical Applications*. Springer Science+Business Media. springeronline.com

Federación, D. O. de la. (2012). Salud ambiental-Índices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas. *Diario Oficial de La Federación, NORMA Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-2011*, 2–6.

http://www.diariooficial.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5249877&fecha=06/06/2012

- Filley, C. M. (2010). White matter: Organization and functional relevance. *Neuropsychology Review*, 20(2), 158–173. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9127-9>
- Filley, C. M. (2013). Toluene Abuse and White Matter. A Model of Toxic Leukoencephalopathy. *Psychiatric Clinics of North America*, 36(2), 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.02.008>
- Filley, C. M. (2015). Occupation and the risk of chronic toxic leukoencephalopathy. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 131). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00006-8>
- Flores, J., Ostrosky-Shejet, F., Lozano, G. A. (2012). Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales-2 Editorial El Manual Moderno. *Manual Moderno*. https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/52346412/Binder_Manual-Banfe-completo_12-DIC-2013-1.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1527173855&Signature=cZqsnPwbavGv33%2B4xvBEtZfOk7w%3D&response-content-disposition=inline%3Bfilename%3DBat
- Fornito, A., Whittle, S., Wood, S. J., Velakoulis, D., Pantelis, C., & Yücel, M. (2006). The influence of sulcal variability on morphometry of the human anterior cingulate and paracingulate cortex. *NeuroImage*, 33(3), 843–854. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.061>
- Fu, J., Chen, X., Gu, Y., Xie, M., Zheng, Q., Wang, J., Zeng, C., & Li, Y. (2019). Functional connectivity impairment of postcentral gyrus in relapsing-remitting multiple sclerosis with somatosensory disorder. *European Journal of Radiology*, 118(February), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.07.029>
- Gili, J., & Alonso, J. (2015). *Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen* (Tercera Ed).
- Gmaz, J. M., Yang, L., Ahrari, A., & McKay, B. E. (2012). Binge inhalation of toluene vapor produces dissociable motor and cognitive dysfunction in water maze tasks. *Behavioural Pharmacology*, 23(7), 669–677.

<https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283585923>

- Golbabaee, F., Dehghani, F., Saatchi, M., & Zakerian, S. A. (2018). Evaluation of occupational exposure to different levels of mixed organic solvents and cognitive function in the painting unit of an automotive industry. *Health Promotion Perspectives*, 8(4), 296–302. <https://doi.org/10.15171/hpp.2018.42>
- Gupta, S. R., Palmer, C. A., Curé, J. K., Balos, L. L., Lincoff, N. S., & Kline, L. B. (2011). Toluene optic neurotoxicity: Magnetic resonance imaging and pathologic features. *Human Pathology*, 42(2), 295–298. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.08.005>
- Hardee, J. E., Cope, L. M., Munier, E. C., Welsh, R. C., Zucker, R. A., & Heitzeg, M. M. (2017). Sex differences in the development of emotion circuitry in adolescents at risk for substance abuse: A longitudinal fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(6), 965–975. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx021>
- Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2015). Occupational exposure to solvents: Neuropsychiatric and imaging features. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(1), 1–7. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.270101>
- Iqbal Qureshi, M. N., Ryu, S., Song, J., Ho Lee, K., & Lee, B. (2019a). Evaluation of functional decline in Alzheimer's dementia using 3D deep learning and group ICA for RS-fMRI measurements. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(FEB). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00008>
- Iqbal Qureshi, M. N., Ryu, S., Song, J., Ho Lee, K., & Lee, B. (2019b). Evaluation of functional decline in Alzheimer's dementia using 3D deep learning and group ICA for RS-fMRI measurements. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(FEB), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00008>
- Japee, S., Holiday, K., Satyshur, M. D., Mukai, I., & Ungerleider, L. G. (2015). A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: A case study. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9(MAR), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00023>
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Review FSL. *NeuroImage*, 62, 782–790.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>

Jo, H. J., Gotts, S. J., Reynolds, R. C., Bandettini, P. A., Martin, A., Cox, R. W., & Saad, Z. S. (2013). Effective preprocessing procedures virtually eliminate distance-dependent motion artifacts in resting state fMRI. *Journal of Applied Mathematics*, 2013.

<https://doi.org/10.1155/2013/935154>

Kashyap, R., Kong, R., Bhattacharjee, S., Li, J., Zhou, J., & Thomas Yeo, B. T. (2019). Individual-specific fMRI-Subspaces improve functional connectivity prediction of behavior. *NeuroImage*, 189(September 2018), 804–812.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.069>

Kobayashi, M. (2014). Marked asymmetry of white matter lesions caused by chronic toluene exposure. *Neurological Sciences*, 35(3), 495–497.

<https://doi.org/10.1007/s10072-013-1581-8>

Lee, M. H., Smyser, C. D., & Shimony, J. S. (2013). Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*, 34(10), 1866–1872. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263>

Leung, H. C., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (2002). Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(4), 659–671.

<https://doi.org/10.1162/08989290260045882>

Li, K., Guo, L., Nie, J., Li, G., & Liu, T. (2009). Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 33(2), 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2008.10.011>

Li, W., Qin, W., Liu, H., Fan, L., Wang, J., Jiang, T., & Yu, C. (2013). Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *NeuroImage*, 78, 46–58.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.011>

Liu, D., Dong, Z., Zuo, X., Wang, J., & Zang, Y. (2013). Eyes-open/eyes-closed dataset sharing for reproducibility evaluation of resting state fMRI data analysis methods. *Neuroinformatics*, 11(4), 469–476. <https://doi.org/10.1007/s12021-013-9187-0>

- Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics*, 10(JUL), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
- McRobbie, D. W., Moore, E. A., & Graves, M. J. (2017). MRI from picture to proton. In *MRI from Picture to Proton*. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820592>
- Mendoza Cantú, A., & Ize Lema, I. A. R. (2017). Las sustancias químicas en México. perspectivas para un manejo adecuado. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 33(4), 719–745. <https://doi.org/10.20937/RICA.2017.33.04.15>
- Montes, L. G. A., Ricardo-Garcell, J., de la Torre, L. B., Alcántara, H. P., García, R. B. M., Fernández-Bouzas, A., & Acosta, D. Á. (2010). Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(4), 238–246. <https://doi.org/10.1503/jpn.090099>
- Nordling Nilson, L., Karlson, B., Nise, G., Malmberg, B., & Ørbæk, P. (2010). Delayed manifestations of CNS effects in formerly exposed printers - A 20-year follow-up. *Neurotoxicology and Teratology*, 32(6), 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.05.004>
- O'Connor, E. E., & Zeffiro, T. A. (2019). Why is clinical fMRI in a resting state? *Frontiers in Neurology*, 10(APR), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00420>
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Tanji, K., Suzuki, K., Kawashima, R., Fukuda, H., Itoh, M., & Yamadori, A. (2003). Thinking of the future and past: The roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *NeuroImage*, 19(4), 1369–1380. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00179-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00179-4)
- Olalde-Mathieu, V. E. (2016). *Caracterización de la conectividad funcional cerebral relacionada a componentes de la respuesta empática*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Oliveira Silva, P., Maia, L., Coutinho, J., Frank, B., Soares, J. M., Sampaio, A., & Gonçalves, Ó. (2018). Empathy by default: Correlates in the brain at rest. *Psicothema*,

30(1), 97–103. <https://doi.org/10.7334/psicothema2016.366>

Pelletti, G., Rossi, F., Garagnani, M., Barone, R., Roffi, R., & Pelotti, S. (2018). Medico-legal implications of toluene abuse and toxicity. Review of cases along with blood concentrations. *Legal Medicine*, 34(August), 48–57.

<https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2018.08.008>

Posner, M. I., Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Tang, Y. (2007). The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 7(4), 391–395. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.4.391>

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., & Petersen, S. E. (2011). Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron*, 72(4), 665–678.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>

Shirer, W. R., Jiang, H., Price, C. M., Ng, B., & Greicius, M. D. (2015). Optimization of rs-fMRI Pre-processing for Enhanced Signal-Noise Separation, Test-Retest Reliability, and Group Discrimination. *NeuroImage*, 117, 67–79.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.015>

Silani, G., Lamm, C., Ruff, C. C., & Singer, T. (2013). Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *Journal of Neuroscience*, 33(39), 15466–15476. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1488-13.2013>

Slachevsky Ch., A., Pérez J., C., Silva C., J., Orellana, G., Prenafeta, M. L., Alegria, P., & Peña G., M. (2005). Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 43(2), 109–121. <https://doi.org/10.4067/s0717-92272005000200004>

Smitha, K. A., Akhil Raja, K., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T. R., & Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiology Journal*, 30(4), 305–317. <https://doi.org/10.1177/1971400917697342>

- Stoeckel, C., Gough, P. M., Watkins, K. E., & Devlin, J. T. (2009). Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*, *45*(9), 1091–1096.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.12.004>
- Strobach, T., & Karbach, J. (2016). Cognitive training: An overview of features and applications. *Cognitive Training: An Overview of Features and Applications*, 1–211.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-42662-4>
- Tang, C. Y., Carpenter, D. M., Eaves, E. L., Ng, J., Ganeshalingam, N., Weisel, C., Qian, H., Lange, G., & Fiedler, N. L. (2011). Occupational solvent exposure and brain function: An fMRI study. *Environmental Health Perspectives*, *119*(7), 908–913.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1002529>
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(8), 519–534.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Voermans, N. C., Petersson, K. M., Daudey, L., Weber, B., Van Spaendonck, K. P., Kremer, H. P. H., & Fernández, G. (2004). Interaction between the human hippocampus and the caudate nucleus during route recognition. *Neuron*, *43*(3), 427–435. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.009>
- Walter, H., Adenzato, M., Ciaramidaro, A., Enrici, I., Pia, L., & Bara, B. G. (2004). Understanding intentions in social interaction: The mole of the anterior paracingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(10), 1854–1863.
<https://doi.org/10.1162/0898929042947838>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, *2*(3), 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Win-Shwe, T. T., & Fujimaki, H. (2010). Neurotoxicity of toluene. *Toxicology Letters*, *198*(2), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.06.022>
- Zelazo, P. D., Blair, C., & Willoughby, M. T. (2017). *Executive Function: Implications for*

Education. <http://ies.ed.gov/>.

Zhang, S., Li, X., Lv, J., Jiang, X., Guo, L., & Liu, T. (2016). Characterizing and differentiating task-based and resting state fMRI signals via two-stage sparse representations. *Brain Imaging and Behavior*, *10*(1), 21–32.
<https://doi.org/10.1007/s11682-015-9359-7>

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ