



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGIA)

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA

**ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL EN
RESPUESTA A UNA TAREA DE MEMORIA DE TRABAJO, N-BACK, POR
INTERACCIONES PSICO-FISIOLÓGICAS**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
ALIZA BRZEZINSKI RITTNER**

**TUTOR PRINCIPAL
DR. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ
Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DR. EDUARDO A. GARZA VILLARREAL
Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México**

**DR. ERICK H. PASAYE ALCARAZ
Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México**

CD.MX., AGOSTO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Resumen

El objetivo principal de este trabajo fue analizar si hay cambios en la actividad cerebral y la conectividad funcional en respuesta a una tarea de memoria de trabajo del tipo *n-back* cuando los sujetos realizaban la tarea en distintas ocasiones, adquiriendo cierto nivel de familiaridad, pero no de práctica. Para esto, 12 sujetos sanos realizaron una tarea *2-back* en tres sesiones distribuidas a lo largo de un mes mientras se adquirían imágenes de resonancia magnética funcional. Los análisis de actividad en respuesta a la tarea no mostraron diferencias significativas entre sesiones, tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la amplitud de la activación (determinada por el número de voxels activos) o los cambios promedio de actividad. Analizamos la conectividad funcional utilizando la metodología de interacciones psicofisiológicas; se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sesiones, sin tener un patrón consistente de incremento o decremento de conectividad; tampoco se encontraron diferencias significativas en la intensidad de esta. Buscamos si había cambios entre las sesiones en la conectividad funcional específicamente dentro de la red de regiones que participaban en la ejecución de la tarea y fuera de esta red, teniendo resultados similares a los obtenidos con el análisis de todo el cerebro, resaltando que hubo mayor conectividad hacia regiones externas a la red que hacia regiones pertenecientes a esta red. Con los resultados obtenidos, no se puede decir que el repetir una tarea de memoria de trabajo sin practicarla genere cambios consistentes en la conectividad funcional cerebral, analizada mediante la técnica de interacciones psicofisiológicas.

Abstract

The main objective of this work was to analyze if there were changes in cerebral activity or in functional connectivity in response to a *n-back* working memory task, when subjects performed it in different occasions, acquiring a certain degree of familiarity but without a real practice. In order to do this, 12 healthy subjects performed a *2-back* task in three different sessions distributed over a month, while functional magnetic resonance images were acquired. The analysis corresponding to activity changes in response to the task did not show significant contrasts between sessions; there were not statistically significant differences regarding the size of the activation (considered as the number of active voxels) or average activity changes. Functional connectivity was analyzed using the psychophysiological interactions method; in this case, some statistically significant contrasts were found between sessions, without a consistent pattern that could indicate an increment or a reduction; significant differences in the strength of the connectivity were not found either. We looked for functional connectivity changes specifically within and outside of the network of regions that participated during the execution of the task and the results were very similar to those obtained during the whole brain analysis, highlighting that there were more connections to regions that were outside the network than to regions inside it. With the obtained results, it can't be said that the repetition of a working memory task without practice generates consistent changes in cerebral functional connectivity, analyzed by psychophysiological interactions.

Dedicatoria

A Elimelej

el hombre que me inspiró el amor por la ciencia, que me inspiró a buscar.

A Jana

quien sé que me sigue apoyando en lo que quiera hacer.

A Leah

quien siempre estaba para compartir una risa, una buena historia o un abrazo.

A Kaile

quien no deja de compartir y dejar salir toda esa luz y amor.

Agradecimientos

Empezando por lo más oficial, agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), al Instituto de Neurobiología (INB) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, becario número 635467, CVU: 857898).

Una vez pasados los protocolos principales...

Gracias al mi tutor, el Dr. Fernando Barrios Álvarez por recibirme, por su asesoría y sus enseñanzas, por siempre tener la puerta abierta, por su paciencia, motivación y apoyo en estos dos años. A los miembros de mi comité tutor, el Dr. Erick Pasaye Alcaraz y el Dr. Eduardo Garza Villarreal, por sus observaciones y recomendaciones. Al Dr. Sarael Alcauter Solórzano, por sus recomendaciones y por siempre estar dispuesto a discutir o ayudar. Al M. en C. Leopoldo González-Santos, por su tiempo y todo el apoyo técnico.

A la Unidad de Resonancia Magnética y todo su equipo. Al personal de Biblioteca del Campus Juriquilla. A la Unidad de Enseñanza del INB: a la Dra. Nuri Aranda López, la M. en C. Leonor Casanova Rico y a María del Carmen Mendoza López, por toda su ayuda y hacer todo más sencillo.

Gracias Miriam, Kenya y Santiago, no sé cómo hubieran sido mis exámenes y noches de estudio sin ustedes. Sus tips, preguntas y explicaciones fueron invaluable...y claro que una pizza o unos tacos nunca están de más.

A todos los miembros del laboratorio C-12: Fer, Isaac, Victor, Zeus, Lluvia, Ana, Deyanira, Enrique, Sebas, Gina, Adriana, Pablo y el agregado cultural Itza; gracias por su apoyo y por los diferentes momentos que compartí con cada uno de ustedes.

A Miriam y Kenya, gracias por estar, por las cenas, por tantas pláticas, por la confianza, por los momentos y los espacios para valer, por sus consejos, por las diferencias que siempre ayudan a ver las cosas de otra manera; por ser las mejores amigas que podría haber encontrado en esta aventura desde el día uno.

Victor, gracias por todo tu apoyo técnico, recomendaciones y revisiones, pero sobre todo por tu paciencia, por siempre escuchar, por estar ahí, por los chistes y ¿por qué no? Por los abrazos.

Gracias Dan, por estar en mi esquina.

Gracias a mi familia, por su apoyo incondicional, por emocionarse en mis visitas. Siempre es un gusto compartir tiempo con ustedes. Dany, gracias por tus consejos, por compartirme tu experiencia y acompañarme en la mía.

Gracias ma por apoyarme, por motivarme y a veces ayudarme a ponerme otros lentes; por escucharme durante horas ya sea alguna queja, alguna historia o cualquier otra cosa. Por siempre creer en mí. Sé que no ha sido fácil, pero “te ha salido bien”.

Contenido

1	Introducción.....	1
2	Antecedentes	2
2.1	Resonancia magnética y efecto BOLD.....	2
2.2	Conectividad funcional	3
2.2.1	Redes de conectividad funcional	4
2.3	Interacciones psico-fisiológicas (PPI).....	6
2.4	Memoria de trabajo.....	8
2.4.1	Prueba <i>n-back</i>	9
2.4.2	Regiones implicadas.....	10
2.5	Efectos de la práctica	11
3	Justificación.....	14
4	Hipótesis.....	15
5	Objetivos	16
6	Metodología.....	17
6.1	Sujetos	17
6.2	Material.....	17
6.3	Tarea cognitiva.....	17
6.4	Análisis de imágenes.....	19
6.4.1	Actividad en respuesta a la tarea.....	19
6.4.2	Interacciones psicofisiológicas.....	21
6.4.3	Promedios.....	23
7	Resultados	24
7.1	Actividad en respuesta a la tarea	24
7.1.1	Promedio	30

7.2	Interacciones psicofisiológicas	31
7.2.1	Conectividad intra-red y extra-red	34
8	Discusión.....	35
9	Conclusión.....	40
10	Literatura citada.....	41
11	Lista de figuras	47
12	Lista de tablas	47
13	Apéndice A: Resonancia magnética y efecto BOLD	48
14	Apéndice B: Resultados de conectividad funcional para cada ROI.....	50

1 INTRODUCCIÓN

La memoria de trabajo es considerada un sistema de almacenamiento temporal y manipulación de la información (Baddeley, 2003); es un proceso ejecutivo que se realiza día a día y que tiene un rol fundamental en todos los demás procesos cognitivos que llevamos a cabo las personas. Por otra parte, se ha descrito que la práctica de tareas cognitivas, incluyendo la memoria de trabajo, genera una mejora en el desempeño al contestar la tarea y cambios a nivel cerebral relacionados con diferencias en la amplitud de la activación o bien en la interacción de redes funcionales (Thompson et al., 2016). Estos efectos suelen variar según el tiempo de entrenamiento y otros factores asociados a este (Kelly and Garavan, 2005) .

Estudios previos habían señalado que el realizar una tarea de memoria de trabajo, *n-back*, en tres ocasiones diferentes a lo largo de un mes, generaba una disminución en la amplitud de la actividad cerebral (Avendaño-Estrada, 2012). Tomando esto, quisimos buscar qué tan significativo era ese cambio y principalmente si es que esta familiaridad con la tarea generaba cambios en la conectividad funcional entre regiones cerebrales, utilizando el método de interacciones psicofisiológicas. Esta es una técnica que busca identificar cambios en las relaciones entre regiones cerebrales según un contexto o tarea específicos (Friston et al., 1997)

Para esto, analizamos imágenes de resonancia magnética funcional de doce sujetos realizando una tarea de memoria de trabajo, *n-back* con estímulos no verbales, en tres ocasiones a lo largo de un mes. Buscamos cambios tanto en la amplitud de la actividad cerebral como en la intensidad de la señal. Para ver si había cambios en la conectividad funcional, se realizaron análisis de interacciones psicofisiológicas tanto en todo el cerebro como en redes específicas.

2 ANTECEDENTES

En el estudio del cerebro humano, se ha dado de manera progresiva un cambio de paradigma que va desde una perspectiva segregacionista y localizacionista de las funciones mentales a una visión integracionista y conectivista de las mismas, de forma tal que se busca comprender las redes y conexiones que existen entre diferentes regiones del cerebro, en lugar de enfocarse únicamente en la idea de que áreas particulares del cerebro se relacionan de manera directa con funciones específicas (Bressler and Menon, 2010; Friston, 2011; Mišić and Sporns, 2016). Esto se da a partir de la comprensión de que las respuestas de áreas individuales específicas no proporcionan información suficiente para comprender las relaciones complejas entre la estructura y la función, en gran medida debido a que hay diferentes aferencias anatómicas a cada región cerebral y diversas funciones asociadas a las mismas. Además, el funcionamiento de una región en particular depende de su interacción con otras regiones cerebrales. Esto supone una ventaja para el estudio de la conectividad cerebral, pues esta permite comprender el comportamiento a partir de la interacción de las diferentes regiones (Friston, 2011; Smith et al., 2016).

2.1 RESONANCIA MAGNÉTICA Y EFECTO BOLD

En 1890, Roy y Sherrington propusieron que el flujo de sangre cerebral podría reflejar la actividad neuronal. Un siglo después, en 1990, Ogawa y sus colaboradores llevaron este concepto al terreno de la resonancia magnética¹.

La base para comprender el funcionamiento de la técnica BOLD (por sus siglas en inglés: *Blood Oxigenation Level-Dependant*) es el hecho de que para que haya actividad neuronal, es necesario que haya un consumo energético. Para que esta energía sea metabolizada se requieren tanto glucosa como oxígeno, los cuales llegan al cerebro por medio de la sangre, por lo que un aumento en el flujo sanguíneo representa un aumento

¹ Más información acerca de la resonancia magnética en el apéndice A.

en la actividad cerebral. Por medio de la técnica de resonancia magnética funcional (fMRI por sus siglas en inglés: *functional Magnetic Resonance Imaging*) es posible detectar cambios en el volumen y oxigenación de la sangre (Bélanger et al., 2011). La técnica que recurre al contraste generado por el nivel de oxigenación de la sangre se basa en las propiedades magnéticas de la hemoglobina (Hb) y la deoxihemoglobina (dHb). La Hb es una sustancia diamagnética encargada de transportar oxígeno; una vez que el oxígeno es utilizado como sustrato de síntesis, la Hb pasa a ser dHb, la cual es una sustancia paramagnética; por esta razón, puede ser utilizada como contraste endógeno pues provoca una diferencia en la susceptibilidad magnética entre los vasos sanguíneos venosos y otros tejidos, la cual afecta el campo magnético del agua cercana, modificando los spins de los átomos de hidrógeno, lo que genera contraste debido al cambio en el campo magnético local. (Faro and Mohamed, 2006; Ogawa et al., 1990). Mediante registros electrofisiológicos intracraneales en monos, se ha demostrado que un incremento en el contraste BOLD refleja un aumento en la actividad neuronal, habiendo una relación directa entre estas dos variables fisiológicas (Logothetis et al., 2001).

Utilizar la metodología de fMRI presenta varias ventajas en comparación a otras técnicas como son el hecho de que no es invasiva, tiene una alta resolución espacial, aunque su resolución temporal está en el orden de segundos (Logothetis and Wandell, 2004) y el sujeto no es expuesto a radiación ionizante, de forma que no corre ningún tipo de riesgo conocido. Esto a su vez, permite que la persona sea sometida a evaluación en repetidas ocasiones sin tener ningún efecto adverso. Por medio de imágenes funcionales, es posible estudiar tanto las regiones específicas que están involucradas en la ejecución de una tarea como la manera en que la información fluye entre áreas, cómo diferentes regiones pueden cambiar su conectividad para participar en diferentes redes en distintos tiempos o diferentes circunstancias comportamentales.

2.2 CONECTIVIDAD FUNCIONAL

La conectividad funcional comenzó a estudiarse con fMRI a partir de que Biswal y sus colaboradores mostraron en 1995 que existía una relación entre la actividad en diferentes regiones del cerebro cuando sus sujetos se encontraban en reposo (Friston, 2011). Se puede definir la conectividad funcional como la dependencia estadística entre eventos

neurofisiológicos remotos, que pueden ser entendidos como actividad neurofisiológica que se da de manera relativamente sincronizada en distintas regiones cerebrales. Es importante resaltar que existe una clara diferencia entre la conectividad funcional, que es la ya mencionada, y la conectividad estructural, la cual en lugar de buscar relación entre eventos neurofisiológicos, como su nombre indica, intenta encontrar conexiones estructurales, es decir, anatómicas (Friston, 2011; van den Heuvel and Hulshoff Pol, 2010).

2.2.1 Redes de conectividad funcional

Las conexiones anatómicas que se dan entre distintas regiones cerebrales proveen de la arquitectura que permite la interacción dinámica entre ellas. De esta manera estas conexiones determinan qué redes funcionales pueden surgir. En el estudio de redes, se han descrito las redes funcionales de gran escala. Estas son definidas como una colección de áreas interconectadas que interactúan para desarrollar una función determinada. Con relación a las redes funcionales, la participación de una región en el desarrollo de una tarea se infiere en relación a su nivel de actividad o inactividad durante el desarrollo de la misma. Para que un área pueda determinarse como nodo de una red funcional, se debe poder demostrar que, en combinación con otros, participa en la función cognitiva de interés (Bressler and Menon, 2010). Por otra parte, se ha visto que durante el reposo también se pueden identificar una serie de redes funcionales pues los cursos temporales de distintas regiones se encuentran correlacionados a pesar de que no se esté desempeñando una tarea específica (Smith et al., 2009).

Se han identificado redes de conectividad intrínsecas, que están presentes cuando el cerebro lleva a cabo ciertas operaciones cognitivas específicas y que también se encuentran mientras el cerebro está en reposo. Entre estas se encuentran la red central ejecutiva (CEN por sus siglas en inglés: *Central-Executive Network*), que se relaciona con funcionamiento ejecutivo y procesos cognitivos e incluye la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal posterior (PPC), la red de saliencia, que se activa ante estímulos relevantes y la red neuronal basal (DMN por sus siglas en inglés: *Default Mode Network*), que es la red que se encuentra activa durante el reposo. Existe una estrecha relación entre la CEN y la red de saliencia, pues la segunda actúa como un intermediario

entre la DMN y la CEN (Bressler and Menon, 2010). Se ha encontrado la CEN, se encuentra anticorrelacionada con la DMN, es decir, en tanto que la primera se activa en relación a una tarea, la DMN disminuye su activación; cuando la DMN aumenta su actividad, la red de saliencia y la CEN disminuyen (Fox et al., 2005).

Se ha descrito que las redes de conectividad que se presentan durante la ejecución de tareas corresponden con las que se encuentran en estado de reposo y que la red involucrada en procesos de control ejecutivo incluye al giro cingulado anterior y las redes relacionadas con procesos cognitivos o de lenguaje involucran distintas regiones tanto frontales como parietales (Smith et al., 2009). Utilizando la metodología de estado de reposo, Raichle identificó en 2011 siete redes intrínsecas. En el terreno de lo sensorial están la red auditiva, la sensoriomotora y la visual; en relación a los procesos cognitivos se encuentran la red de saliencia, la de control ejecutivo (ECN por sus siglas en inglés: *Executive Control Network*), cuyos nodos incluyen la corteza prefrontal dorsal medial, y anterior, así como la región parietal superior, la de atención dorsal (DAN por sus siglas en inglés: *Dorsal Attention Network*) que involucra los campos oculares frontales, surcos parietales inferiores posteriores y anteriores y regiones temporales mediales y por último la red basal (DMN). Como sus nombres lo indican, la ECN se relaciona con procesos ejecutivos, en tanto que la DAN se asocia con aquellos procesos que implican atención (Raichle, 2011). Frecuentemente, se hace referencia a la ECN y la DAN como las redes frontoparietales y las estructuras que las conforman coinciden en gran medida con la CEN propuesta por Bressler y Menon (2010). De esta forma, se puede ver que se sostiene que las redes relacionadas a las funciones ejecutivas tienen sus nodos en las regiones prefrontales y parietales del cerebro, es decir, que estas son las estructuras que participan en la ejecución de distintas tareas cognitivas y de control.

Hay diferentes métodos mediante los cuales se puede estudiar la conectividad funcional. Cada uno de ellos busca diferente tipo de información y sus resultados no son equivalentes, por lo que es necesario seleccionar el método apropiado según la pregunta de investigación que se tenga y el tipo de datos obtenidos según el diseño experimental. Entre estos se encuentran el Modelo Dinámico Causal, el Análisis de Componentes

Independientes, la Causalidad de Granger y la técnica de Interacciones Psico-Fisiológicas, entre otros (O'Reilly et al., 2012).

2.3 INTERACCIONES PSICO-FISIOLÓGICAS (PPI)

La metodología de interacciones psico-fisiológicas (PPI por sus siglas en inglés: *Psychophysiological Interactions*) fue propuesta por Friston y colaboradores en 1997. Se refiere a un incremento en la relación entre diferentes regiones cerebrales debido a una tarea específica. Como su nombre indica, este análisis busca identificar regiones cuya actividad depende de la interacción entre factores psicológicos (la tarea) y factores fisiológicos. Su propósito es determinar qué voxeles en el cerebro incrementan su relación con una semilla o región de interés (ROI por sus siglas en inglés: *region of interest*) en un contexto determinado o, en otras palabras, identificar cambios en las relaciones entre regiones cerebrales según un contexto o tarea específicos. El fundamento principal para entender estas interacciones es que, si dos áreas interactúan, el nivel de actividad en estas va a estar correlacionado de manera sincrónica. A pesar de que se considera que éste tipo de análisis se trata de conectividad efectiva pues busca el efecto que alguna región tiene sobre otra, no brinda información relacionada con la dirección en la que viaja la información, es decir, no indica causalidad; no es posible definir si alguna estructura es la encargada de mediar la actividad en alguna otra ni si esta conexión es directa o se encuentra mediada por otras áreas. La conectividad entre regiones cerebrales se mide en términos de la fuerza de la regresión de la actividad de una región sobre otra (Friston et al., 1997; O'Reilly et al., 2012).

Para realizar este análisis, primero es necesario seleccionar una o varias ROI; esto puede hacerse de diferentes maneras. Una de ellas es eligiendo voxeles (o clústers) que tienen mayor activación en respuesta a la tarea. Otra aproximación es eligiendo una región anatómica con base en una hipótesis previa. Con esto, se pueden hacer tanto máscaras grupales como individuales. Una vez que se han definido las ROI, se extrae su curso temporal; este se utiliza para construir otro modelo que conjunte tanto el curso de tiempo psicológico, dado por el diseño de la tarea, como el fisiológico (el curso temporal) para obtener un regresor con base en la interacción entre los dos anteriores, de forma que se deconvoluciona la respuesta a la tarea de la señal fisiológica, es decir. Tomando el factor

psicológico, el fisiológico y el regresor de interacción, se construye el modelo final. Considerando este modelo y tomando en cuenta otras variables que podrían afectar el resultado (eg. Movimientos oculares, errores, etc), se realiza una regresión lineal. Si se tomara únicamente la región de interés, se encontraría relación solamente con las otras áreas que ya se sabe que se activan durante la tarea, es decir, se tendría una correlación general con el modelo de la tarea; por esta razón, es importante deconvolucionar esta señal para eliminar la respuesta a la tarea. Este nuevo modelo sirve para encontrar los cambios en conectividad inducidos por la manipulación realizada por la tarea, dejando de lado aquella conectividad que se encuentre por relaciones estructurales y evitando el efecto de aquellas regiones que se mantienen conectadas de manera constante pero cuya relación no es modificada por el contexto psicológico aplicado. Esta conectividad puede buscarse en todo el cerebro o puede delimitarse la búsqueda a regiones específicas (O'Reilly et al., 2012).

En un meta análisis basado en coordenadas realizado por Smith et. al. (2016), se identificaron en un principio 396 artículos que utilizaron la metodología de PPI; con estos, se identificaron nueve meta-semillas y se agruparon los experimentos de acuerdo a su proximidad con estas. Tras excluir aquellos estudios que pudieran clasificarse de manera ambigua en relación con las semillas, quedaron un total de 284 artículos, los cuales codificaron de acuerdo a cinco contextos psicológicos: atención, control cognitivo (el cual incluía memoria de trabajo), toma de decisiones, emociones y cognición social. Con esto, se examinaron estudios que utilizara la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC por sus siglas en inglés: *dorsolateral prefrontal cortex*) como semilla en el contexto psicológico de control cognitivo, encontrando que esta región tenía influencia sobre la corteza cingulada posterior (PCC por sus siglas en inglés: *posterior cingulate cortex*) y sobre porciones proximales del DLPFC². Esto se explica pues se sabe que la DLPFC se asocia con la memoria de trabajo, la planeación, la toma de decisiones y la flexibilidad cognitiva, a la vez que la PCC disminuye su actividad en respuesta a tareas de control atencional o demandas de memoria de trabajo debido a su rol en la DMN.

² No se utilizó toda la región como semilla, únicamente una parte de ella.

2.4 MEMORIA DE TRABAJO

La memoria de trabajo se refiere a un sistema de capacidad limitada que mantiene y almacena información de manera temporal, es decir, a corto plazo, que implica control atencional y permite la manipulación de esta. Una manera de entenderla, es la retención consciente de la información cuando esta deja de estar presente en el ambiente para poder manipularla y guiar el comportamiento (Postle, 2006). Este proceso subyace a la capacidad de las personas de tener pensamientos complejos y funciona como una interfaz entre la percepción, la memoria a largo plazo y la acción. A pesar de que el término fue utilizado por primera vez por Miller, Galanter y Pribram en 1960, los primeros en describir este proceso cognitivo como se entiende actualmente fueron Baddeley y Hitch en 1974 y para esto propusieron un modelo multicomponente. Si bien se refiere a un proceso de corta duración, la diferencia principal entre este sistema y la memoria a corto plazo reside en que la segunda trata únicamente de un proceso de almacenamiento, en tanto que la memoria de trabajo trata de un proceso donde se combina el almacenamiento y el procesamiento, a la vez que sirve como base para facilitar diversas actividades cognitivas, como el razonamiento, el aprendizaje y la comprensión (Baddeley, 2003, 2007).

El modelo multicomponente de Baddeley y Hitch postula a la memoria de trabajo como un proceso complejo que, como el nombre indica, involucra diferentes componentes para su funcionamiento. En un principio, plantearon que había tres componentes: el bucle fonológico y la agenda visoespacial, los cuales sirven como sistemas de almacenamiento y el ejecutivo central. Tiempo después, agregaron el búfer episódico al modelo. El bucle fonológico se refiere a un mecanismo de almacenamiento fonológico y ensayo; entra en acción con estímulos auditivos y verbales, aunque estos se encuentren escritos debido a que las representaciones visuales generan una representación verbal para poder ser recordadas. La agenda visoespacial almacena de manera temporal información visual y espacial; estos dos componentes pueden ser separados, de forma tal que lo primero se relaciona con identificación de patrones u objetos, en tanto que lo segundo se relaciona con la ubicación de distintos elementos. Contrario al bucle fonológico que no tiene una lateralización particular, este componente tiene una lateralización hacia el lóbulo derecho del cerebro. El ejecutivo central se relaciona con el modelo de control atencional

propuesto por Norman y Shallice en 1986; este propone que el comportamiento está controlado en dos diferentes niveles. Uno de ellos es relativamente automático y se basa en hábitos y esquemas establecidos de cuál es el comportamiento esperado para una situación determinada. El otro elemento es conocido como “sistema atencional de supervisión” y es justamente para “anular” esos hábitos; es usado cuando la respuesta acostumbrada no es apropiada. Este componente es meramente atencional y no almacena información por sí mismo. El búfer episódico sirve como una interfaz entre los componentes previamente mencionados y la memoria a largo plazo, de manera que esta información pueda ser integrada. Puede ser considerado un “espacio de trabajo” donde la conciencia y el estar alerta juega un papel importante (Baddeley, 2007). En repetidas ocasiones, se ha encontrado que esta función está alterada en pacientes con distintos trastornos neurológicos o psiquiátricos (Horan et al., 2008; Possin et al., 2008; Rasetti et al., 2011; Rose and Ebmeier, 2006).

2.4.1 Prueba *n-back*

A lo largo de los años, se han utilizado diferentes pruebas para evaluar la memoria de trabajo. en el área de neuroimagen funcional, se ha utilizado mucho la tarea *n-back* pues permite una variación paramétrica de la dificultad de la tarea, una presentación multimodal de los estímulos y una medición precisa del desempeño; además da lugar a identificar patrones de actividad neural que subyacen al proceso cognitivo. Esta tarea no suele utilizarse en la clínica neuropsiquiátrica pues en ese ámbito se busca tener una conceptualización individualizada del perfil neuropsicológico de cada paciente, meta para la cual esta prueba no aporta mucha información, en parte por tener un bajo índice de confiabilidad. Respecto a qué tanto se asocia con otras medidas de memoria de trabajo o bien de otras funciones ejecutivas, la literatura es contradictoria. Se ha encontrado que la eficacia en las respuestas de los participantes no difiere si la prueba es ejecutada dentro del resonador magnético o fuera de él, aunque los tiempos de respuesta durante los estudios de MRI suelen ser mayores (Jacola et al., 2014; Jaeggi et al., 2010).

El paradigma *n-back* fue utilizado por primera vez en el año 1958 por Kirchner para comparar la retención a corto plazo en sujetos jóvenes y ancianos (Kirchner, 1958). En esta prueba, se presenta a los sujetos una serie de estímulos, usualmente de forma visual

o auditiva y se les solicita identificar si los estímulos que están siendo presentados coincide en identidad o localización, según la modalidad, con el estímulo presentado “n” veces antes. El factor n es utilizado para hacer la tarea más difícil, de tal manera que una tarea $n=3$ será más difícil que una $n=1$. Actualmente, se sabe que, para poder desempeñar esta tarea, es necesario manipular información, manteniéndola “en línea”, de tal manera que se utiliza para estudiar la memoria de trabajo, siendo uno de los paradigmas más comunes (Owen et al., 2005).

Esta tarea requiere un monitoreo en línea, actualización y manipulación de la información recordada, por lo que implica una gran carga cognitiva y el uso de diferentes procesos (Rodríguez-Jimenez et al., 2009) Diferentes modalidades de esta prueba se relacionan con los distintos sistemas de procesamiento planteados por Baddeley y Hitch, de manera tal que cuando los estímulos son presentados de manera auditiva a corresponden a una secuencia de letras o números, se activa el buque fonológico, en tanto que cuando se trata de figuras o de tareas relacionadas a la localización espacial, se hace uso de la agenda visoespacial.

2.4.2 Regiones implicadas

En un metaanálisis realizado por Owen, et al, en 2005, se analizaron 24 artículos que habían utilizado el paradigma *n-back* en estudios de neuroimagen, para identificar qué regiones cerebrales se activan de manera consistente en esta tarea. Se encontró que independientemente de la modalidad de la tarea, había una activación en la corteza parietal posterior medial de manera bilateral, incluyendo al precúneus y a los lóbulos parietales inferiores (Área de Brodman [BA] aproximadamente 7, 40), la corteza premotora de manera bilateral (BA 6,8), la corteza premotora cingulada dorsal y medial, incluyendo área motora suplementaria (BA 32, 6), la corteza prefrontal rostral de forma bilateral (BA 10), la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC por sus siglas en inglés: *dorsolateral prefrontal cortex*) de manera bilateral (9, 46) y la corteza prefrontal ventrolateral (VLPFC por sus siglas en inglés: *ventrolateral prefrontal cortex*) de forma bilateral (BA 45, 47). Además, se encontró una activación consistente en el cerebelo medial. Aunado a esto, se encontró que hay regiones que se activan específicamente dependiendo de la modalidad de la tarea que se presente al sujeto, es decir que hay

variaciones si se trata de una prueba de estilo verbal o no verbal, que a su vez difiere si se monitorea la identidad o la localización del estímulo (Owen et al., 2005). Se ha reportado que no existen diferencias significativas en el desempeño de hombres y mujeres en la realización de esta tarea y que ambos sexos tienen un patrón de activación cerebral similar (Schmidt et al., 2009).

2.5 EFECTOS DE LA PRÁCTICA

Se sabe que la experiencia puede cambiar los patrones de actividad neural; esto sucede a diferentes niveles de organización, desde lo molecular hasta lo sistémico. Los cambios pueden darse por procesos normales de desarrollo o bien por algún aprendizaje, incluso cuando este aprendizaje es del tipo no declarativo; de hecho, por lo menos en aprendizajes de tipo motor, se han encontrado que las regiones reclutadas son diferentes cuando este se da por medio de mecanismos declarativos, es decir, se indica explícitamente que se debe aprender o cuando se da de manera implícita. Las técnicas de neuroimagen permiten ver estos cambios, ya sean morfológicos o funcionales. Es por esto que ha habido varios estudios donde se buscan cambios debido a la práctica de alguna tarea (Poldrack, 2000). Hay algunos factores relacionados a cómo es la práctica que influyen en los efectos que esta tiene, como lo son el dominio de la tarea en cuestión, el tiempo de práctica y en qué momento de este se toman imágenes, la experiencia previa y las diferencias individuales (Kelly and Garavan, 2005).

Se ha documentado información variada acerca de los efectos de la práctica. Hay artículos que refieren un incremento de actividad (Iacoboni et al., 1996), otros una disminución (Garavan et al., 2000; Jansma et al., 2001; Thompson et al., 2016) y otros una reorganización funcional de la actividad (Jolles et al., 2010; Petersson et al., 1999). En relación con este último tipo, se han caracterizado dos patrones diferentes. Uno es conocido como “redistribución” de áreas funcionales, donde las regiones que participan en la ejecución de la tarea son las mismas, pero tienen fluctuaciones en la intensidad, mostrando una combinación de mayor o menor actividad, de manera que la anatomía funcional de la tarea se mantiene prácticamente igual, pero habiendo cambios específicos en las distintas áreas. Esto se sostiene en la idea del “andamiaje”, donde una serie de regiones asociadas al control y la atención como la corteza prefrontal, la corteza

cingulada anterior (ACC por sus siglas en inglés: *Anterior Cingular Cortex*) y la corteza parietal posterior son reclutadas al enfrentarse a una tarea desconocida que requiere mucho esfuerzo y posteriormente disminuyen su actividad cuando la tarea se automatiza, en tanto que otras regiones involucradas en la tarea como las cortezas sensoriales o motoras incrementan su activación conforme se va automatizando el proceso. El otro patrón es una “verdadera reorganización” de las activaciones, donde hay un cambio en la localización de la actividad cerebral y se asocia a un cambio en los procesos que subyacen a la ejecución de la tarea. Varias investigaciones encuentran incremento o disminución de la actividad tras algunas horas (o incluso menos tiempo) (Kelly and Garavan, 2005; Petersen et al., 1998).

Considerando los estudios específicos de memoria de trabajo que toman tiempos de práctica mayores, hay una propuesta que señala que, con la práctica constante, en un principio hay un aumento en la actividad y posteriormente una disminución de esta, modelándose los cambios en forma de “U” invertida. Esto se vio en un estudio donde los participantes practicaron una tarea *n-back* dos veces al día durante cuatro semanas, siendo escaneados al principio, a las dos semanas y una vez concluido el entrenamiento. En regiones parietales esto es estadísticamente significativo y en regiones frontales se trata de una tendencia (Hempel et al., 2004).

También se ha visto que el practicar una tarea con una demanda cognitiva similar pero perteneciente a otro dominio durante veinte días, no conlleva a cambios a nivel neural al hacer una tarea de memoria de trabajo del tipo *n-back* dual (donde se presentan simultáneamente estímulos visuales y auditivos), mientras que la práctica en de la misma tarea que se evalúa llevó a una disminución de la actividad en cortezas prefrontales, parietales e insulares al ejecutar tareas *2-back* y *3-back*. El entrenamiento también conllevó a un incremento selectivo en la conectividad funcional en la ECN y la DAN. En un principio, estas redes estaban altamente correlacionadas con la carga de la tarea, pero después de la práctica, este patrón se mantuvo únicamente en la DAN. Los cambios a nivel neural estuvieron acompañados de una mejora en el desempeño de la tarea (Thompson et al., 2013, 2016). Por otra parte, también se ha reportado que en un grupo control donde se evaluó si la sola exposición a la tarea producía cambios al realizar la

misma seis semanas después, al hacer un análisis en el cerebro completo, no se encontraron cambios entre la primera y la segunda sesión, sin embargo, cuando se hicieron análisis específicos utilizando la DLPFC, VLPFC y la corteza parietal superior como ROIs, si se encontraron diferencias (Jolles et al., 2010).

Estudios previos encontrado que al realizar estudios longitudinales utilizando la prueba *n-back* en distas sesiones, hay una disminución en la cantidad de voxeles que se activan en cada sesión. Según lo reportado, cuando se utilizan letras como estímulos, en la segunda sesión se activan únicamente el 69.85% de los voxeles activados en la primera y en la tercera este porcentaje se reduce al 43.5%. Cuando los estímulos son figuras, la activación disminuye a un 54.3% en la segunda sesión y a un 36.4% en la tercera (Avendaño-Estrada, 2012).

3 JUSTIFICACIÓN

Se ha visto que cuando hay una práctica constante de una tarea cognitiva, o bien particularmente de memoria de trabajo, hay cambios en los patrones de actividad e incluso conectividad cerebral; estos están influenciados por distintos factores asociados a cómo se da la práctica (Kelly and Garavan, 2005; Thompson et al., 2016). Por otra parte, estudios anteriores han mostrado que cuando sujetos realizan la misma tarea de memoria de trabajo (*n-back*) a lo largo de diferentes sesiones existe una disminución en la activación de las áreas involucradas en ese proceso (Avendaño-Estrada, 2012). Partiendo de esto, se buscó confirmar los cambios en actividad cerebral cuando se repetía una tarea de memoria de trabajo en distintas ocasiones, pero sin práctica y ver si en caso de que estos se dieran, se asociaban a cambios en la conectividad funcional.

Bajo la idea de que con el aprendizaje y la experiencia es posible optimizar los procesos, invirtiendo menos energía para obtener el mismo resultado, se busca comprender si esto se debe a cambios en la conectividad funcional cerebral, ya sea en relación con el número de conexiones que se dan o bien a la intensidad de estas.

4 HIPÓTESIS

H₁: Hay una disminución en la actividad cerebral durante una tarea de memoria de trabajo que implica tanto un proceso de almacenamiento como uno de actualización al analizar la misma tarea durante diferentes sesiones a lo largo del tiempo.

H₀: No hay cambios en la actividad cerebral durante una tarea de memoria de trabajo que implica tanto un proceso de almacenamiento como uno de actualización al analizar la misma tarea durante diferentes sesiones a lo largo del tiempo.

H₂: Hay una disminución de la conectividad funcional cerebral durante una tarea de memoria de trabajo que implica tanto un proceso de almacenamiento como uno de actualización al analizar la misma tarea durante diferentes sesiones a lo largo del tiempo.

H₀: No hay cambios en la conectividad funcional cerebral durante una tarea de memoria de trabajo que implica tanto un proceso de almacenamiento como uno de actualización al analizar la misma tarea durante diferentes sesiones a lo largo del tiempo.

5 OBJETIVOS

- Medir la amplitud de la activación cerebral durante la realización de una tarea de memoria de trabajo en tres diferentes sesiones a lo largo de un mes.
- Comparar la amplitud de la activación cerebral durante la realización de una tarea de memoria de trabajo en tres diferentes sesiones a lo largo de un mes.
- Medir la conectividad funcional cerebral por medio de interacciones psicofisiológicas durante la realización de tareas de memoria de trabajo en tres diferentes sesiones a lo largo de un mes.
- Comparar la conectividad funcional cerebral por medio de interacciones psicofisiológicas durante la realización de una tarea de memoria de trabajo en tres diferentes sesiones a lo largo de un mes.

6 METODOLOGÍA

6.1 SUJETOS

En este estudio participaron doce sujetos sanos y con lateralidad diestra (5 mujeres; edad promedio= 24.75 años; D.E.=1.13). A cada uno de los participantes se les informó cuál sería el procedimiento del estudio y se le solicitó firmar una carta de consentimiento informado. Todos los sujetos participaron en tres sesiones de pruebas. La segunda sesión ocurrió una semana después de la primera y la tercera sesión tres semanas después de la segunda, es decir, 28 días después de la primera.

6.2 MATERIAL

Las imágenes fueron obtenidas utilizando un resonador de 3.0 Teslas de la marca General Electric, Modelo MR750 (Milwaukee, WI, USA) instalado en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología, UNAM. Se usó una antena de cabeza de 32 canales y una secuencia de imágenes eco-planares (EPI) con una resolución espacial de $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ por voxel y una resolución temporal de 2 segundos, para las imágenes funcionales. Además, en la primera sesión se adquirió una imagen estructural pesada a T1 con una resolución espacial de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

Para el diseño de la tarea *n-back* se usó el programa e-prime (Psychology Software Tools, Inc. Pittsburg, Pa USA). Para la presentación y la obtención de respuestas por parte de los sujetos, se utilizó el sistema de visores y botonera de respuesta del sistema de presentación NNL (Nordic Neurolab, Bergen Noruega).

6.3 TAREA COGNITIVA

Durante las diferentes sesiones de evaluación, se utilizó el paradigma *n-back* con un factor $n=2$ utilizando estímulos visuales (figuras). Se realizó un diseño por bloques, teniendo siete bloques de activación y siete de reposo. Durante el bloque de activación los sujetos debían contestar a la tarea en la cual se le presentaba una serie de figuras y se les solicitó identificar si la figura era la misma que la presentada dos veces atrás. En el bloque de activación se presentaron siete estímulos, cada uno con una duración de

500ms y un intervalo de 3500ms entre cada uno de ellos, de modo que el bloque tenía una duración total de 28 segundos; en estos casos, las figuras eran de color verde. En los bloques de reposo se presentaron ocho estímulos con una duración de 500ms cada uno y un intervalo entre ellos de 1500ms, por lo que cada bloque tenía una duración de 16 segundos; en estos bloques, las figuras eran de color rojo. Se indicó a los sujetos que cuando las figuras que aparecieran fueran rojas, independientemente de que se tratara presionar cualquiera de los dos botones, y que cuando fueran verdes, en caso de que la figura no correspondiera con la presentada dos estímulos antes, presionarían el botón que se encontraba en su mano izquierda y en caso de que si coincidiera, presionarían el botón de la mano derecha. De esta manera, se controló que estuvieran prestando atención y se evitó que al contrastar entre condiciones durante el análisis de las imágenes, se encontrara activación relacionada al proceso motor durante la ejecución de la tarea. Los estímulos fueron presentados de manera completamente aleatoria. No se tiene registro de las respuestas de los participantes. En la figura 1 se presenta un esquema representativo de la tarea.

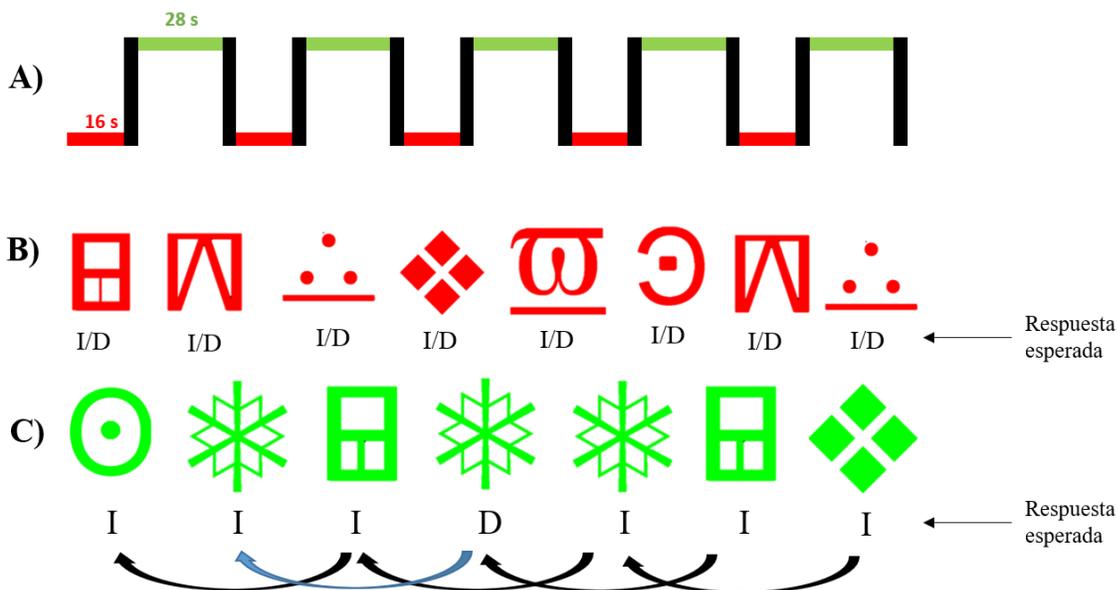


Figura 1: paradigma 2-back utilizado. Este es un esquema de cómo fue el paradigma experimental. **A)** Representa el diseño por bloques utilizado en la tarea 2-back. En rojo se representan los bloques de reposo (duración de 16 segundos) y en verde los de actividad (duración de 28 segundos). **B)** Ejemplo de cómo sería un bloque de reposo. En este el sujeto solo tenía que presionar cualquier botón en cada figura. Las figuras iban apareciendo una por una. **C)** Ejemplo de cómo sería un bloque de actividad. En este, el sujeto debía presionar el botón en su mano derecha cuando la figura que estuviera viendo correspondiera con la presentada dos veces antes (flecha azul) y con el botón de la mano izquierda cuando no fuera así (flechas negras). Las figuras iban apareciendo una por una.

6.4 ANÁLISIS DE IMÁGENES

El análisis de las imágenes funcionales se llevó a cabo utilizando el programa FSL (FMRIB Software Library v5.0.9) (Smith et al., 2004), con la paquetería FEAT (FMRI Expert Analysis Tool v6.00) (Woolrich et al., 2001). Previo a realizar el análisis de interacciones psicofisiológicas, se realizó un análisis de actividad en respuesta a la tarea, basado en un modelo lineal general.

6.4.1 Actividad en respuesta a la tarea

Para el primer análisis se hizo una corrección de la serie temporal, de manera que el orden de adquisición de los volúmenes no afectara la reconstrucción de la señal. Posteriormente, todos los volúmenes fueron realineados espacialmente respecto al volumen intermedio. Se realizó la extracción del cerebro para lograr un mejor ajuste a las imágenes estructurales y para considerar únicamente el tejido cerebral. Finalmente, se utilizó un filtro gaussiano (6mm de ancho total a la mitad del máximo – FWHM) para suavizar las imágenes, lo que permite aumentar la razón señal-ruido y aumentar la validez del análisis estadístico.

Después de que las imágenes pasaron por este preprocesamiento, se analizaron utilizando el modelo lineal general. Para esto, se modeló temporalmente con base en los tiempos de activación y de reposo de la tarea considerando los bloques completos; como regresores, se utilizaron los parámetros de movimiento calculados anteriormente y la señal obtenida del líquido cefalorraquídeo y la sustancia blanca. El resultado de esto fueron mapas estadísticos de activación al realizar la tarea, comparando la condición 2-back con el reposo. Estos mapas fueron normalizados y registrados a la imagen estructural de cada sujeto, utilizando seis grados de libertad, con el fin de disminuir el error inducido por los movimientos de la cabeza, la cual previamente había sido preprocesada para limpiar inhomogeneidades en la señal y se había extraído el cerebro de la imagen y al espacio estándar del atlas MNI 152 (Montreal Neurological Institute) (Woolrich et al., 2001).

Una vez que se obtuvieron los mapas estadísticos de cada sujeto en cada sesión, se realizaron análisis de segundo nivel para sacar el promedio de la activación en cada una de las tres sesiones. En una primera aproximación, se realizaron nueve diferentes

contrastes, utilizando un modelo de efectos fijos. Los primeros tres contrastes correspondieron al promedio de cada una de las tres sesiones; los otros seis fueron para buscar diferencias entre las sesiones, comparando en cada uno dos de ellas en diferentes combinaciones (Sesión 1 > Sesión 2, Sesión 2 > Sesión 3, Sesión 1 > Sesión 3, Sesión 2 > Sesión 1, Sesión 3 > Sesión 2, Sesión 3 > Sesión 1). El modelo de efectos fijos es muy sensible a la activación, pero las inferencias que se pueden hacer con base en los resultados son restringidas pues ignora la varianza entre sesiones o entre sujetos.

Posteriormente se realizó un análisis similar, pero utilizando un modelo de efectos mixtos, donde se considera la variabilidad entre e intra sujetos, lo que da la posibilidad de hacer inferencias poblacionales con los resultados. Para la estimación y el modelaje, se utilizó "FLAME" (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects). En los análisis de segundo nivel, se utilizó una máscara de sustancia gris, para restringir los resultados a la activación encontrada en este tipo de tejido. Tanto en el primero como en el segundo nivel de análisis, se establecieron umbrales para clúster con una $z > 2.3$ y un umbral de significancia de clúster (corregidos) de $p = 0.05$.

Una vez teniendo estos resultados, se realizaron los mismos análisis, pero utilizando una máscara generada a partir de la suma de las activaciones encontradas en cada una de las sesiones en el análisis corregido (es decir, el análisis donde se utilizó el modelo de efectos mixtos) para buscar cambios de manera restringida a donde ya se sabía que había activación (Woolrich et al., 2004).

Otra manera de ver si hubo cambios en la actividad cerebral en respuesta a la tarea fue cuantificando la cantidad de voxels activos para cada uno de los sujetos en cada una de las sesiones y realizando un análisis de varianza (ANOVA) para comparar si había cambios estadísticamente significativos entre sesiones. Además, utilizando la herramienta *Featquery*, integrada en la paquetería de FSL, se calculó el porcentaje de cambio de señal promedio en las regiones que se activaron al ejecutar la tarea para cada uno de los sujetos en cada una de las sesiones. Esto permite calcular el cambio en la señal que hubo en esas regiones en respuesta a la tarea. Con estos valores, se realizó un análisis ANOVA para comparar si había diferencias estadísticamente significativas entre sesiones.

6.4.2 Interacciones psicofisiológicas

Para hacer el análisis de interacciones psicofisiológicas se utilizaron regiones de interés (ROI) con base en la activación durante la tercera sesión. Para elegir las regiones, el mapa de activación promedio de esta sesión se seccionó con una $z=3.7$ con la finalidad de disminuir la sensibilidad tener mayor especificidad. Para definir las ROI's se utilizó todo el clúster como semilla. Estas semillas fueron generadas en el espacio estándar y luego transformadas al espacio de cada sujeto, en cada sesión. El análisis de PPI se realizó utilizando un modelo lineal general que utiliza tres regresores; el primero de ellos es el "regresor psicológico" que contiene la información del paradigma experimental por bloques convolucionado con la respuesta hemodinámica; en este caso, se trató del diseño de bloques utilizado en la tarea. El segundo regresor es el "regresor fisiológico" que es el curso temporal extraído de la ROI en cuestión, sin convolución de la respuesta hemodinámica (pues al ser la respuesta, ya está convolucionada). El tercer regresor es la interacción entre los dos anteriores, siendo este el de interés (este proceso se explica en la Figura 2). Con esto, se realiza una regresión lineal donde la actividad de la ROI es usada para explicar la actividad en los demás voxels. El criterio para determinar que hay sincronía entre las regiones es el valor z , es decir, con un valor más alto de este indicador, representa una conectividad más fuerte entre la ROI y la zona donde se encuentre conectividad. Para hacer el análisis individual se utilizaron nuevamente las imágenes EPI que pasaron por el mismo preprocesamiento que para hacer el análisis FEAT, incluyendo los regresores de líquido cefalorraquídeo, sustancia blanca y movimiento. Finalmente, se hizo un promedio de los análisis individuales de PPI, para obtener un resultado por sesión, así como los diferentes contrastes entre sesiones calculados anteriormente. Al igual que en los análisis FEAT, esto se hizo tanto con un modelo de efectos fijos como con efectos mixtos, utilizando en ambos casos una máscara de sustancia gris.

Posteriormente, se buscaron cambios de conectividad en particular dentro de la red donde se encontró actividad en el promedio de todas las corridas (conectividad intra-red) y fuera de ella (conectividad extra-red). Para esto, se realizó un análisis de PPI, restringiendo la búsqueda a estas regiones de manera independiente, utilizando máscaras de estas regiones ajustadas a cada corrida. Una vez teniendo el mapa de

conectividad para cada sesión de cada sujeto, se realizó nuevamente un promedio por sesión, así como comparaciones entre sesiones, de la misma manera en que se hicieron para los estudios anteriores, restringiendo los voxeles de búsqueda a los correspondientes a la red o a lo que quede fuera de ella, dependiendo el caso (O'Reilly et al., 2012).

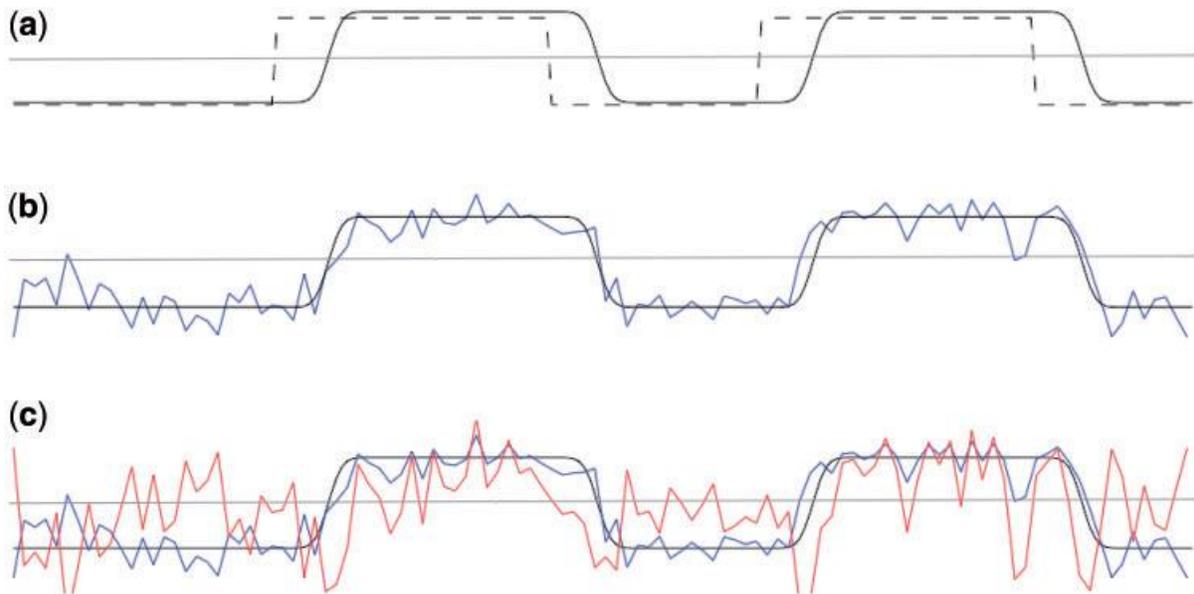


Figura 2: Generación de un regresor PPI. (a) Lo primero es un regresor que representa el efecto principal de la tarea (en este caso un diseño de bloques, representado por la línea punteada) y se convulciona con la respuesta hemodinámica para obtener un regresor de la tarea convolucionado (línea negra). La línea gris horizontal representa el cero. (b) Se extrae el curso temporal de la ROI (línea azul). Si la región mostró actividad en respuesta a la tarea, su curso temporal estará correlacionado con el regresor de la tarea convolucionado con la respuesta hemodinámica. (c) Se genera el regresor de PPI (línea roja) como un producto elemento a elemento de los regresores de la tarea convolucionada (línea negra) y de la región de interés (línea azul).

El regresor PPI está correlacionado con el curso temporal de la tarea durante los bloques de actividad, pero anticorrelacionado durante los bloques de reposo. De esta forma, los voxeles que siempre están conectados con la semilla (eg. debido a conexiones anatómicas que no son relevantes a la tarea), tendrán un coeficiente de regresión general de cero con el regresor de PPI, pero los voxeles que están más correlacionados con la ROI durante la ejecución de la tarea en comparación al reposo, mostrarán una correlación positiva con el regresor (Adaptado de O'Reilly, et al., 2012).

Posteriormente se cuantificó, para cada ROI, la cantidad de voxeles que mostraban conectividad, para cada uno de los sujetos en cada una de las sesiones y se realizó un análisis de varianza para comparar si había cambios estadísticamente significativos entre sesiones. Además, utilizando la herramienta *Featquery*, se calculó el valor z, que en este caso representa qué tanta sincronía hay entre la región en cuestión y la ROI, es decir, la

intensidad de la sincronía, también para cada sujeto en cada sesión y se realizó un análisis de varianza entre sesiones. Por último, se calculó el porcentaje de cambio de señal promedio dentro de cada una de las ROI y se realizó un análisis ANOVA para comparar si había diferencias estadísticamente significativas entre sesiones.

6.4.3 Promedios

Finalmente, tanto para el análisis de actividad en respuesta a la tarea como para las diferentes ROIs utilizadas para hacer análisis PPI, se realizó un promedio utilizando los análisis de primer nivel correspondientes a las tres sesiones para cada uno de los doce sujetos. Estos análisis de segundo nivel fueron hechos utilizando el modelo de efectos mixtos y una máscara de sustancia gris. También se realizó para los análisis intra-red y extra-red, utilizando sus máscaras correspondientes para restringir la búsqueda. Esto se hizo con la finalidad de identificar qué activaciones o bien qué conexiones eran consistentes durante la tarea.

7 RESULTADOS

Para este estudio, no se cuentan con las respuestas conductuales de los participantes, es decir, no se puede determinar si contestaban de manera correcta o incorrecta durante los bloques de actividad. Por esta razón, no es posible analizar si el desempeño de la tarea tuvo cambios o si los patrones de actividad o conectividad en respuesta a la tarea se asocian a cómo esta era contestada por los sujetos. Las descripciones de regiones cerebrales que se hacen en esta sección son con base en los atlas incluidos en la paquetería de FSL, “Cerebellar Atlas in MNI152 space after normalization with FLIRT” para lo referente al cerebelo, el atlas “Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas” para las estructuras corticales y “Harvard-Oxford Subortical Structural Atlas” para las subcorticales, con ciertas modificaciones.

7.1 ACTIVIDAD EN RESPUESTA A LA TAREA

A continuación, se muestran los mapas de activación en respuesta a la tarea promedio entre todos los sujetos para cada una de las sesiones.

Sesión 1

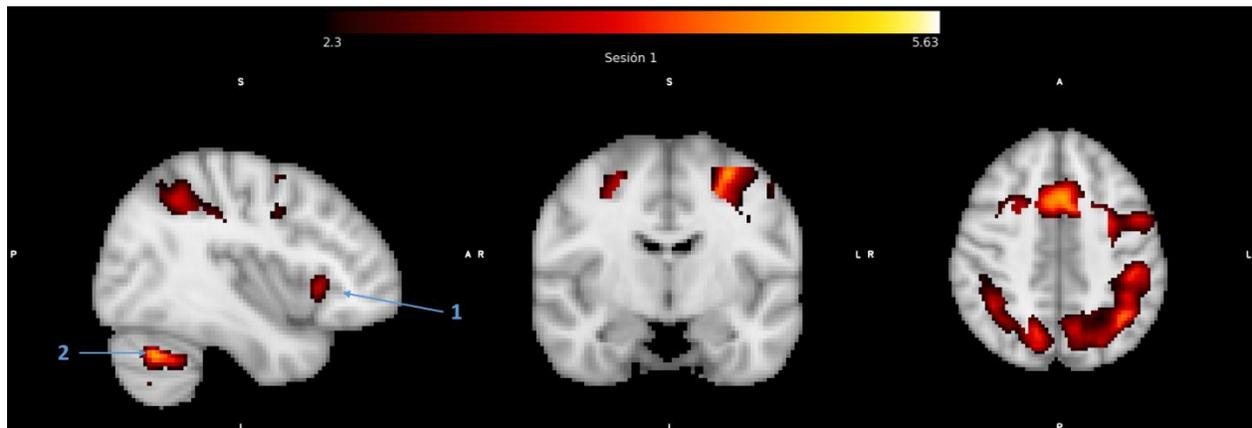


Figura 3: actividad en respuesta a la tarea en la sesión 1

En la tabla 1 se indica la coordenada en milímetros del punto de máxima activación, con su valor p , el valor máximo de z y su ubicación anatómica.

Índice	Voxeles	p	Z-MAX	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica	
2	20628	$2.88(10)^{-28}$	5.63	26	-60	-34	Derecho	Cerebelo	Derecho VI
1	851	0.0111	4.44	32	28	-4	Derecho	Lóbulo frontal	Corteza orbitofrontal

Tabla 1: clústers de la sesión 1

El centro de masa del clúster número dos se encuentra en la división posterior de la corteza cingulada del lado izquierdo. Este clúster de gran extensión abarca regiones occipitales, como la división superior de la corteza lateral occipital (sLOC por sus siglas en inglés: superior lateral occipital cortex) y el precúneo, regiones parietales como el lóbulo parietal superior (SPL por sus siglas en inglés: superior parietal lobe) y regiones frontales como el giro frontal medial (MFG por sus siglas en inglés: medial frontal gyrus), el giro precentral y el polo frontal (FP por sus siglas en inglés: frontal pole). También abarca zonas del cerebelo, particularmente en la región derecho IV y Crus derecho I. El centro de masa del otro clúster se encuentra en la corteza orbitofrontal derecha. Este abarca regiones frontales, como la corteza orbitofrontal, corteza insular y corteza frontal opercular.

Sesión 2

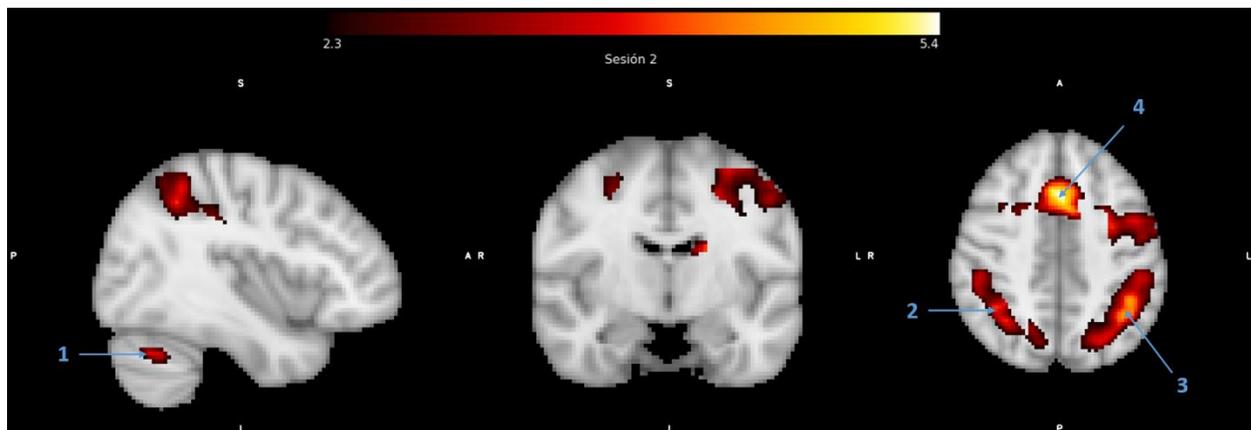


Figura 4: actividad en respuesta a la tarea en la sesión 2

En la tabla 2 se indica la coordenada en milímetros del punto de máxima activación, con su valor p , el valor máximo de z y su ubicación anatómica.

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
4	6578	$9.02(10)^{-13}$	5.4	0	18	44	Interhemisférico	Lóbulo frontal Giro paracingulado
3	3112	$1.79(10)^{-7}$	4.75	-36	-54	42	Izquierdo	Lóbulo parietal Giro angular
2	1732	$8.85(10)^{-5}$	4.02	32	-46	40	Derecho	Lóbulo parietal Lóbulo parietal superior
1	1596	0.000175	4.99	26	-60	-32	Derecho	Cerebelo Derecho VI

Tabla 2: clústers de la sesión 2

El clúster número cuatro abarca regiones frontales, como el giro superior (SFG por sus siglas en inglés: superior frontal gyrus), MFG y giro frontal inferior (IFG por sus siglas en inglés: inferior frontal gyrus) así como la parte de la corteza cingulada anterior (ACC). El tercer clúster tiene su centro de masa en el giro angular izquierdo; este abarca principalmente regiones occipitales incluyendo el giro angular, el SPL, las divisiones anterior y posterior del giro supramarginal y parte del giro postcentral. También incluye áreas occipitales como la sLOC. El clúster número dos incluye básicamente las mismas regiones que el anterior, solo que del lado derecho. El clúster número uno es muy pequeño y se encuentra principalmente en regiones occipitales y el cerebelo principalmente Crus I y derecho IV.

Sesión 3

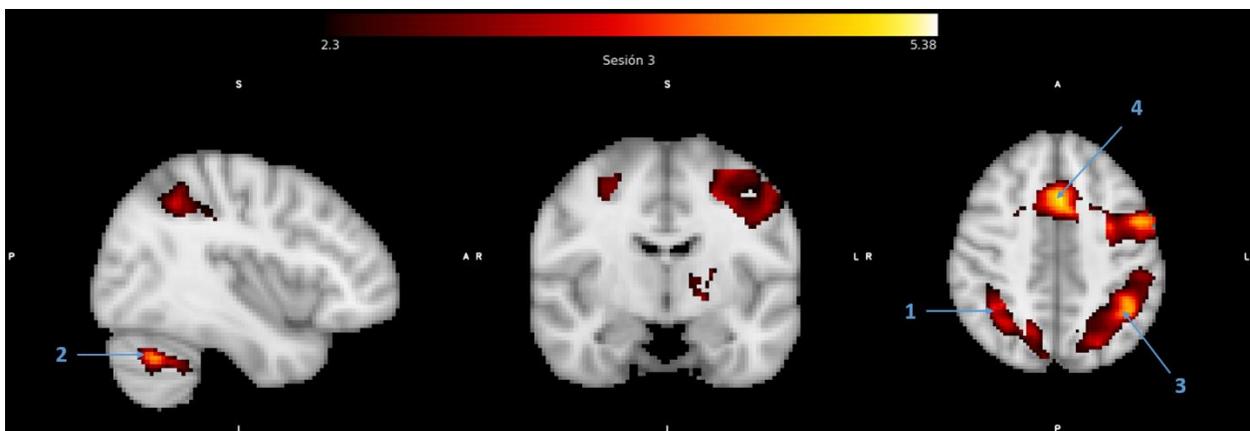


Figura 5: actividad en respuesta a la tarea en la sesión 3

En la tabla 3 se indica la coordenada en milímetros del punto de máxima activación, con su valor p , el valor máximo de z y su ubicación anatómica.

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica	
4	8646	$1.75(10)^{-15}$	5.16	-2	16	42	Izquierdo	Lóbulo frontal	Giro paracingulado
3	3057	$2.38(10)^{-7}$	4.77	-42	-48	42	Izquierdo	Lóbulo parietal	División posterior del giro supramarginal
2	2165	$1.13(10)^{-5}$	5.38	28	-58	-36	Derecho	Cerebelo	Derecho VI
1	1268	0.000983	4.29	32	-46	38	Derecho	Lóbulo parietal	Lóbulo parietal superior

Tabla 3: clústers de la sesión 3

El cuarto clúster tiene su centro de masa en el MFG izquierdo; se extiende por regiones frontales, como el giro precentral, IFG, MFG y SFG, así como la ACC. El clúster número tres tiene su centro de masa en el SPL izquierdo. Incluye regiones parietales como las divisiones anterior y posterior del giro supramarginal, el giro angular y el SPL, así como partes del lóbulo occipital, principalmente de la sLOC. El segundo clúster se encuentra en el cerebelo, principalmente Crus I y derecho IV. El clúster número uno tiene su centro de masa en la corteza lateral occipital derecha; abarca dicha área y otras zonas occipitales como el precúneo, así como regiones parietales incluyendo el SPL y el giro angular.

Al hacer contrastes para comparar entre sesiones, únicamente se encontró una diferencia significativa al comparar la primera sesión contra la segunda; a continuación, se muestra el mapa de activación de este contraste.

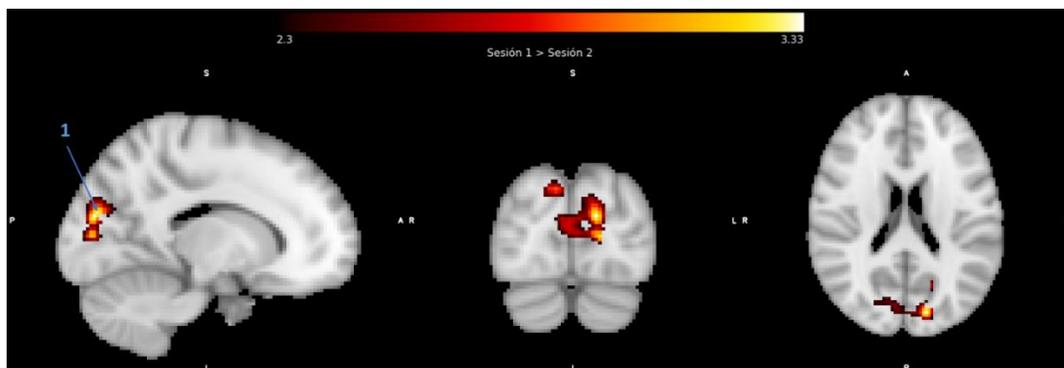


Figura 6: contraste sesión 1 > sesión 2

En la tabla 4 se indica la coordenada en milímetros del punto de máxima activación, con su valor p , el valor máximo de z y su ubicación anatómica.

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica		
1	1140	0.002	3.33	-14	-84	20	Izquierdo	Lóbulo occipital	Corteza occipital, superior	lateral división

Tabla 4: clúster del contraste sesión 1 > sesión 2

Este clúster abarca principalmente regiones occipitales, incluyendo la corteza cúnea, la corteza intracalcarina y el giro lingual.

Considerando el tamaño de la activación como la cantidad de voxeles que correlacionan con el modelo con cierta probabilidad dada por el valor z , considerando un corte en $z=2.3$, en la primera sesión se activaron 21,479 voxeles, en la segunda 13,018, que representa un 60.6% de los activados durante la primera y en la tercera 15,136 que representa un aumento del 16.26% en comparación a la segunda sesión, aunque es el 70.46% respecto a la primera.

Realizando un análisis de varianza tomando el número de voxeles que se activó en cada una de las corridas, es decir, por cada uno de los 12 sujetos en las tres sesiones y agrupando estos valores por sesión, no se encontraron diferencias significativas ($F_{(2, 33)} = 0.31$, $p = 0.73$). Esto se puede visualizar en la figura 7, la cual permite ver que, a pesar de no haber una disminución significativa, parece haber una reducción en la varianza, particularmente entre la primera y la segunda sesión.

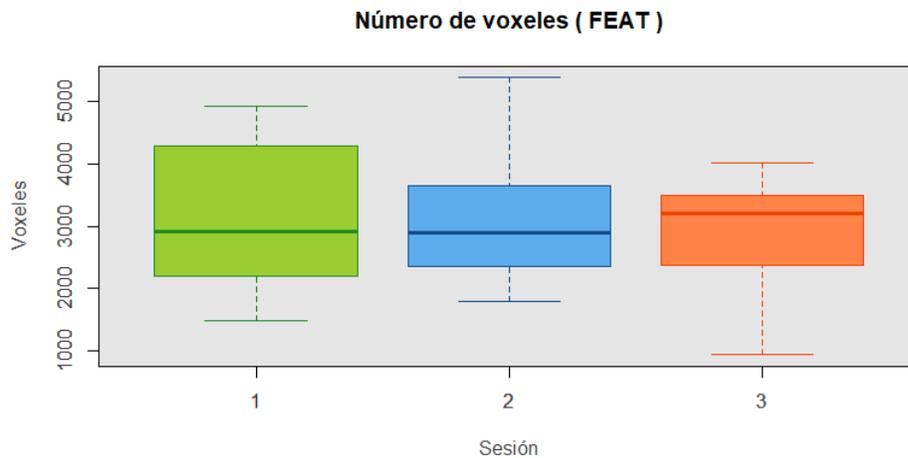


Figura 7: ANOVA del número de voxels

Otra manera de buscar si hubo cambios estadísticamente significativos entre sesiones, fue comparando el cambio promedio de la activación, es decir, el porcentaje de cambio de señal promedio en las regiones que se activaron al ejecutar la tarea, nuevamente entre todas las corridas, agrupando por sesión. Para esto se buscó el cambio en todas las regiones que mostraron actividad en respuesta a la tarea. Realizando un análisis de varianza, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las sesiones ($F_{(2, 33)} = 1.45, p = 0.24$). Esto se puede visualizar en la figura 8, donde también se puede apreciar una ligera disminución en la varianza.

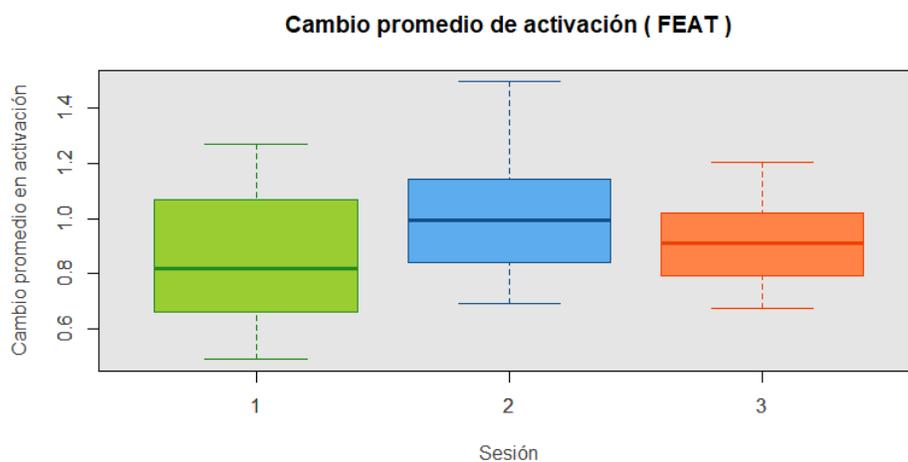


Figura 8: ANOVA del cambio promedio de activación

7.1.1 Promedio

Se presenta el mapa de activación promedio de todos los sujetos en todas las sesiones al realizar la tarea.

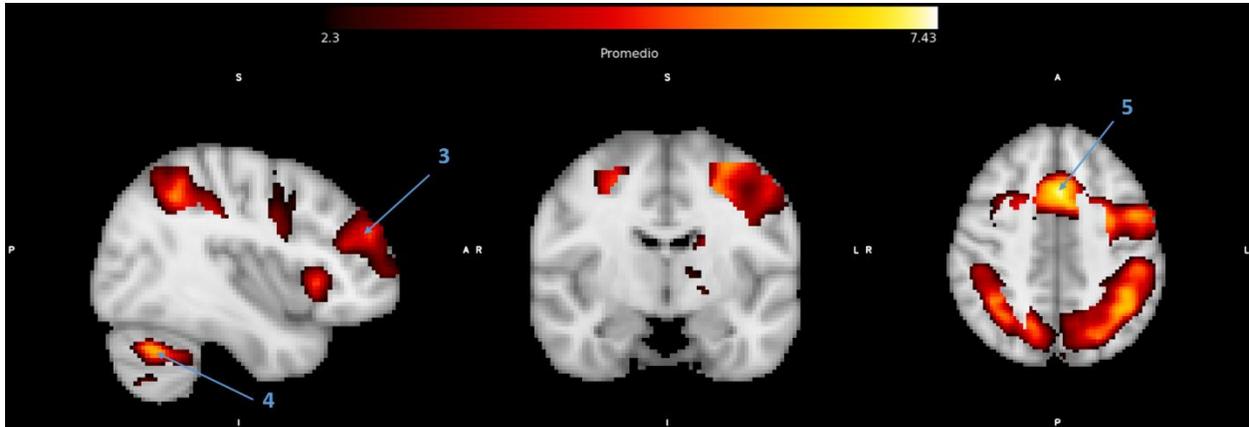


Figura 9: promedio de la actividad en respuesta a la tarea en todas las sesiones

En la tabla 5 se indica la coordenada en milímetros del punto de máxima activación, con su valor p , el valor máximo de z y su ubicación anatómica.

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica	
5	22452	$9.07(10)^{-30}$	7.28	-2	16	44	Izquierdo	Lóbulo frontal	Giro paracingulado
4	5178	$1.05(10)^{-10}$	7.43	26	-60	-32	Derecho	Cerebelo	Derecho VI
3	1278	0.000984	5.19	38	46	24	Derecho	Lóbulo frontal	Polo frontal
2	1243	0.00119	6.32	34	28	-4	Derecho	Lóbulo frontal	Corteza orbitofrontal
1	890	0.00912	4.62	10	-78	8	Derecho	Lóbulo occipital	Corteza intracalcarina

Tabla 5: clústers del promedio de la actividad en respuesta a la tarea en todas las corridas

El clúster número cinco es muy extenso, por lo que abarca muchas regiones tanto occipitales, como la sLOC y el precúneo, parietales, como las divisiones anterior y posterior del giro supramarginal, el SPL y el giro postcentral y frontales, como el FP y el MFG, así como ACC. El cuarto clúster se encuentra en el cerebelo, donde ocupa principalmente Crus I y derecho VI. El clúster número tres se encuentra principalmente en el FP, región donde está su centro de masa del lado derecho. El segundo clúster tiene

su centro de masa en la corteza insular derecha; abarca parte de esta región, de la corteza orbitofrontal y la corteza frontal opercular. Finalmente, el clúster uno, de menor amplitud, se encuentra en el lóbulo occipital, donde abarca principalmente la corteza intracalcarina, donde del lado derecho se encuentra su centro de masa, el giro lingual y la corteza supracalcarina.

7.2 INTERACCIONES PSICOFISIOLÓGICAS

Segmentando el mapa de activación promedio de la tercera sesión con un punto de corte $z=3.7$, se obtuvieron veintidós clústers, de los cuales se eligieron los doce más grandes y relevantes. A continuación, se presenta la tabla 6, donde se indica la coordenada en milímetros del punto de máxima activación, con su valor máximo de z y su ubicación anatómica.

ROI	Voxeles	z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica	
1	629	5.16	2	16	42	Inter-hemisférico	Lóbulo frontal	Giro paracingulado
2	341	4.77	-42	-48	42	Izquierdo	Lóbulo parietal	Giro supramarginal
3	271	5.38	28	-58	-36	Derecho	Cerebelo	Derecho VI (crus I)
4	244	4.93	-50	2	46	Izquierdo	Lóbulo frontal	Giro precentral
5	137	4.43	-28	24	-2	Izquierdo	Ínsula	Corteza insular
6	69	4.29	-30	0	46	Izquierdo	Lóbulo frontal	Giro frontal medial
7	61	4.29	-24	16	4	Izquierdo	-	Putamen
8	52	4.13	-20	-72	30	Izquierdo	Lóbulo occipital	Corteza cuneal
9	48	4.17	-46	8	4	Izquierdo	Lóbulo frontal	Corteza opercular central
10	38	4.06	-42	12	24	Izquierdo	Lóbulo frontal	Giro frontal inferior, pars opercularis
11	35	4.41	12	32	24	Derecho	Lóbulo frontal	Giro cingulado
12	21	4.29	32	-46	38	Derecho	Lóbulo parietal	Lóbulo parietal superior

Tabla 6: clustes para PPI

Estos clústers completos se segmentaron de manera individual para generar las máscaras por clúster para llevar al espacio del sujeto. Tras sacar el curso temporal de la

región, se realizó el análisis de PPI. Al hacer los promedios por sesión y los contrastes entre las mismas, hubo mucha variabilidad entre los mapas de conectividad encontrados para cada región. A continuación, se muestra la tabla 7, donde se señala, para el análisis corregido, en qué contrastes se encontró conectividad promedio y en cuáles no.

Contraste	ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4	ROI 5	ROI 6	ROI 7	ROI 8	ROI 9	ROI 10	ROI 11	ROI 12
ses-01	Si	Si	Si	-	Si	Si	Si	Si	-	-	-	-
ses-02	-	Si	Si	Si	-	-	-	Si	-	-	Si	Si
ses-03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ses-02 > ses-01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ses-03 > ses-02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Si	-
ses-03 > ses-01	-	-	-	-	Si	-	-	-	-	-	-	-
ses-01 > ses-02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ses-01 > ses-03	-	Si	Si	-	-	-	-	Si	Si	-	-	Si
ses-02 > ses-03	-	Si	Si	-	-	-	-	-	-	-	Si	Si

Tabla 7: contrastes encontrados para cada ROI

Con esto se puede ver que no hay un patrón de conectividad definido; en la primera sesión fue donde se encontró conectividad en promedio para más regiones, seguido de la segunda sesión. En la tercera sesión, a pesar de que en las corridas individuales se encontrara algo de conectividad, en promedio esta no se conservó. Respecto a los contrastes entre sesiones, según las comparaciones que mostraron ser estadísticamente significativas, se puede ver que en sí hay una tendencia a la disminución de conectividad a lo largo de las sesiones, pero debido a que esto se vio para menos de la mitad de las ROIs, no se puede aseverar que esto suceda en todos los casos. Por otro lado, hay dos casos en que la tendencia es opuesta, es decir, se encuentra mayor conectividad en la tercera sesión que en las anteriores.

En el apéndice B se presenta de manera detallada con qué regiones mostró conectividad cada una de las ROI en las diferentes sesiones o bien en cuáles hubo diferencias estadísticamente significativas, así como a cuáles hubo conectividad en el promedio de

todas las corridas. En general se encontró conectividad entre las regiones de interés y regiones frontales (eg. polo frontal, cortezas laterales prefrontales, cortezas orbitofrontales), parietales (eg. Giro angular, lóbulo parietal superior, giro supramarginal), corteza cingulada anterior, ganglios basales (principalmente el putamen) y la corteza occipital lateral superior. También se realizó el promedio de todos los sujetos en todas las corridas para cada ROI; para diez de ellas se encontró conectividad; generalmente las regiones con que se encontraba conectividad al hacer el promedio de todas las sesiones no solían ser las mismas que se encontraban en alguna sesión en particular.

Por otra parte, se realizó un análisis de varianza tomando el número de voxeles con que cada ROI tuvo conectividad en cada una de las corridas, es decir, por cada uno de los 12 sujetos en las tres sesiones. De igual manera, se hizo un análisis similar, pero considerando la intensidad de la sincronía entre regiones, representado por el valor z de las regiones donde se encontró conectividad. Finalmente, se realizó otro análisis de varianza para ver el cambio promedio de activación dentro de cada una de las ROI. Los valores F y p de estos análisis se presentan en la tabla 8.

ROI	ANOVA del número de voxeles		ANOVA de la intensidad de sincronía		ANOVA del cambio de activación promedio	
	F	p	F	p	F	p
1	$F_{(2, 33)} = 1.32$	$p = 0.27$	$F_{(2, 33)} = 0.40$	$p = 0.67$	$F_{(2, 33)} = 0.08$	$p = 0.91$
2	$F_{(2, 33)} = 1.72$	$p = 0.19$	$F_{(2, 33)} = 0.55$	$p = 0.57$	$F_{(2, 33)} = 0.17$	$p = 0.84$
3	$F_{(2, 33)} = 0.56$	$p = 0.57$	$F_{(2, 33)} = 0.09$	$p = 0.91$	$F_{(2, 33)} = 0.87$	$p = 0.42$
4	$F_{(2, 33)} = 2.49$	$p = 0.09$	$F_{(2, 33)} = 1.59$	$p = 0.21$	$F_{(2, 33)} = 1.47$	$p = 0.24$
5	$F_{(2, 33)} = 0.89$	$p = 0.41$	$F_{(2, 33)} = 0.07$	$p = 0.92$	$F_{(2, 33)} = 0.19$	$p = 0.82$
6	$F_{(2, 33)} = 0.52$	$p = 0.59$	$F_{(2, 33)} = 0.57$	$p = 0.56$	$F_{(2, 33)} = 0.03$	$p = 0.96$
7	$F_{(2, 33)} = 0.87$	$p = 0.42$	$F_{(2, 33)} = 0.05$	$p = 0.94$	$F_{(2, 33)} = 0.59$	$p = 0.55$
8	$F_{(2, 33)} = 1.19$	$p = 0.31$	$F_{(2, 33)} = 0.27$	$p = 0.76$	$F_{(2, 33)} = 0.14$	$p = 0.86$
9	$F_{(2, 33)} = 0.80$	$p = 0.45$	$F_{(2, 33)} = 0.21$	$p = 0.80$	$F_{(2, 33)} = 1.30$	$p = 0.28$
10	$F_{(2, 33)} = 0.77$	$p = 0.46$	$F_{(2, 33)} = 0.22$	$p = 0.80$	$F_{(2, 33)} = 0.76$	$p = 0.47$
11	$F_{(2, 33)} = 1.08$	$p = 0.35$	$F_{(2, 33)} = 0.12$	$p = 0.88$	$F_{(2, 33)} = 0.74$	$p = 0.48$
12	$F_{(2, 33)} = 1.72$	$p = 0.19$	$F_{(2, 33)} = 0.12$	$p = 0.88$	$F_{(2, 33)} = 0.38$	$p = 0.68$

Tabla 8: valores F y p de análisis ANOVA para comparar número de voxeles, intensidad de sincronía y cambio promedio de activación dentro de las ROIs

Ninguno de estos análisis mostró diferencias estadísticamente significativas entre sesiones para ninguna de las ROIs.

7.2.1 Conectividad intra-red y extra-red

Este análisis mostró que, al igual que en lo que se vio al hacer el análisis de PPI en todo el cerebro, los contrastes entre sesiones no fueron consistentes entre las distintas ROIs, es decir que tampoco se puede hablar de incrementos o decrementos de conectividad claros entre sesiones específicamente dentro de la red que se activa durante la tarea o fuera de ella. Al igual que en el caso anterior, las regiones con las que se encontraba conectividad al hacer el promedio de todas las sesiones no solían ser las mismas que se encontraban en alguna sesión en particular. En la mayoría de los casos, las regiones encontradas coincidían con las que había conectividad al hacer la búsqueda en todo el cerebro, restringiéndose en cada caso a las de las zonas pertenecientes o no a la red; al visualizar los dos mapas independientes de manera conjunta, estos eran muy similares a los correspondientes a esa sesión, contraste o promedio para esa ROI.

Lo más notorio es que se encontró mayor conectividad hacia fuera de la red que hacia dentro de ella; esta se dio principalmente hacia el polo frontal, los ganglios basales y en menor medida al tálamo, entre otras. De las 10 ROIs donde se encontró conectividad en promedio al hacer el análisis en el cerebro completo, en todas ellas también se encontró conectividad fuera de la red, mientras que únicamente en cinco de ellas hubo conectividad dentro de la red; particularmente, la ROI 3 mostró conectividad en promedio principalmente con el polo frontal, la corteza orbitofrontal y el estriado durante el análisis extra-red, lo que no había sucedido en el cerebro completo.

8 DISCUSIÓN

Partiendo de resultados previos (Avendaño-Estrada, 2012), se había hipotetizado que al realizar la tarea *n-back* en tres sesiones a lo largo de un mes, habría cambios en la actividad cerebral conforme fueran transcurriendo las sesiones de prueba. Con los resultados obtenidos, se puede ver que la repetición sin entrenamiento de la tarea no genera cambios significativos ni consistentes en la amplitud de la activación ni en la conectividad funcional entre regiones a la hora de realizar la tarea. Esto apunta a la idea de que en este tipo de tareas o bien, más allá de la tarea, en los procesos ejecutivos que involucran actualización constante de la información almacenada y alguna ejecución, no se da un proceso que afecte qué áreas cerebrales son reclutadas o cómo interactúan entre ellas para llevar a cabo el proceso sin una práctica específica.

Los resultados relacionados a las áreas que participan en la tarea *n-back*, son en su mayoría congruentes con las áreas identificadas en un metaanálisis por coordenadas realizado por Rottschy y colaboradores (2012), donde utilizaron datos de 189 diferentes experimentos para identificar las regiones que participan en la ejecución de tareas de memoria de trabajo. Ellos encontraron una activación bilateral de la red frontoparietal. Las áreas específicas que encontraron fueron la ínsula anterior, el giro frontal inferior, la corteza prefrontal lateral, la corteza frontal medial posterior, el giro frontal superior posterior, el surco intraparietal, el lóbulo parietal superior, la región posterior del lóbulo parietal superior, parte del tálamo, ganglios basales (núcleo caudado, putamen y globo pálido) y en el cerebelo el lóbulo VI y Crus I, mismas que encontramos en este análisis. De manera específica, indicaron que, en comparación con otros paradigmas de memoria de trabajo, al realizar la prueba *n-back* había una probabilidad mayor de activación bilateral del surco intraparietal, la ínsula anterior, el giro frontal superior posterior, las áreas 44/45 de Brodmann (correspondientes al área de Broca en el giro frontal inferior) y la corteza prefrontal lateral, que coinciden con las regiones activas durante la realización de la tarea *n-back* que realizaron los sujetos para este proyecto. También señalan la existencia de una red especializada de memoria de trabajo, la cual incluye la corteza lateral prefrontal (LPFC por sus siglas en inglés: *lateral prefrontal cortex*) de manera bilateral, la región de Broca, la ínsula anterior, la parte posterior del giro supramarginal,

la corteza paracingulada, la región pre-motora suplementaria, el surco intraparietal y el lóbulo parietal superior, que coincide con la red encontrada en este proyecto, lo que permite suponer que los participantes si estaban llevando a cabo procesos de memoria de trabajo. Otra conclusión de su análisis es que en aquellos estudios que buscaban únicamente la actividad en respuesta a la tarea y no cómo esta se modulaba según la carga cognitiva, había predominancia izquierda, al igual que en los resultados de actividad encontrados en este caso.

Las únicas diferencias estadísticamente significativas que se encontraron entre las distintas sesiones respecto a la actividad en respuesta a la tarea fue una mayor actividad en la primera sesión en comparación con la segunda en regiones occipitales relacionadas al procesamiento visual. Según lo revisado en la literatura, hasta el momento no se ha reportado que estas regiones tengan una participación especial en la ejecución de procesos cognitivos, sino que están más asociadas al procesamiento de estímulos visuales. Por lo tanto, es posible que este resultado no represente algo significativo a nivel cognitivo relacionado a la tarea que se estaba ejecutando y al proceso que se estaba llevando a cabo.

En relación a las áreas que mostraron actividad en respuesta a la tarea o conectividad con otras regiones, se ha visto que los ganglios basales juegan un papel importante en cuestiones de memoria de trabajo, particularmente cuando se trata de una actualización de la información. Esto tiene su base en que la dopamina es relevante para este tipo de procesos cognitivos. Un estudio donde se aisló el proceso de actualización de información en memoria de trabajo, encontró actividad en una red funcional integrada por la sustancia nigra/área tegmental ventral, el núcleo caudado y la DLPFC, acompañada de actividad en regiones occipito-temporales, cerebelares, regiones del cíngulo y cortezas parietales. Se considera que las primeras tres estructuras formaban una red ya que mostraban patrones de coactividad y covariaciones significativas; esta se activaba de manera selectiva cuando la tarea de memoria de trabajo que realizaban los participantes de la investigación requería un proceso de actualización de la información; cuando el proceso implicaba que la información almacenada se mantuviera o sobrescribiera, este circuito no participaba (Murty et al., 2011). La tarea n-back requiere

de la actualización constante de información, por lo que se explica que estas regiones de los ganglios basales estuvieran funcionalmente conectadas con otras regiones asociadas a la tarea durante la ejecución de esta.

En general la corteza prefrontal (PFC por sus siglas en inglés: *prefrontal cortex*) tiene una fuerte relación con los procesos cognitivos y como tal, participa en la CEN. Suele caracterizarse que la PFC abarca desde donde terminan las cortezas premotoras (en su parte anterior) hasta el FP. Esta mostró actividad durante la tarea y en repetidas ocasiones se encontró conectividad de otras regiones (como áreas parietales, el cerebelo y la ínsula) hacia esta o incluso entre diferentes partes de la PFC. Esto da lugar a que pueda ejercer control cognitivo sobre la conducta. El polo frontal, también llamado corteza prefrontal rostral, es la región más anterior del cerebro, abarcando gran parte de la corteza prefrontal y distintos estudios han mostrado que es la región lateral del PF la que se relaciona con procesos cognitivos (Bludau et al., 2014; Gilbert et al., 2010; Liu et al., 2013; Orr et al., 2015; Ray et al., 2015) y es justamente la que aparece de manera consistente en este estudio.

Entre otras regiones que mostraron ser relevantes para la ejecución de esta tarea están las áreas parietales, asociadas al almacenamiento de la información o el mantenimiento de la atención y la división superior de la corteza occipital lateral. De manera general se asocia a la LOC con el procesamiento visual y más en particular se relaciona con el procesamiento de objetos. El trabajo conjunto de estas cortezas permite el filtrado de estímulos irrelevantes (Grill-Spector et al., 2001; Matsuyoshi et al., 2012). La ínsula por su parte se ha asociado frecuentemente con la red de saliencia, mostrando conectividad con el IFG, el ACC y la corteza temporoparietal, principalmente el giro supramarginal (Cauda et al., 2011). Resalta que en este caso su conectividad fue más pronunciada regiones frontales, incluyendo la ACC, lo que podría implicar que la selección de los estímulos salientes se relacionara con la ejecución de la tarea que de cierta manera es lo que se requiere realizar una tarea n-back, es decir, seleccionar los estímulos son relevantes, es decir, corresponden a los presentados de manera previa y cuáles no.

En comparación con el estudio de Hempel (2004), los resultados de este proyecto no mostraron el patrón de “U” invertida en la amplitud de la activación, contrario a lo que

ellos propusieron. Esto señala que los efectos que ellos encontraron si se debieron fundamentalmente a la práctica y muestra que la familiaridad con la tarea no genera ese tipo de dinámica. En relación con los patrones de conectividad, a pesar de que en la mayoría de los casos se encontró una disminución a lo largo de las sesiones, también se encontraron aumentos. La disminución en la conectividad se da independientemente de las funciones de la región de interés o por decirlo de otra manera, de la red a la que pertenezcan. Con esto, los resultados obtenidos tanto de actividad como en conectividad en respuesta a la tarea no permiten hablar en sí de un incremento o disminución debido a la práctica, así como tampoco de una reorganización funcional, una redistribución dada por un proceso de andamiaje o cambios en las interacciones entre redes como proponen algunos autores. Esto podría indicar que, aunque la práctica de tareas cognitivas pueda inducir cambios en la actividad o conectividad cerebral, la mera repetición de estas no genera cambios significativos.

Al revisar los análisis no corregidos (análisis de segundo nivel con el modelo de efectos fijos), 11 de las 12 ROIs muestran cambios de conectividad entre sesiones; al utilizar el método de correcciones múltiples (el análisis de segundo nivel con el modelo de efectos mixtos), esto sobrevive únicamente en el caso de 7 ROIs. En la mayoría de los casos, estos cambios representan una disminución en la conectividad que en algunos casos se manifiesta entre la primera y la tercera sesión y en otros entre la segunda y la tercera o bien en ambos, sin embargo, a pesar de ser reducidas, también hay ocasiones en que parece haber un aumento de conectividad. El fenómeno de incremento en conectividad se da desde la ínsula hacia la cuña y la división superior de la corteza occipital lateral y desde la ACC hacia el FP. Esto

Algo a resaltar es que las regiones donde o con que se encuentra conectividad que, en su gran mayoría, pertenecen a alguna de las redes frontoparietales la ECN o a la DAN, son las mismas regiones que participan en la ejecución de la tarea, es decir, las mismas que se encuentran en los análisis de actividad. Esto es interesante pues implica que, en mayor o menor medida, la activación de estas áreas no es independiente, sino que se coactivan para realizar la tarea en conjunto. Por otra parte, el hecho de que haya una coactivación funcional de regiones neurales entre las que se han descrito correlaciones

anatómicas o que pertenecen a vías de transmisión específicas, muestra que si existe cierto nivel de interacción entre lo anatómico y lo funcional. Con esto, hay que considerar que a pesar de que la estructura y la función están relacionadas, no necesariamente hay una correspondencia uno a uno entre ellas (Ray et al., 2015)

En relación con la técnica utilizada (PPI), se puede decir que los resultados del metaanálisis realizado por Smith y colaboradores (2016) son robustos y muestran que en sí la técnica funciona para encontrar conectividad entre regiones dentro de un contexto psicológico determinado. A pesar de esto, algo que resalta es el tamaño de las muestras en los diferentes experimentos. La n promedio de los 259 artículos revisados fue de entre 21 y 22 participantes ($x = 21.65$). La gran mayoría de estos estudios utilizó datos de entre 11 y 18 sujetos, siendo 12 o 16 personas los tamaños de muestra más comunes (22 artículos cada una). Resalta que hubo 20 artículos con 10 o menos participantes (incluso con 3); en el otro extremo, el artículo que reportó resultados de más participantes lo hizo con 116, pero este fue un caso aislado. En esta investigación, llama la atención la diferencia cuando se comparan los resultados por sesión, donde se promedia la conectividad de 12 corridas en comparación a cuando se hace el promedio de las 36 corridas pues no suelen encontrarse las mismas regiones. Esto podría implicar que en este tipo de análisis se requieren muestras más grandes para que los resultados sean robustos. Por otra parte, también puede ser conveniente restringir las regiones de búsqueda

9 CONCLUSIÓN

Las regiones cerebrales que mostraron un incremento en su actividad en respuesta a la tarea fueron consistentes con las reportadas anteriormente en la literatura que suelen considerarse nodos de las redes frontoparietales, es decir, de la red central ejecutiva y la red de atención dorsal. Al contrastar la actividad entre las distintas sesiones, el único contraste que fue estadísticamente significativo fue entre la primera y la segunda sesión, encontrando mayor actividad en pequeñas áreas del lóbulo occipital. En sí no se puede hablar de que haya habido una disminución significativa en la amplitud de la activación y tampoco en el cambio de amplitud promedio en la actividad. Con esto, se puede decir que, para esta tarea en particular, con esa carga y sin práctica constante, la ejecución de esta de manera repetida no genera cambios detectables en la actividad cerebral.

Al hacer el análisis de conectividad por interacciones psicofisiológicas, se encontró que, en algunas ocasiones, las regiones funcionalmente conectadas pertenecían a la red activa durante la realización de la tarea, sin embargo, en la mayoría de los casos, la conectividad se daba con regiones externas a esta. Al comparar la conectividad en las distintas sesiones, en aquellos casos donde hubo contrastes estadísticamente significativos, la mayoría mostraban una menor conectividad conforme fueron pasando las sesiones, aunque también se dio el caso opuesto. Con esto, no se puede determinar que los cambios de conectividad sean consistentes ni se puede hablar de una tendencia clara. La falta de consistencia sugiere que, por lo menos para pruebas de este tipo, con este tamaño de muestra, el análisis de PPI no da información robusta. Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la intensidad de la conectividad.

Cabe recalcar que este fue un estudio descriptivo con la principal limitación de que, al no tener resultados conductuales respecto a las respuestas de los sujetos, no fue posible correlacionar los resultados de imagen con el desempeño y no se pudo analizar si los cambios de actividad o conectividad estaban asociados con este. Este estudio, permitió ver que contrario a la práctica, la familiaridad con la tarea *n-back* no genera cambios significativos en la actividad cerebral asociada a la misma ni en la conectividad funcional entre regiones, analizada por medio de interacciones psicofisiológicas.

10 LITERATURA CITADA

Avendaño-Estrada, A. (2012). Reproducibilidad de paradigmas de lenguaje y memoria por resonancia magnética funcional. Universidad Nacional Autónoma de México.

Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 829–839.

Baddeley, A. (2007). *Working Memory, Thought, and Action* (Oxford University Press).

Bélanger, M., Allaman, I., and Magistretti, P.J. (2011). Brain energy metabolism: Focus on Astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab.* 14, 724–738.

Bludau, S., Eickhoff, S.B., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Schleicher, A., Zilles, K., and Amunts, K. (2014). Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *Neuroimage* 93, 260–275.

Bressler, S.L., and Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn. Sci.* 14, 277–290.

Brown, M.A., and Semelka, R.C. (2011). *MRI basic principles and applications* (John Wiley & Sons).

Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., and Vercelli, A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage* 55, 8–23.

Faro, S.H., and Mohamed, F.B. (2006). Functional MRI. In *Functional MRI: Basic Principles and Clinical Applications*, S.H. Faro, and F.B. Mohamed, eds. (New York, NY: Springer New York), p.

Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., and Raichle, M.E. (2005). From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 9673–9678.

Friston, K.J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect.* 1, 13–36.

Friston, K., Buechel, C., Fink, G., Morris, J., Rolls, E., and Dolan, R. (1997).

Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging. *Neuroimage* 6, 218–229.

Garavan, H., Kelley, D.A.N., Rosen, A., Rao, S.M., and Words, K.E.Y. (2000). Practice-Related Functional Activation Changes in a Working Memory Task. *Microsc. Res. Tech.* 51, 54–63.

Gilbert, S.J., Gonen-Yaacovi, G., Benoit, R.G., Volle, E., and Burgess, P.W. (2010). Distinct functional connectivity associated with lateral versus medial rostral prefrontal cortex: A meta-analysis. *Neuroimage* 53, 1359–1367.

Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., and Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Res.* 41, 1409–1422.

Hempel, A., Giesel, F.L., Garcia Caraballo, N.M., Amann, M., Meyer, H., Wüstenberg, T., Essig, M., and Schröder, J. (2004). Plasticity of Cortical Activation Related to Working Memory during Training. *Am. J. Psychiatry* 161, 745–747.

van den Heuvel, M.P., and Hulshoff Pol, H.E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20, 519–534.

Horan, W.P., Braff, D.L., Nuechterlein, K.H., Sugar, C.A., Cadenhead, K.S., Calkins, M.E., Dobbie, D.J., Freedman, R., Greenwood, T.A., Gur, R.E., et al. (2008). Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: Findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 103, 218–228.

Huettel, S.A., Song, A.W., and McCarthy, G. (2004). *Functional magnetic resonance imaging* (Sunderland, MA.: Sinauer Associates).

Iacoboni, M., Woods, R.P., and Mazziotta, J.C. (1996). Brain-behavior relationships: evidence from practice effects in spatial stimulus-response compatibility. *J. Neurophysiol.* 76, 321–331.

Jacola, L.M., Willard, V.W., Ashford, J.M., Ogg, R.J., and Scoggins, M.A. (2014). Clinical Utility of the N-back Task in Functional Neuroimaging Studies of Working Memory. *J. Exp.*

Psychol. 36, 875–886.

Jaeggi, S.M., Buschkuhl, M., Perrig, W.J., and Meier, B. (2010). The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. *Memory* 18, 394–412.

Jansma, J.M., Ramsey, N.F., Slagter, H.A., and Kahn, R.S. (2001). Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 730–743.

Jolles, D.D., Grol, M.J., Van Buchem, M.A., Rombouts, S.A.R.B., and Crone, E.A. (2010). Practice effects in the brain: Changes in cerebral activation after working memory practice depend on task demands. *Neuroimage* 52, 658–668.

Kelly, A.M.C., and Garavan, H. (2005). Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cereb. Cortex* 15, 1089–1102.

Kirchner, W.K. (1958). Age Differences in Short-Term Retention of Rapidly Changing Information. *J. Exp. Psychol.* 55.

Liu, H., Qin, W., Li, W., Fan, L., Wang, J., Jiang, T., and Yu, C. (2013). Connectivity-Based Parcellation of the Human Frontal Pole with Diffusion Tensor Imaging. *J. Neurosci.* 33, 6782–6790.

Logothetis, N.K., and Wandell, B.A. (2004). Interpreting the BOLD Signal. *Annu. Rev. Physiol.* 66, 735–769.

Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., and Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157.

Matsuyoshi, D., Ikeda, T., Sawamoto, N., Kakigi, R., Fukuyama, H., and Osaka, N. (2012). Differential roles for parietal and occipital cortices in visual working memory. *PLoS One* 7, 4–8.

McRobbie, D.W., Moore, E.A., Graves, M.J., and Prince, M.R. (2017). *MRI from picture to proton* (Cambridge university press).

Mišić, B., and Sporns, O. (2016). From regions to connections and networks: New bridges between brain and behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.* 40, 1–7.

Murty, V.P., Sambataro, F., Radulescu, E., Altamura, M., Iudicello, J., Zolnick, B.,

Weinberger, D.R., Goldberg, T.E., and Mattay, V.S. (2011). Selective updating of working memory content modulates meso-cortico-striatal activity. *Neuroimage* 57, 1264–1272.

O'Reilly, J.X., Woolrich, M.W., Behrens, T.E.J., Smith, S.M., and Johansen-Berg, H. (2012). Tools of the trade: Psychophysiological interactions and functional connectivity. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 7, 604–609.

Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., and Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 9868–9872.

Orr, J.M., Smolker, H.R., and Banich, M.T. (2015). Organization of the human frontal pole revealed by large-scale DTI-based connectivity: Implications for control of behavior. *PLoS One* 10, 1–23.

Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., and Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 25, 46–59.

Petersen, S.E., van Mier, H., Fiez, J.A., and Raichle, M.E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 853–860.

Petersson, K.M., Elfgrén, C., and Ingvar, M. (1999). Dynamic changes in the functional anatomy of the human brain during recall of abstract designs related to practice. *Neuropsychologia* 37, 567–587.

Poldrack, R.A. (2000). Imaging Brain Plasticity: Conceptual and Methodological Issues—A Theoretical Review. *Neuroimage* 12, 1–13.

Possin, K.L., Filoteo, V.J., Song, D.D., and Salmon, D.P. (2008). Spatial and Object Working Memory Deficits in Parkinson's Disease are Due to Impairment in Different Underlying Processes. *Neuropsychology* 22, 585–595.

Postle, B.R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience* 139, 23–38.

- Raichle, M.E. (2011). The restless brain. *Brain Connect.* 1, 3–12.
- Rasetti, R., Sambataro, F., Chen, Q., Callicott, J.H., Mattay, V.S., and Weinberger, D.R. (2011). Altered Cortical Network Dynamics. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 1207.
- Ray, K.L., Zald, D.H., Bludau, S., Riedel, M.C., Bzdok, D., Yanes, J., Falcone, K.E., Amunts, K., Fox, P.T., Eickhoff, S.B., et al. (2015). Co-activation based parcellation of the human frontal pole. *Neuroimage* 123, 200–211.
- Rodriguez-Jimenez, R., Avila, C., Garcia-Navarro, C., Bagney, A., Aragon, A.M. de, Ventura-Campos, N., Martinez-Gras, I., Forn, C., Ponce, G., Rubio, G., et al. (2009). Differential dorsolateral prefrontal cortex activation during a verbal n-back task according to sensory modality. *Behav. Brain Res.* 205, 299–302.
- Rose, E.J., and Ebmeier, K.P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *90*, 149–161.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A.R., Schulz, J.B., Fox, P.T., and Eickhoff, S.B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage* 60, 830–846.
- Schmidt, H., Jogia, J., Fast, K., Christodoulou, T., Haldane, M., Kumari, V., and Frangou, S. (2009). No gender differences in brain activation during the N-back task: An fMRI study in healthy individuals. *Hum. Brain Mapp.* 30, 3609–3615.
- Smith, D. V., Gseir, M., Speer, M.E., and Delgado, M.R. (2016). Toward a cumulative science of functional integration: A meta-analysis of psychophysiological interactions. *Hum. Brain Mapp.* 37, 2904–2917.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23, 208–219.
- Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E., Filippini, N., Watkins, K.E., Toro, R., Laird, A.R., et al. (2009). Correspondence of the brain 's functional architecture during activation and rest.

Thompson, T.W., Waskom, M.L., Garel, K.-L.A., Cardenas-Iniguez, C., Reynolds, G.O., Winter, R., Chang, P., Pollard, K., Lala, N., Alvarez, G.A., et al. (2013). Failure of Working Memory Training to Enhance Cognition or Intelligence. *PLoS One* 8, e63614.

Thompson, T.W., Waskom, M.L., and Gabrieli, J.D.E. (2016). Intensive Working Memory Training Produces Functional Changes in Large-scale Frontoparietal Networks. *J. Cogn. Neurosci.* 28, 575–588.

Woolrich, M.W., Ripley, B.D., Brady, M., and Smith, S.M. (2001). Temporal Autocorrelation in Univariate Linear Modeling of FMRI Data. *Neuroimage* 14, 1370–1386.

Woolrich, M.W., Behrens, T.E.J., Beckmann, C.F., Jenkinson, M., and Smith, S.M. (2004). Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage* 21, 1732–1747.

11 LISTA DE FIGURAS

Figura 1: paradigma 2-back utilizado.....	18
Figura 2: Generación de un regresor PPI.....	22
Figura 3: actividad en respuesta a la tarea en la sesión 1.....	24
Figura 4: actividad en respuesta a la tarea en la sesión 2.....	25
Figura 5: actividad en respuesta a la tarea en la sesión 3.....	26
Figura 6: contraste sesión 1 > sesión 2.....	27
Figura 7: ANOVA del número de voxeles.....	29
Figura 8: ANOVA del cambio promedio de activación.....	29
Figura 9: promedio de la actividad en respuesta a la tarea en todas las sesiones.....	30

12 LISTA DE TABLAS

Tabla 1: clústers de la sesión 1.....	25
Tabla 2: clústers de la sesión 2.....	26
Tabla 3: clústers de la sesión 3.....	27
Tabla 4: clúster del contraste sesión 1 > sesión 2.....	28
Tabla 5: clústers del promedio en todas las corridas.....	30
Tabla 6: clustes para PPI.....	31
Tabla 7: contrastes encontrados para cada ROI.....	32
Tabla 8: valores F y p de análisis ANOVA para comparar número de voxeles, intensidad de sincronía y cambio promedio de activación dentro de las ROIs.....	33

13 APÉNDICE A: RESONANCIA MAGNÉTICA Y EFECTO BOLD

La imagen por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés *Magnetic Resonance Imaging*) es una técnica utilizada en tanto en el ámbito médico como en la investigación que permite visualizar de manera no invasiva diferentes tejidos dentro del cuerpo. Su funcionamiento se basa en la interacción entre el núcleo de los átomos de algún elemento en particular y un campo magnético. El hidrógeno es el elemento que más se usa en los estudios de MRI, en gran medida porque es el elemento más abundante en el cuerpo humano (Brown and Semelka, 2011; Huettel et al., 2004; McRobbie et al., 2017).

De manera natural, los protones que componen los núcleos de los átomos se encuentran precesando (girando sobre un eje perpendicular a la orientación de la rotación). Aquellos átomos que tienen un peso atómico par y un número atómico par, tienen un spin igual a cero; los que no cumplen con esto, tienen un spin diferente a cero, lo que implica que tienen carga. En estos casos, la precesión de los protones provoca que cada protón tenga su propio campo magnético, el cuál si está inmerso en un campo magnético de mayor magnitud, se orientará de manera paralela o antiparalela a este; un poco más de la mitad de ellos se orientarán de manera paralela, pues esto requiere un menor nivel de energía y los demás de forma antiparalela (Brown and Semelka, 2011; Huettel et al., 2004; McRobbie et al., 2017).

Lo que sucede cuando se realiza un estudio por MRI es que se somete al cuerpo a un campo magnético (B_0) de gran magnitud (usualmente 1.5 o 3 tesla), de manera que los átomos de hidrógeno se alinean a este, la mayoría de manera paralela. La suma vectorial de la diferencia de los protones que se orientan paralela y antiparalelamente resulta en el vector de magnetización longitudinal (que queda en el eje z, también llamado eje longitudinal). Por su parte, cada elemento tiene una “constante giromagnética” (γ) que es la frecuencia a la que precesa preferentemente ante un campo magnético determinado; en el caso del hidrógeno, su constante giromagnética es de 42.5 MHz/Tesla, de manera que en un campo de 3 teslas precesa preferentemente a 127.5 MHz; a esta frecuencia se le conoce como “frecuencia de Larmor” (Brown and Semelka, 2011; Huettel et al., 2004; McRobbie et al., 2017).

Una vez que se forma el vector de magnetización sobre el eje z, se da un pulso electromagnético en la frecuencia de Larmor sobre el eje transversal (eje x,y), de manera que los protones se orientan en esa dirección pues es su frecuencia preferente. Al cambiar su orientación, los átomos absorben energía, la cual se libera cuando regresan a su posición original. A la liberación de energía se le llama relajación. Se considera que hay dos tiempos de relajación: el tiempo de relajación longitudinal (T_1) que es el tiempo en que se recupera el 63% del vector de magnetización y el tiempo de relajación transversal (T_2) que es el tiempo en que hay un desfase del 37% de los protones. Este desfase puede darse por inhomogeneidades en el campo magnético local (y se conoce como T_2^*) y eso es justamente lo que sucede en el efecto BOLD, utilizado para estudios de resonancia magnética funcional (Brown and Semelka, 2011; Huettel et al., 2004; McRobbie et al., 2017).

Para generar una imagen por resonancia magnética, se aplican diferentes aumentos de campo magnético a través de diferentes bobinas para generar gradientes en el campo. Tanto los pulsos de radiofrecuencia como el cambio en los gradientes permiten generar secuencias de adquisición. Estas secuencias requieren pulsos repetidos a determinada temporalidad. Sobre eje x,y se encuentra la antena que recibe la señal de la relajación de los tejidos. Cada tejido tiene tiempos de relajación característicos, dado por sus propiedades biológicas, por lo que cambia el tiempo en que liberan la energía; esto es captado por la antena, lo que posteriormente permite la reconstrucción digital de la imagen (Brown and Semelka, 2011; Huettel et al., 2004; McRobbie et al., 2017).

14 APÉNDICE B: RESULTADOS DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL PARA CADA ROI

Para cada ROI, se presenta una imagen en visión radiológica donde se señala cuál es la ubicación del clúster, una descripción de qué regiones anatómicas abarca y, para cada caso que aplique, con qué regiones se encontró conectividad. Finalmente, se presenta el mapa de conectividad promedio de los doce sujetos en las tres sesiones y una descripción de las regiones con las que se encuentra conectividad. Finalmente, se presenta una tabla indicando la coordenada en milímetros del punto de máxima activación, con su valor p , el valor máximo de z y su ubicación anatómica.

ROI 1

Esta región de interés abarca principalmente la ACC y aunque abarca ambos hemisferios cerebrales, tiene mayor extensión del lado izquierdo. Presenta conectividad únicamente en la primera sesión y esta es con regiones frontales, particularmente el FP y la corteza orbitofrontal derechos.

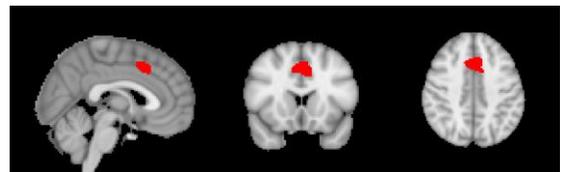


Figura S1: ubicación de la ROI 1

Promedio

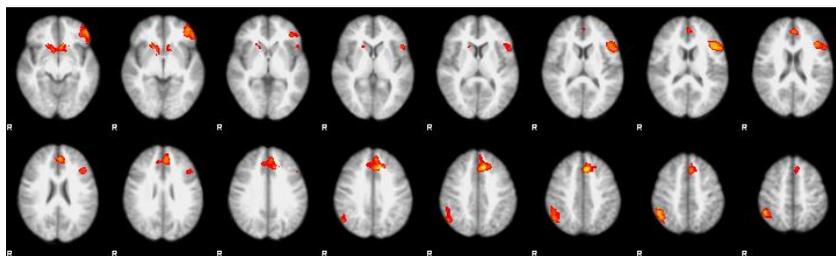


Figura S2: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 1

Índice	Voxeles	p	Z- max	X	y	z	Hemisferio	Región anatómica		
5	1226	0.000258	4.47	-10	30	38	Izquierdo	Lóbulo frontal	Giro superior	frontal
4	824	0.00421	3.74	22	40	-18	Derecho	Lóbulo frontal	Polo frontal	
3	695	0.0113	3.67	-42	48	-4	Izquierdo	Lóbulo frontal	Polo frontal	
2	662	0.0146	3.99	-44	22	16	Izquierdo	Lóbulo frontal	Giro inferior, pars opercularis	frontal
1	633	0.0184	3.98	50	-50	50	Derecho	Lóbulo parietal	Giro angular	

Tabla S1: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 1

El clúster número cinco tiene su centro de masa en la ACC, del lado izquierdo. Abarca esta región y el SFG. El clúster cuatro tiene su centro de masa en la corteza orbitofrontal derecha y abarca principalmente esta región y el FP; recorre parte de la sustancia blanca e incluye regiones subcorticales como el núcleo caudado y el núcleo acumbens. El tercer clúster tiene su centro de masa en el FP izquierdo e incluye esta área y la corteza orbitofrontal. El clúster dos tiene su centro de masa en el IFG izquierdo, pars triangularis y abarca esta región, el IFG, pars opercularis y parte del MFG. Finalmente, el clúster número uno tiene su centro de masa en el giro angular derecho e incluye esa región, parte de la división posterior del giro supramarginal y de la sLOC.

ROI 2

La ROI se extiende por la división posterior del giro supramarginal y el giro angular del lado izquierdo. En la primera sesión esta región tuvo conectividad principalmente con regiones subcorticales, particularmente el putamen y el globo pálido del lado derecho. En la segunda sesión mostró conectividad principalmente



Figura S3: ubicación de la ROI 2

con el núcleo caudado y el putamen de manera bilateral. En el contraste correspondiente a la comparación “sesión 1 > sesión 3” quedó conectividad en el putamen izquierdo. En el contraste “sesión 2 > sesión 3”, quedó conectividad hacia el putamen y el núcleo caudado izquierdos.

Promedio

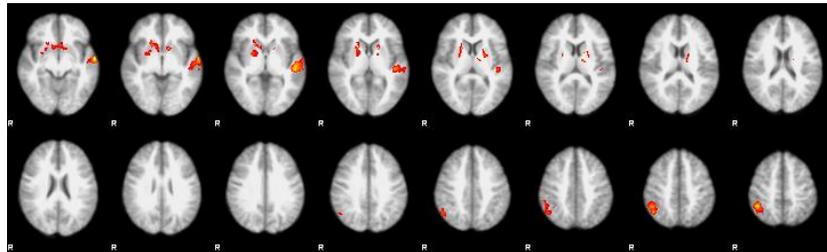


Figura S410: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 2

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
3	779	0.0049	3.62	-18	0	10	Izquierdo	Esta coordenada se encuentra en sustancia blanca, cerca del putamen
2	602	0.0205	4.36	44	-46	56	Derecho	Lóbulo parietal superior
1	585	0.0237	4.49	-64	-8	-6	Izquierdo	Giro temporal medio, división anterior

Tabla S2: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 2

El clúster número tres se va hacia regiones subcorticales mayoritariamente del lado derecho. Abarca principalmente el putamen, el núcleo caudado y el globo pálido. El segundo clúster incluye regiones parietales, como el giro angular, donde se encuentra su centro de masa, el SPL y la división posterior del giro supramarginal y la sLOC del lado derecho. El clúster uno tiene su centro de masa en el giro temporal superior, del lado izquierdo y abarca principalmente dicha región.

ROI 3

Esta ROI abarca Crus I y derecho VI. En la primera sesión, tuvo conectividad con regiones frontales; el centro de masa del clúster se encuentra en la ACC izquierdo y encuentra relación con el FP. En la segunda sesión la conectividad también fue hacia regiones frontales, pero principalmente al FP y el MFG; también hubo conectividad con áreas subcorticales como en núcleo caudado y el putamen, todo del lado derecho. En el contraste correspondiente a la comparación “sesión 1 > sesión 3” quedó conectividad con regiones posteriores del cerebro, como una parte muy posterior de la corteza cingulada, el precúneo y el giro lingual. En el contraste “sesión 2 > sesión 3”, quedó conectividad hacia regiones frontales, principalmente el FP hacia el lado izquierdo y la ACC.

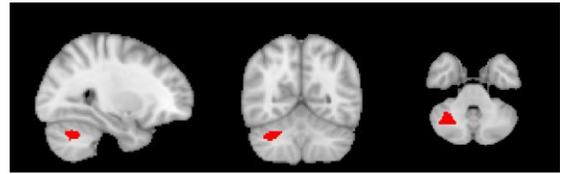


Figura S5: ubicación de la ROI 3

Promedio

Al hacer el promedio de todas las corridas, no se encontró conectividad entre la ROI y alguna otra región cerebral.

ROI 4

Esta ROI se encuentra en el giro precentral izquierdo. Mostró conectividad únicamente durante la segunda sesión con regiones subcorticales, particularmente el núcleo caudado y el putamen bilateralmente.



Figura 11: ubicación de la ROI 4

Promedio

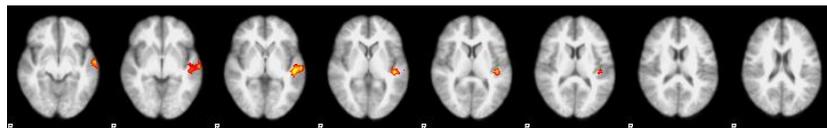


Figura 12: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 4

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica	
1	539	0.0316	4.06	-52	-24	0	Izquierdo	Lóbulo temporal	Giro temporal superior, división posterior

Tabla S3: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 4

El promedio de todas las corridas indicó conectividad con regiones temporales, principalmente con la división posterior el giro temporal superior y el giro de Heschl del lado izquierdo.

ROI 5

La ROI se localiza en la corteza insular, cercano a la corteza orbitofrontal izquierda. En la primera sesión muestra conectividad con el FP y la corteza orbitofrontal izquierdas. En el contraste “sesión 3 > sesión 1”, hay conectividad hacia regiones parietales, como el precúneo, donde se encuentra el centro de masa y occipitales, como el cúneo y la división sLOC.

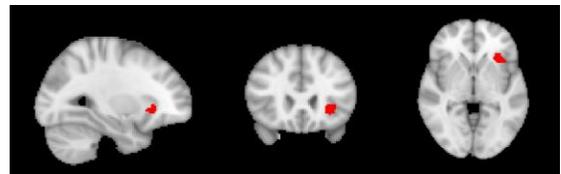


Figura S7: ubicación de la ROI 5

Promedio

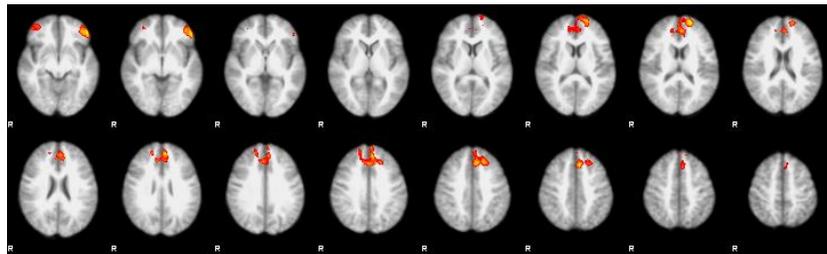


Figura S8: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 5

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
3	1897	$2.03(10)^{-6}$	3.88	-18	58	16	Izquierdo	Lóbulo frontal Polo frontal
2	619	0.0148	3.75	28	38	-18	Derecho	Lóbulo frontal Polo frontal
1	593	0.0185	3.88	-36	36	-16	Izquierdo	Lóbulo frontal Corteza orbitofrontal

Tabla S4: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 5

El promedio de todas las corridas mostró conectividad hacia regiones frontales. El clúster número tres tiene su centro de masa en la ACC del lado izquierdo y se extiende por esta área, el FP y el SFG. El segundo clúster se concentra en el FP derecho y parte de la corteza orbitofrontal del lado derecho. El clúster tres es similar al anterior, pero del lado izquierdo.

ROI 6

La ROI se encuentra en el giro frontal medial izquierdo. Mostró conectividad únicamente durante la primera sesión con el precúneo izquierdo, la sLOC y parte de la división posterior la corteza cingulada.



Figura 13: ubicación de la ROI 6

Promedio

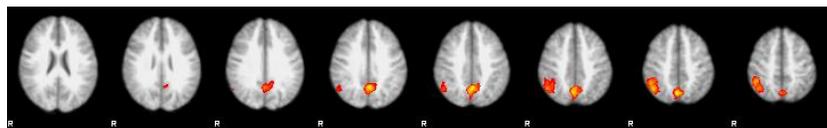


Figura 14: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 6

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
2	922	0.00161	3.81	46	-60	48	Derecho	Lóbulo occipital Corteza occipital, superior lateral división
1	895	0.00196	4.31	4	-66	48	Derecho	Lóbulo parietal Precúneo

Tabla S59: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 6

En promedio, esta ROI mostró conectividad con un clúster que abarcaba la sLOC del lado derecho, el giro angular, la división anterior del giro supramarginal y el SPL. En clúster número uno incluye mayoritariamente al precúneo.

ROI 7

La ROI se encuentra en el putamen izquierdo. Muestra conectividad exclusivamente en la primera sesión con la división posterior del giro supramarginal derecho, donde se encuentra el centro de masa del clúster, parte del giro angular y del SPL.

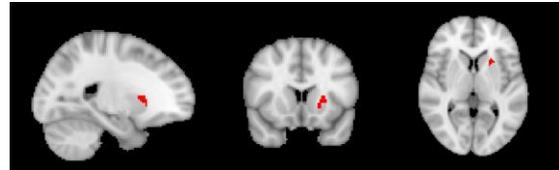


Figura 15: ubicación de la ROI 7

Promedio

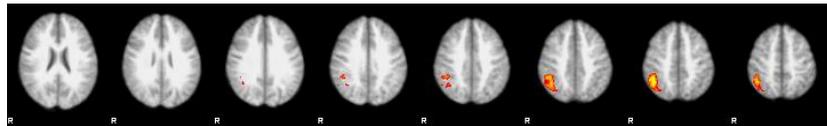


Figura S12: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 7

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
1	784	0.00477	3.7	44	-52	48	Derecho	Lóbulo parietal Giro angular

Tabla S610: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 7

En el promedio de las sesiones, la conectividad también fue hacia el lado derecho, principalmente al giro angular, la división posterior del giro supramarginal y la sLOC.

ROI 8

Abarca principalmente la sLOC del lado izquierdo. En la primera sesión mostró conectividad con el SPL, y la sLOC, del lado derecho y con el putamen derecho. En la segunda sesión la conectividad fue únicamente



Figura 16: ubicación de la ROI 8

al putamen y el núcleo caudado del lado derecho. En el contraste “sesión 1 > sesión 3”, quedó conectividad hacia el putamen izquierdo.

Promedio

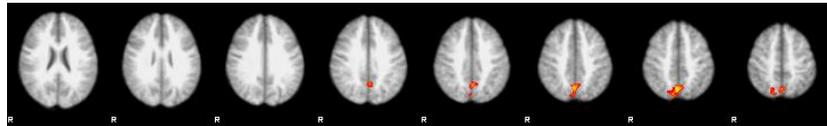


Figura 177: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 8

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
1	595	0.0287	3.73	4	-66	48	Derecho	Lóbulo parietal Precúneo

Tabla 11: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 8

En promedio, la conectividad de esta región fue hacia el precúneo y parte de la sLOC derecha.

ROI 9

Esta ROI Está en el IFG, pars opercularis, del lado izquierdo. Únicamente mostró una conectividad significativa en el contraste “sesión 1 > sesión 3” hacia el cerebelo.

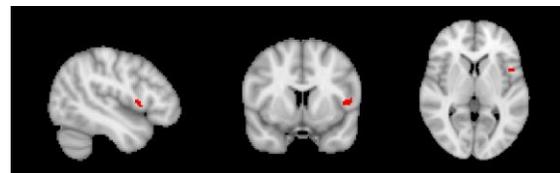


Figura S15: ubicación de la ROI 9

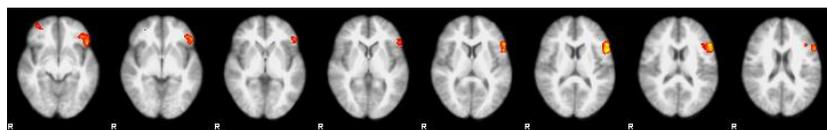


Figura 18: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 9

Índice	Voxeles	p	Z-max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
2	1139	0.000287	4.33	-54	12	10	Izquierdo	Lóbulo frontal Giro frontal inferior, pars opercularis
1	536	0.0319	3.92	30	36	-18	Derecho	Lóbulo frontal Polo frontal

Tabla S8: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 9

En promedio, la conectividad de esta ROI fue de manera bilateral a regiones frontales. El clúster número dos fue hacia el lado izquierdo, abarcando la corteza orbitofrontal, el IFG pars triangularis y pars opercularis y el FP. El otro clúster se concentró en el FP del lado derecho.

ROI 10

Esta ROI abarca parte del IFG, pars opercularis y el giro precentral. No mostró conectividad en ninguno de los contrastes.

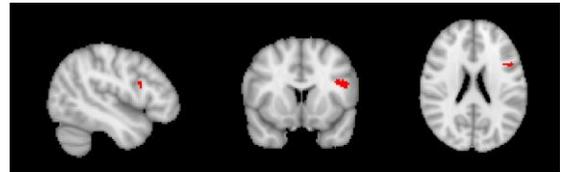


Figura 19: ubicación de la ROI 10

Promedio

Al hacer el promedio de todas las corridas, no se encontró conectividad entre la ROI y alguna otra región cerebral.

ROI 11

Abarca parte de la ACC hacia el lado derecho, muy cercano a la sustancia blanca. En la segunda sesión tuvo conectividad con el FP, el SFG bilateralmente y ACC, así como con el giro angular, la división sLOC y el giro supramarginal del lado izquierdo.

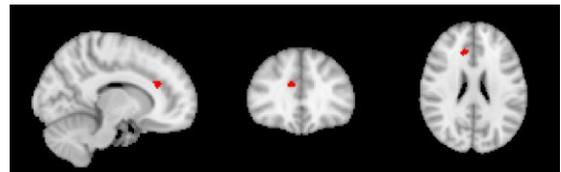


Figura 18: ubicación de la ROI 11

En el contraste “sesión 3 > sesión 2” su conectividad fue más posterior, hacia la división sLOC y el precúneo derechos. En el contraste entre “sesión 2 > sesión 3” lo que sobrepasó la corrección estuvo principalmente en el FP bilateralmente.

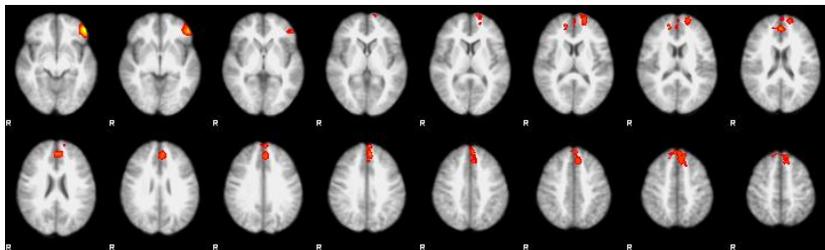


Figura 20: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 11

Índice	Voxeles	p	Z- max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
2	1627	$1.14(10)^{-5}$	3.65	0	44	22	Interhemisférico	Lóbulo frontal Giro paracingulado
1	565	0.0246	4.82	-48	44	-8	Izquierdo	Lóbulo frontal Polo frontal

Tabla S912: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 11

En promedio la conectividad de esta región fue a regiones frontales. El clúster número dos incluye parte del FP y la ACC. El primer clúster está en el FP del lado izquierdo.

ROI 12

Esta ROI se encuentra en el SPL del lado derecho. En la primera sesión mostró conectividad con regiones parietales del lado derecho, principalmente con giro angular y la división posterior del giro supramarginal, así como con la sLOC. El contraste “sesión 1 > sesión 3” mostró que en la primera sesión hubo significativamente más conectividad hacia el putamen de forma bilateral. En el contraste “sesión 2 > sesión 3” sucedió lo mismo.

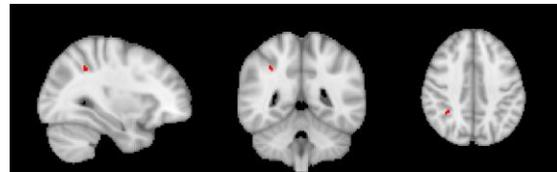


Figura 21 ubicación de la ROI 12

Promedio

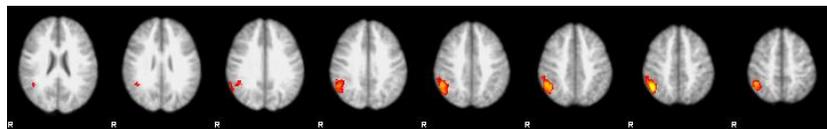


Figura S21: promedio de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 12

Índice	Voxeles	p	Z- max	x	y	z	Hemisferio	Región anatómica
1	1080	0.000327	4.64	46	-58	48	Derecho	Lóbulo parietal Giro angular

Tabla S10: clústers de conectividad en todas las corridas respecto a la ROI 12

El promedio de conectividad para esta ROI mostró un clúster que abarcaba el giro angular, parte de la división posterior del giro supramarginal y de la sLOC del lado derecho.