



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

BASES NEURALES DEL APRENDIZAJE Y GENERALIZACIÓN DE LA PERCEPCIÓN  
DEL PASO DEL TIEMPO

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

PRESENTA:  
SÁNCHEZ MONCADA ITZAMNÁ CARLOS

TUTOR PRINCIPAL

**DR. HUGO MERCHANT NANCY**

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

CO-TUTOR

**DR. LUIS CONCHA LOYOLA**

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

COMITÉ TUTOR

**DR. VICTOR HUGO DE LA FUENTE FLORES**

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

**DR. ERICK PASAYE ALCARAZ**

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

MÉXICO ENERO 2016



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.

# INDICE

---

1. Agradecimientos.....	4
2. Resumen.....	5
3. Summary.....	6
4. Introducción.....	7
5. Antecedentes.....	9
a) Escala de tiempo.....	9
b) Mecanismo centralizado o distribuido.....	11
c) Mecanismos neurales subyacentes a la temporización sensorial.....	13
d) Componentes sensori-motores y cognitivos.....	14
e) Redes neuronales involucradas en la percepción temporal.....	15
f) Bases neurales del tiempo.....	17
g) Producción de intervalos de tiempo.....	19
h) Aprendizaje y generalización.....	19
i) Percepción temporal y RMf.....	22
j) Resonancia magnética funcional (RMf).....	22
6. Justificación.....	25
7. Hipótesis.....	26
8. Objetivo general.....	27
Objetivos particulares.....	27
9. Sujetos.....	28
10. Material y métodos.....	29
11. Resultados.....	34
12. Discusión.....	54

13. Conclusiones.....	61
14. Limitaciones.....	62
15. Perspectivas.....	62
16. Bibliografía.....	63
17. Lista de tablas.....	69
18. Lista de figuras.....	70

# Agradecimientos

---

A la Universidad Nacional Autónoma de México  
Al Instituto de Neurobiología  
A la Unidad de Resonancia Magnética  
A la biblioteca del campus Juriquilla  
A la unidad de Videoconferencia  
A la unidad de cómputo

A mi tutor y cotutor:  
Dr. Hugo Merchant Nancy  
Dr. Luis Concha Loyola

A mi comité tutor:  
Dr. Víctor Hugo de la Fuente Flores  
Dr. Eric Pasaye Alcaraz

Al técnico del Laboratorio B-15:  
Ing. Luis Prado  
Al físico Juan Ortiz

El proyecto fue financiado por:  
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Becario no. 298046

# Resumen

---

A pesar de que la temporización de eventos es una propiedad ubicua de todo el procesamiento sensorial y motor, poco se sabe acerca de los sustratos neurales que participan en dicho proceso y si estos se ven modificados mediante el entrenamiento intensivo en tareas de percepción temporal. Por ello, decidimos utilizar un modelo de aprendizaje y generalización, en humanos, para evaluar los cambios en la señal BOLD (Blood-Oxygen-Level Dependent, por sus siglas en inglés) después de que los sujetos mejoraron su desempeño en la tarea de discriminación de intervalos, y cómo es que esta mejora se ve reflejada durante la realización de la tarea de producción de intervalos múltiples (sincronización-continuación).

Después de una semana de entrenamiento, el aprendizaje en la tarea de discriminación de intervalos, que se demuestra con la reducción del umbral de discriminación, generaliza y disminuye la variabilidad inter-intervalo en la tarea de sincronización-continuación. La generalización es exclusiva de los sujetos que sí aprenden en la tarea perceptual.

Este aprendizaje y generalización provocan cambios en la señal hemodinámica medida durante la realización de la tarea de sincronización-continuación. En los sujetos del grupo de aprendizaje encontramos aumento de la señal BOLD, con respecto a la actividad antes del entrenamiento, en el área motora suplementaria, en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral, en el putamen bilateral y en la región Crus I del cerebelo; regiones que se considera, pertenecen al circuito maestro de la cuantificación temporal.

Por su parte, los sujetos del grupo de no aprendizaje también presentaron cambios en la señal hemodinámica después del entrenamiento en regiones relacionadas con procesos mnemónicos (giro parahipocampal e hipocampo) y la corteza somatosensorial primaria.

Por último, contrastando la actividad hemodinámica del grupo de aprendizaje contra el de no aprendizaje se encontró que hubo mayor actividad en el área motora pre-suplementaria, en el putamen anterior bilateral y en Crus I del hemisferio cerebelar izquierdo, lo que nos habla de un refinamiento del circuito del tiempo relacionado con la temporización motora. En el contraste inverso, se encontró mayor actividad en el área motora suplementaria, en la corteza somatosensorial primaria, en el putamen posterior y en el giro hipocampal bilateral, este último relacionado más con memoria visual que con el procesamiento de información temporal.

En conclusión, podemos decir que el entrenamiento intensivo en una tarea perceptual de procesamiento temporal explícito provoca una mejoría en el desempeño de los sujetos en la tarea de sincronización-continuación y que esta mejoría se puede observar en un aumento de la señal BOLD en regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento de información temporal.

# Summary

---

Even if interval timing is a ubiquitous property of all sensorial and motor processing, little do we know about the neural substrates that participate in the process and whether there's a change due to the intensive training in a temporal perceptual task.

Thus, we decided to use a leaning-generalization model in order to evaluate the changes in the BOLD signal after subject's performance increased in the interval discrimination task and see if the improvement in this task is reflected in the multiple interval production task (synchronization-continuation task).

Learning as measured by a reduction in the discrimination threshold can generalize in a synchronization-continuation task by reducing the inter-interval variability. This generalization is exclusive of subjects whom underwent perceptual learning.

Learning and generalization produce marked changes in the hemodynamic signal measured during the execution of the synchronization-continuation task. In learners we found the BOLD signal increases in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex, bilateral putamen, and in the Crus I region of the left cerebellum. These regions are considered among the areas that process motor timing.

On the other hand, subjects who didn't undergo perceptual learning after training presented changes in the hemodynamic signal in regions related to mnemonic processes (i. e. parahippocampal gyrus and hippocampus) and in the primary somatosensory cortex

We contrasted the BOLD signal of the learners group against the non-learners group to determine differences between these two groups. In the contrast favoring learners, there is more activation of the pre-supplementary motor area, bilateral anterior putamen and the Crus I of the left cerebellum hemisphere, representing an improvement and refinement of temporal circuits related to motor timing. In the contrast favoring non-learners, we found increased activity in the supplementary motor area, primary somatosensory cortex, bilateral posterior putamen, and in the parahippocampal gyrus, the former related to visual memory processes and not to timing *per se*.

Overall, intensive training in a perceptual timing task improves the performance of subjects in a synchronization-continuation task and this improvement is observed as an augmentation of the BOLD signal in cerebral regions related to time processing.

# INTRODUCCIÓN

---

Curiosa cosa es el tiempo, todo el mundo habla de él, lo necesita, lo pierde o quisiera tener más. Si recurrimos al diccionario para definirlo, encontraremos un sinnúmero de significados y acepciones entre los que se encuentra el siguiente: “Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, estableciendo un pasado, un presente y un futuro”. A gran escala podemos pensar en el tiempo como el transcurrir de nuestras experiencias y vivencias, de lo que es en el momento y lo que será, dependiendo de las decisiones que tomemos. Sin embargo ¿Qué es lo que ocurre a pequeña escala? ¿Cómo procesamos la sucesión de eventos que ocurren en escalas menores a los segundos?

El procesamiento y cuantificación temporal en el orden de decenas hasta cientos de milisegundos es sin duda parte medular en la realización de múltiples actividades en el cotidiano humano. Es necesario para el reconocimiento y generación del lenguaje, la producción y apreciación de la música, así como durante la ejecución de tareas motoras diversas (Buonomano y Laje, 2010; Mauk y Buonomano, 2004; Mendez y Merchant, 2014).

Una actividad donde es requerida la percepción y discriminación temporal de estímulos auditivos, así como la generación de un ritmo interno de ejecución motora, es el código Morse, que precisa de que los sujetos sean capaces de discriminar la duración de los tonos (largo o corto) y el intervalo entre ellos (pausas de elemento, letra y palabra). Después es necesario que se identifique la secuencia de los tonos (letras y palabras). Por último, el tiempo que hay entre cada uno de los estímulos, que depende de la velocidad de transmisión del mensaje. Hay que tener en cuenta que el valor de cada línea dentro del código Morse dura el triple de tiempo de lo que dura un punto. Conservando esa relación, el tiempo entre cada línea y punto puede variar entre 80-240-80-240 ms, en los mensajes más lentos, hasta 30-90-30-90 ms, en los mensajes más rápidos (Mauk y Buonomano, 2004). Esto nos muestra lo preciso que puede llegar a ser el procesamiento temporal.

Por otro lado, todas las actividades motoras requieren de información temporal para poder ser ejecutadas de manera correcta. Durante la evasión de colisiones, el sujeto requiere estimar el tiempo de impacto de manera anticipada, procesando la relación de cambio de las dimensiones del objeto con respecto al tiempo transcurrido, con el fin de poder calcular el tiempo que le falta al blanco para hacer contacto y poder reaccionar a tiempo (Merchant y Georgopoulos, 2006). De igual manera, se sabe que el movimiento implica cambios coordinados en la longitud de los músculos agonistas y antagonistas a través del tiempo. De manera que el músculo agonista inicie el movimiento y el antagonista cumpla una función de freno de manera coordinada. Estas acciones requieren de una sincronización precisa que se contabiliza en decenas de milisegundos (Mauk y Buonomano, 2004).

A diferencia de los sentidos organolépticos, los seres vivos carecen de un sistema biológico específico para registrar el tiempo (Zarco y Merchant, 2009). Los estudios de neuroimagen y análisis de datos post-experimentación revelan la existencia de dos sistemas neurales de procesamiento del tiempo. El primer sistema es automático y está involucrado con la percepción de intervalos en el orden de milisegundos. Este sistema emplea circuitos motores, pre-motores y la corteza auditiva y se cree que se vale de generadores de patrones de tiempo o de la actividad aumentada o disminuida temporalmente de las neuronas involucradas. El segundo sistema está “controlado cognitivamente”. Procesa intervalos de varios segundos de duración e involucra la activación incrementada de las cortezas parietal y prefrontal que se relacionan con procesos de atención y memoria, respectivamente (Lewis y Miall, 2003a).

Empleando la resonancia magnética funcional podremos recabar más información sobre los sustratos neurales relacionados con el procesamiento de la información temporal durante las tareas motoras y de percepción del tiempo (Ivry, 1996; Rao *et al.* 1997; Coull *et al.*, 2004 y 2013; Coull y Nobre, 2008; Grahn y Rowe, 2009, 2013) y cómo es que modifican su actividad antes y después del entrenamiento intensivo.

# ANTECEDENTES

---

## Escala de tiempo

La importancia de la cuantificación temporal radica en lo necesaria que es para poder llevar a cabo los procesos cotidianos que ejecutan todos los seres vivos. Esto implica poder establecer ventanas de acción para procesos cíclicos, como la regulación de niveles hormonales, o simplemente poder iniciar periodos de cuantificación temporal que tienen un inicio y un fin arbitrarios, de manera que no se apegan a ningún proceso periódico.

Se sabe que el cerebro procesa información temporal en al menos 10 órdenes de magnitud, que van desde ciclos que cumplen un ritmo de 24 horas (ciclos de sueño-vigilia) (Buonomano y Karmarkar, 2002; Mauk y Buonomano, 2004; Buhusi y Meck, 2005; Merchant y de Lafuente, 2014), hasta procesos de ubicación espacial de objetos auditivos (Purves, 2004) (figura 1).

Dependiendo de los mecanismos subyacentes a su procesamiento y a las diferentes escalas temporales que les atañen, podemos categorizar las escalas de medición de la siguiente manera:

- **Microsegundos**

El procesamiento en la escala de microsegundos se ha observado principalmente en el sistema auditivo de diferentes especies. Durante la ubicación espacial de objetos, las células ciliares de ambos oídos son estimuladas de manera diferencial cuando el objeto auditivo que detectan se encuentra lateralizado en el azimut. Las neuronas de los núcleos cocleares activan de manera secuencial una serie de neuronas ubicadas en el complejo olivar superior medio que son capaces de detectar coincidencias de activación. En humanos, el sonido tarda de 600 a 700  $\mu$ s en viajar la distancia entre los oídos, diferencia que es registrada y utilizada para la localización espacial de la fuente del sonido (Carr, 1993; Purves, 2004).

- **Milisegundos**

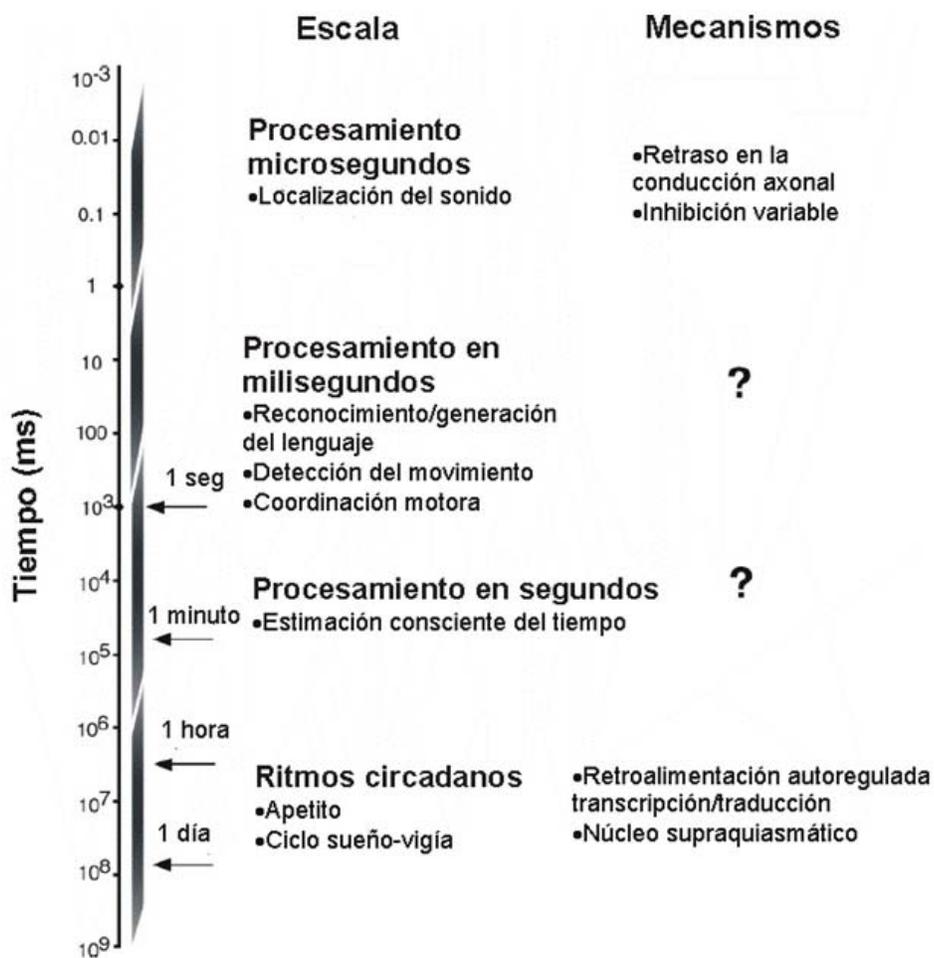
Este mecanismo está presente en un gran número de conductas perceptuales y motoras dentro del reino animal. Es crucial para el entendimiento y producción del lenguaje, la apreciación musical, el procesamiento visual, el baile y la práctica deportiva (Buonomano y Karmarkar, 2002; Mauk y Buonomano, 2004; Buhusi y Meck, 2005). Se considera que su procesamiento incluye el rango de los 10 hasta los 1000 milisegundos, aproximadamente. Probablemente sea el sistema más sofisticado de procesamiento temporal, ya que en algunos casos requiere de la ejecución de procesos cognitivos más elevados, como la atención y la memoria de trabajo (Buonomano y Karmarkar, 2002; Coull *et al.*, 2004; Buhusi y Meck, 2005; Coull *et al.*, 2013).

- Segundos

El procesamiento temporal dentro de esta escala va de los segundos a los minutos. La estimación temporal depende del control cognitivo y consciente. Basados en distintas pruebas psicofísicas y farmacológicas, se cree que este sistema depende de un mecanismo independiente de la escala de milisegundos (Rammsayer y Lima, 1991; Gibbon *et al.* 1997; Matell y Meck, 2000).

- Ciclos circadianos

Es la escala de mayor magnitud, agrupa eventos que ocurren en ciclos de 24 horas, como los ciclos de sueño-vigilia, liberación hormonal, ciclos de apetito y termorregulación; que están modulados por el núcleo supraquiasmático, situado en la parte anterior del hipotálamo, el cual responde a los cambios en la luz ambiental a lo largo del día, propiciando la liberación de diversas hormonas durante el día (Purves, 2004). Estos procesos, poco flexibles, no pueden ser reiniciados en cualquier momento. También se sabe que ocurren en la ausencia de estímulos externos; pero pueden ser modificados y acompasados por guías externas (King y Takahashi, 2000).

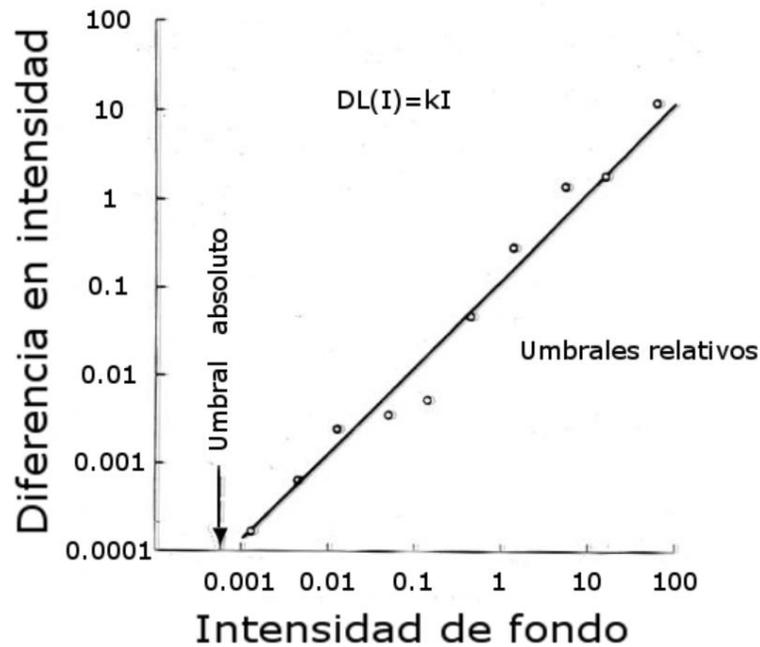


**Figura 1.** Escala de procesamiento temporal. Se representan con ejemplos las distintas magnitudes temporales y mecanismos por los cuales los humanos procesan la información temporal (hasta diez órdenes de magnitud distintas). Modificado de Buonomano y Karmarkar, 2002.

## Mecanismo centralizado o distribuido

Con respecto a la escala de los milisegundos, se ha discutido por largo tiempo la existencia de dos posibles mecanismos de procesamiento temporal: uno centralizado, donde todo el procesamiento temporal en distintas modalidades es realizado por las mismas neuronas; y uno distribuido que, por el contrario, reclutaría distintas regiones del cerebro que dependerían de la modalidad y la tarea que se vaya a realizar.

Evidenciando la existencia de un circuito central común para distintas modalidades de procesamiento temporal, encontramos que se presenta una generalización espacial del aprendizaje para distintas modalidades (Bartolo y Merchant, 2009; Zarco y Merchant, 2009; Merchant *et al.*, 2013); además de que la variabilidad de la representación de los intervalos temporales, en humanos y monos (*Macaca mulatta*), es proporcional a la duración del intervalo usado (Zarco y Merchant, 2009; Merchant *et al.*, 2013). Esto quiere decir que durante la discriminación o reproducción de intervalos temporales hay un incremento en la variabilidad de las respuestas cuando se clasifican o reproducen intervalos de duración cada vez mayor. Este fenómeno es descrito por la ley de Weber, en la cual se postula que la diferencia que debe existir entre dos estímulos físicos de la misma naturaleza, para que un sujeto los pueda diferenciar como distintos, aumenta de manera proporcional con respecto a la magnitud de los estímulos (Gescheider, 1997). Matemáticamente, la ley de Weber se representa de la siguiente manera:  $DL(I) = kI$ ; donde  $I$  corresponde a la magnitud del estímulo base que debe ser discriminado,  $DL(I)$  representa la diferencia que debe haber entre los estímulos para ser detectados como distintos y  $k$  es la constante correspondiente a la fracción Weber (figura 2). El modelo de esta ley puede extenderse y ajustarse al aumento de la variabilidad presente en las tareas de producción de intervalos temporales; en este caso encontramos que la desviación estándar de los intervalos generados [ $SD(T)$ ] aumenta de manera proporcional con respecto al intervalo blanco ( $T$ ). El modelo matemático es el siguiente:  $SD(T) = kT$ . Los coeficientes de variación de estas tareas, que se calculan dividiendo la desviación estándar entre la media de los intervalos generados ( $\sigma/\mu$ ), y la fracción Weber presentan valores similares en distintas tareas y modalidades sensoriales cuando se ejecutan en el orden de cientos de milisegundos, sugiriendo que hay un mecanismo común del procesamiento temporal (Zarco y Merchant, 2009; Bartolo y Merchant, 2009; Merchant *et al.*, 2013).



**Figura 2.** Gráfica que representa la relación lineal que existe entre la intensidad del estímulo base y la diferencia de intensidad del estímulo de comparación. En el eje de las abscisas se encuentra la magnitud del estímulo base; en el eje de las ordenadas se presentan la diferencia entre el estímulo base y el estímulo de comparación. I, intensidad del estímulo base;  $DL(I)$ , diferencia de intensidad del estímulo de comparación; k, constante de Weber. Modificado de Gescheider, 1997.

Zarco y Merchant (2009) emplearon dos tareas de ejecución motora; la tarea de intervalo único y la tarea de intervalo múltiple (SIT y MIT, respectivamente) en la modalidad visual y auditiva, con una variedad de intervalos, para evaluar el desempeño de sujetos humanos y el efecto de las múltiples variables sobre este. Valiéndose de múltiples análisis encontraron que el procesamiento sensorial, la modalidad del estímulo que delimita los intervalos y el número de intervalos generados, tienen un efecto importante en el desempeño de los sujetos humanos. La presencia de una mayor variabilidad en la modalidad visual, la tendencia a producir intervalos más exactos en la modalidad auditiva y la producción de intervalos más cortos en la modalidad visual, sugiere que el procesamiento temporal pudiese estar distribuido en distintas regiones cerebrales y dependiese del contexto en turno.

Estudios de electrofisiología en monos, sugieren que las redes neuronales, localizadas en distintas cortezas sensoriales, son intrínsecamente capaces de codificar la información temporal como resultado de cambios dependientes del tiempo en el estado de la red, mediante modificaciones de corto plazo de plasticidad celular. Estas redes no necesitarían la existencia de un centro de procesamiento temporal que computara la información recibida a través de las cortezas sensoriales (Buonomano, 2000; Buonomano y Maass, 2009).

La presencia de áreas contexto dependientes que interactúan con el circuito maestro queda de manifiesto con la existencia de distintos circuitos neurales que se sintonizan a duraciones de tiempo específicas y poseen propiedades de procesamiento diferentes dependiendo la duración del intervalo preferida por estos circuitos (Bartolo y Merchant, 2009; Merchant *et al.*, 2011). Se ha observado que los sujetos humanos presentan una representación bimodal de los intervalos preferidos con valores de 450 y 850 ms. También se ha observado que hay una infra-representación del intervalo de 650 ms, por lo que se sugiere que este intervalo presenta requerimientos desiguales en el procesamiento moto-temporal de las actividades del día a día. Aunado a esto, también se ha encontrado que conforme el intervalo a reproducir se va alejando de los valores entrenados durante la tarea, la variabilidad en la reproducción va incrementando, lo que nos habla de la intensificación de la representación interna cerca de los valores entrenados y que el aprendizaje no generaliza de manera eficiente hacia los intervalos no entrenados (Bartolo y Merchant, 2009). Sin embargo, el aprendizaje en este modelo de experimentación generaliza de la modalidad auditiva a la visual; dejando ver que a pesar de que la información sensorial es de naturaleza distinta, los sujetos presentan mejoría en su desempeño en la modalidad no entrenada.

Los hallazgos hechos por Merchant y su equipo de trabajo, sugieren la existencia de una red central que es común a todo el procesamiento temporal; la cual permite que el entrenamiento en una tarea temporal particular mejore el desempeño en dicha tarea y además generalice hacia otras modalidades. Las diferencias basales en el desempeño de los sujetos dependiendo la modalidad sensorial con la que realicen las tareas temporales, sugiere la participación de regiones contexto dependientes que son reclutadas según las características de la tarea (figura 4). Todo esto permite proponer la existencia de un modelo de procesamiento temporal centralizado parcialmente distribuido (Bartolo y Merchant, 2009; Merchant *et al.*, 2013 a; Merchant *et al.*, 2013 b).

### **Mecanismos neurales subyacentes a la temporización sensorial**

Buscando explicar las propiedades neurales que son sensibles al procesamiento temporal se han propuesto al menos tres tipos de modelos:

**Reloj interno:** Se propone que un marcapasos neural es el encargado de generar pulsos que son almacenados por un contador. Se trata de un modelo centralizado, un solo reloj procesa la información para todas las tareas temporales (Buonomano y Karmarkar, 2002; Buhusi y Meck, 2005; Buonomano y Laje, 2010).

**Arreglo designado (labeled line):** Se cree que existe un arreglo de neuronas de respuesta intervalo-específica. Para procesar de manera adecuada la información temporal, es necesario que las neuronas respondan de manera selectiva a un intervalo; estas propiedades dependientes del tiempo incluyen: a) Osciladores; b) Reacciones bioquímicas lentas; c) Corrientes intrínsecas resultado de respuestas retrasadas y d)

Umbralas celulares combinados con una taza constante de integración sináptica (Buonomano y Karmarkar, 2002; Buonomano y Laje, 2010).

**Relojes poblacionales:** Proponen que el tiempo es codificado por la actividad poblacional de una red de neuronas, cada una aportando un poco de información temporal al cómputo total de la red. Se caracterizan por ser un modelo de procesamiento distribuido. Estos modelos dependen de una dinámica de red local y de cambios en el estado de la red a lo largo del tiempo; estos cambios en el estado de la red pueden ser resultado de plasticidad sináptica a corto plazo o de retroalimentación inhibitoria del circuito local (Buonomano y Karmarkar, 2002; Buonomano y Laje, 2010). Además, en registros electrofisiológicos en la corteza pre-motora medial de monos, se ha encontrado la presencia de neuronas sintonizadas a intervalos preferentes, que estarían formando redes de procesamiento temporal selectivas a un intervalo determinado (Merchant *et al.*, 2013; Merchant *et al.*, 2015; Crowe *et al.*, 2014).

## Componentes sensorio-motores y cognitivos

Dentro de las tareas de percepción temporal encontramos que los sujetos deben percibir un estímulo físico (visual, auditivo o táctil) para que puedan adquirir la información temporal necesaria para poder emitir una respuesta. A continuación se describirán los métodos y estrategias de diseño experimental empleados para poder aislar el proceso de percepción temporal respecto a otros procesos sensori-motores.

### Componente sensorial

Durante la ejecución de las tareas de percepción temporal, se activan las áreas relacionadas con el tiempo, al igual que las áreas participantes en el procesamiento sensorial. La manera más efectiva de remover estas áreas de no interés del mapa de áreas relacionadas con el tiempo es incluir una tarea control, en la cual, los estímulos se presenten de la misma manera, con la misma forma y localización; y además que el sujeto conteste siguiendo el mismo paradigma. Posteriormente es necesario sustraer el mapa de activación de la tarea control del de la tarea de percepción temporal (Coull, en prensa).

En las tareas control para las modalidades visuales y auditivas se suele modificar el color (Coull et al, 2004) y la frecuencia (tono) (Harrington *et al.* 2010) de los estímulos, respectivamente. Pidiéndole al sujeto que enfoque su atención al atributo modificado en lugar de prestar atención al componente temporal del estímulo.

### Componente motor

A modo de atenuar la participación motora en la realización de la tarea de percepción temporal, podemos decir que el componente motor solamente participa en la tarea al dar una respuesta, generalmente presionar un botón. De manera que actividad cerebral de la tarea control podemos minimizar esta respuesta. Inclusive, es posible diseñar las tareas para que la respuesta motora se dé después de un retraso. Con el objetivo de

esperar a que la intensidad de la señal descienda y el componente motor no se mezcle con el temporal (Coull, en prensa).

En las tareas motor-temporales, como lo es la tarea de sincronización-continuación, es posible restar actividad cerebral de la fase de sincronización a la fase de continuación, con el objetivo de poder observar solamente la actividad relacionada con el generador interno del tiempo (Coull, en prensa; Lewis *et al.* 2004).

Sin embargo, el componente motor no se limita a la simple ejecución del movimiento voluntario. El papel del área motora suplementaria ha sido implicado en las tareas de percepción temporal (Shubotz *et al.* 2000; Harrington y Haaland, 1999; Harrington *et al.* 2009; Wiener *et al.* 2010) aun siendo un componente principal de preparación motora (Coull, en prensa). La preparación motora para llevar a cabo un movimiento requiere de un componente temporal para poder preparar y sostener la ejecución del movimiento (Coull, en prensa).

Una manera de evitar la presencia de la preparación motora en la señal hemodinámica registrada, es establecer un sistema de respuestas aleatorias en donde el sujeto no sepa que botón deba presionar para emitir su respuesta hasta después de haber terminado el ensayo (Coull *et al.* 2008).

### Memoria de trabajo y atención

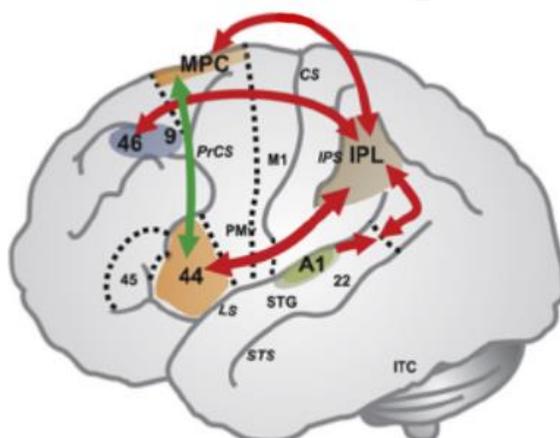
La estimación de la duración de un estímulo requiere que el sujeto actualice constantemente la memoria de trabajo así como sostener la atención para identificar el inicio y el final del evento temporal. Procesos que no son requeridos cuando se evalúa el color o la posición de un estímulo (la percepción en dichas tareas se efectúa de manera inmediata) no permiten aislar, de manera adecuada, los procesos relacionados con la percepción temporal (Coull, 2013).

Para poder controlar estas variables es necesario diseñar una tarea control que iguale la demanda de los procesos cognitivos (atención y memoria de trabajo) de la tarea temporal. Lewis y Miall (2003) diseñaron una tarea en la cual, el sujeto debía distinguir si había diferencia en la longitud de dos líneas que se presentaban de manera secuencial y que cambiaban de longitud de manera aleatoria de ensayo en ensayo. De esta manera fue posible reproducir los procesos cognitivos que son comunes a ambas tareas sin requerimientos de procesamiento temporal.

### Redes neuronales involucradas en la percepción temporal

Tradicionalmente, el sistema motor de los primates ha estado relacionado únicamente con la planeación y ejecución de comandos motores sin tomar en cuenta su participación en funciones cognitivas de orden superior como los son la imitación, la producción del habla y su comprensión y la temporalización motora (Buonomano y Laje, 2010; Mendoza y Merchant; 2014).

El lóbulo frontal de los primates puede segmentarse en dos grandes regiones: una corteza frontal que se caracteriza por no tener capa IV (agranular) y una corteza prefrontal con una clara capa IV (granular). Estas cortezas están relacionadas con el control motor y con funciones cognitivas, respectivamente. Con respecto a los macacos, se ha dividido la corteza agranular en área motora primaria (M1) y en las áreas pre-motoras; estas últimas se subdividen en las porciones ventral y dorsal, con sus respectivas regiones rostral y caudal (PMvc, PMvr, PMdc y PMdr), en el área motora suplementaria (SMA) y pre-suplementaria (pre-SMA). De todas las áreas antes mencionadas, sólo la corteza pre-SMA y la PMdr no está directamente conectadas con M1 y por tanto, no se consideran áreas pre-motoras propiamente dichas. Las áreas pre-motoras y M1 tienen conexiones recíprocas con la corteza parietal y son consideradas áreas motoras parieto-dependientes; además de proyectar directamente a la espina dorsal. Por otro lado, la corteza pre-SMA y la PMdr reciben la mayor parte de sus conexiones de la corteza prefrontal (corteza de los campos frontales oculares, corteza dorsolateral y orbitofrontal) y proyectan al núcleo motor del tallo cerebral (Mendoza y Merchant; 2014) (figura 3).



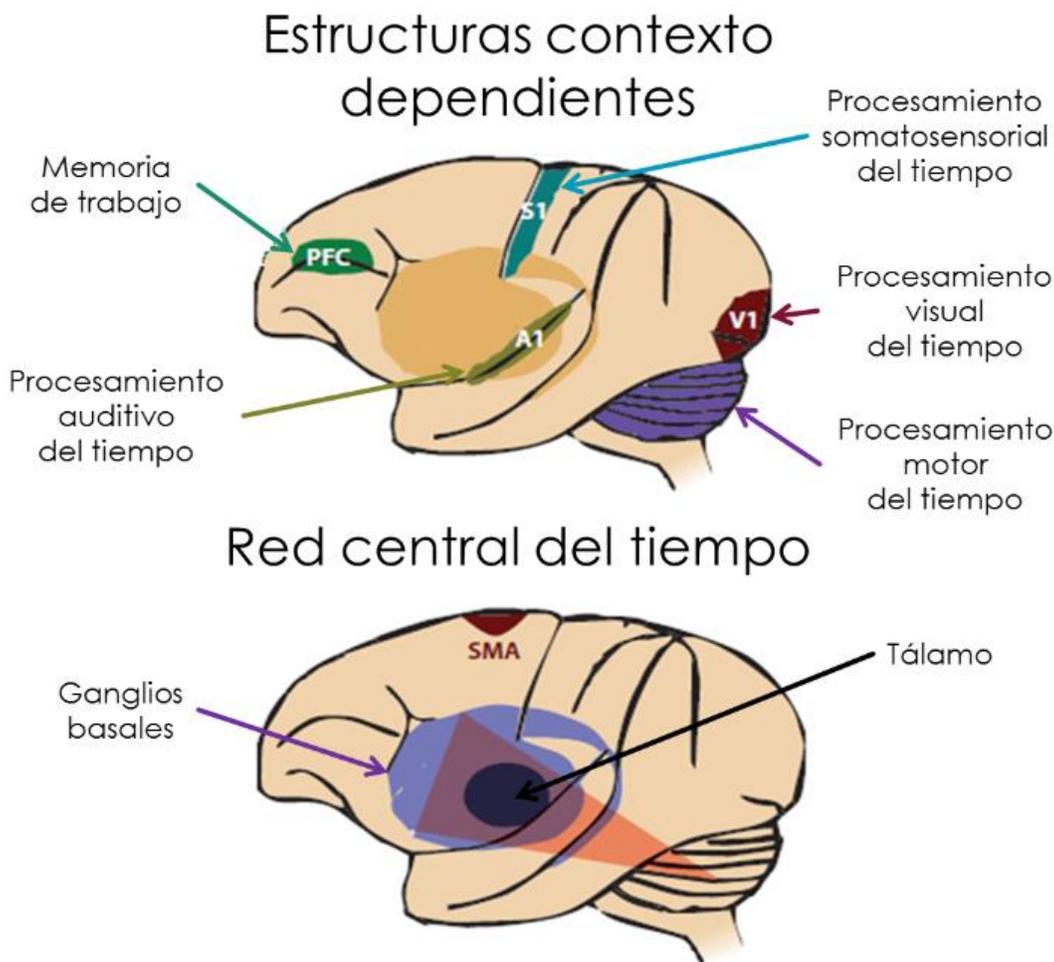
**Figura 3.** Representación simplificada de las conexiones neurales en el procesamiento rítmico auditivo. Áreas temporales (verde), áreas parietales (café), áreas motoras/pre-motoras (naranja) y áreas prefrontales (gris). Las líneas rojas representan las conexiones de la vía dorsal. 9: área prefrontal dorsolateral 9, 46: área prefrontal dorsolateral 46, CS: surco pre-central, IPL: lóbulo parietal inferior, IPS: surco intraparietal, ITC: corteza temporal inferior, LS: surco lateral, M1: corteza motora primaria, MPC: corteza pre-motora medial, PMv: corteza pre-motora ventral, PrCS: surco pre-central, STG: giro temporal superior, STS: surco temporal superior. Modificado de Mendoza y Merchant, 2014.

Estudios de imagenología por resonancia magnética funcional demuestran que el circuito motor cortico-ganglios basales-tálamo-cortical (mCBGT) está involucrado en el comportamiento rítmico de los humanos, pero no sólo durante la producción musical, también durante el “acompañamiento” rítmico y la percepción rítmica. Este circuito incluye a las cortezas SMA, pre-SMA y putamen, que, mediante neuroelectrofisiología en monos, se ha demostrado su participación en la codificación secuencial y temporal del ritmo (Mendoza y Merchant; 2014).

La corteza auditiva del lóbulo temporal superior en humanos, considerada parte del sistema distribuido de procesamiento temporal, presenta una muy importante

conexión recíproca con las áreas pre-motoras medial, dorsal y ventral del lóbulo frontal y proyectan de manera conspicua al neostriado (ganglios basales) (Mendoza y Merchant; 2014).

Toda esta evidencia le da soporte al modelo de procesamiento temporal centralizado parcialmente distribuido desde una perspectiva anatomofuncional; empero, es necesario continuar con la descripción de este circuito con el fin de establecer un claro modelo estructural del procesamiento temporal, en el que se describan el orden secuencial de activación y el papel de cada estructura en el procesamiento y generación de patrones temporales en la conducta de los seres vivos.



**Figura 4.** Modelo de un sistema de red central parcialmente distribuido. Se postula que existen áreas comunes para todo el procesamiento temporal y regiones que participan dependiendo de las características de la tarea a realizar, convirtiéndolas en estructuras contexto dependiente. La interacción entre estos dos arreglos estructurales da como resultado el desempeño de los sujetos en las distintas tareas temporales. Modificado de Merchant *et al.* 2013.

### Bases neurales del tiempo

Durante la ejecución de la tarea de discriminación de intervalos de tiempo, los sujetos deben medir la duración del primer intervalo (codificación) y retenerla en la memoria de trabajo. Posteriormente, los sujetos deben realizar la medición del segundo intervalo y

comparar el primer intervalo (que se mantiene en la memoria de trabajo) contra el segundo intervalo (Coull *et al.* 2008).

Mediante el uso de protocolos de resonancia magnética funcional (RMf) relacionada a eventos, fue posible identificar los sustratos neurales involucrados en la discriminación de intervalos de tiempo. Para los procesos tempranos de la tarea, se observó una activación de los ganglios basales (caudado derecho y putamen). Durante los procesos tardíos de la tarea, la corteza prefrontal derecha participó de manera importante (Rao *et al.* 2001). De manera un tanto arbitraria, se consideró que la activación de las áreas que ocurría dentro de un rango de 2.5 a 5 segundos después de la presentación del primer intervalo correspondía a los eventos tempranos y las respuestas que se presentaban a los 7.5 segundos correspondían a los procesos tardíos.

Trabajos posteriores establecieron un control más estricto sobre la medición de la actividad cerebral mediante el acoplamiento de la señal obtenida y la presentación de cada uno de los intervalos presentados (Coull *et al.* 2008). Al analizar el cerebro en su totalidad, Coull encontró que el putamen izquierdo se activaba selectivamente durante la presentación del primer estímulo (modalidad visual), pero no con el segundo. Por el contrario, el giro temporal superior derecho se activó de manera exclusiva durante la presentación del segundo estímulo. Además, el área motora suplementaria fue la única estructura que se activó durante la presentación de ambos estímulos. Esto último sugiere que el área motora suplementaria tiene un papel fundamental en la medición de la duración del estímulo (Coull, 2008).

El núcleo estriado ha sido implicado no sólo en la percepción de intervalos de tiempo, sino que también participa en procesos no temporales, como la memoria de trabajo (Harrington *et al.* 2010). Es posible separar de manera más marcada los eventos de codificación temporal, mantenimiento de la memoria de trabajo y la fase de decisión de la tarea de discriminación de intervalos. En una tarea de discriminación de intervalos auditivos, con una tarea control de discriminación de tonos y una tarea control de actividad motora, se prolongó el intervalo inter-estímulo y se observó que durante la fase de codificación del primer estímulo la actividad del estriado fue mayor en la tarea temporal con respecto a las tareas control. También se observó que aunque el estriado no se activa más en la tarea temporal con respecto a la de discriminación de tonos, sí lo hace con respecto a la tarea control de actividad motora. En la fase de decisión la actividad del estriado fue menor que en la fase de codificación, sin embargo en la tarea temporal su activación fue más elevada. Estos resultados son consistentes con el modelo que describe que el procesamiento temporal es dependiente del contexto con interacciones cortico-estriales (Harrington *et al.* 2010).

Aunque la activación temporal específica del putamen se ha reportado en las fases de codificación y comparación de los estímulos, esto se ha hecho comparando la tarea de discriminación de intervalos contra tareas control sensorimotoras que no tienen control de los procesos atencionales, mnemónicos y ejecutivos (Coull, en prensa).

## Producción de intervalos de tiempo

Las respuestas complejas como lo son la intercepción y evasión de blancos en movimiento, bailar y la práctica deportiva, requieren que los sujetos sean capaces de planear, coordinar y sincronizar respuestas motrices de manera ordenada para poder ejecutar dichas acciones (Buonomano y Karmarkar, 2002; Merchant y Georgopoulos, 2006). Conductualmente, la manera más sencilla y simplificada de evaluar la temporización motora es a través de la tarea de sincronización/continuación. Dicha tarea requiere que el sujeto acompañe una respuesta motora (presionar un botón, jalar una palanca, pisar un pedal) con una guía sensorial que se hace presente siguiendo un ritmo isócrono. Tras ejecutar esta respuesta en múltiples ocasiones, el sujeto debe mantener el mismo ritmo pero ahora sin una guía sensorial, sólo dirigido por un ritmo interno (Merchant *et al.*, 2008; Zarco *et al.*, 2009).

En los humanos, la sincronización rítmica presenta asincronías negativas, esto quiere decir que los sujetos anticipan su respuesta a la presencia de la guía sensorial, indicando que la sincronización está basada en anticipación temporal. Por otra parte, se ha observado que los humanos presentan un mucho mejor desempeño cuando la guía sensorial pertenece a la modalidad auditiva, con respecto a la modalidad visual; a diferencia de los monos, que presentan una clara preferencia por las guías visuales (Bartolo y Merchant, 2009; Mendoza y Merchant, 2014). De igual manera, se han empleado estímulos visuales continuos que lleven a cabo un movimiento (e. g. un péndulo) mejorando significativamente el desempeño de los sujetos; empero, por debajo del desempeño utilizando guías auditivas.

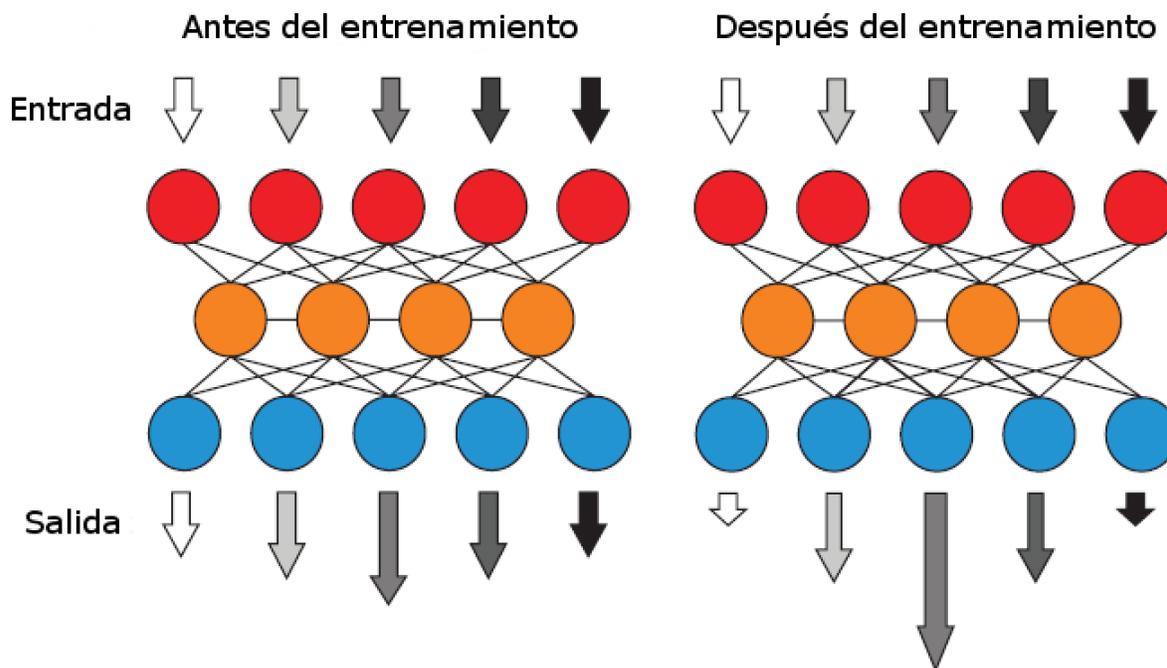
Estudios electrofisiológicos en las cortezas pre-motoras mediales (MPC) y putamen, han demostrado que estas áreas participan en la codificación secuencial y temporal de los aspectos rítmicos de la tarea de sincronización/continuación efectuada por monos. En estos trabajos se demostró que la misma población neuronal puede procesar la estructura ordinal de la secuencia de movimientos rítmicos, así como un amplio rango de duraciones en la categoría de los milisegundos, demostrando que la sintonía al intervalo es una representación abstracta del paso del tiempo, donde la señal de la población celular funge como una representación de la duración del intervalo producido, así como indicativo de la posición en la secuencia rítmica (Merchant *et al.*, 2011; Merchant *et al.*, 2013;).

## Aprendizaje y generalización

Un punto importante dentro de los fenómenos de percepción temporal (escala de milisegundos) es si estos son capaces de mejorar con el entrenamiento. La tarea psicofísica predilecta para medir estos cambios ha sido la tarea de discriminación de intervalos de tiempo. Esta tarea consiste en la presentación de dos intervalos de distinta duración con la finalidad de que el sujeto discrimine si hay diferencias entre ellos.

Rammsayer (1994) entrenó a distintos sujetos humanos en la discriminación de intervalos de 50 milisegundos durante cuatro semanas sin encontrar mejora en su desempeño, lo cual habla de un exiguo aprendizaje perceptual. Sin embargo, el régimen de entrenamiento fue pobre (10 minutos diarios).

Investigaciones posteriores refutaron esta idea. Para ello, utilizaron el modelo de aprendizaje y generalización, que consta de tres fases: un fase pre-entrenamiento, una fase de entrenamiento intensivo y por último una fase post-entrenamiento. En la primera, se evalúa el desempeño de los sujetos en la tarea donde se busca que el aprendizaje se transfiera. En la segunda fase, los sujetos son entrenados de manera intensiva para que mejoren su desempeño en la tarea. Por último se realiza la misma evaluación que en la fase pre-entrenamiento para ver qué impacto tuvo el entrenamiento intensivo. Estableciendo un régimen de sobre-entrenamiento (una hora diaria, por diez días) Wright *et al.* entrenaron a un grupo de sujetos en una tarea de discriminación de intervalos de tiempo en una modalidad auditiva. Al final del entrenamiento, los sujetos tuvieron una marcada mejoría en la capacidad de discriminar el intervalo base de intervalos de mayor duración (Wright *et al.* 1997). A su vez, distintos investigadores demostraron que es posible mejorar resolución temporal de los sujetos en tareas de percepción de intervalos de tiempo en distintas modalidades sensoriales (Nagarajan *et al.* 1998; Westheimer, 1999; Bartolo y Merchant, 2009).



**Figura 5.** Modelo que ejemplifica las propiedades de generalización cuando existe un sobre-entrenamiento en una tarea temporal y el aprendizaje se transfiere a través de modalidades, sitios de estimulación y contextos temporales. Modificado de Merchant *et al.* 2013.

El siguiente punto relevante es si el aprendizaje en una tarea perceptual puede transferirse hacia otra modalidad perceptual o de ejecución motora. A este fenómeno se

le conoce como generalización espacial del aprendizaje (Buonomano y Karmarkar, 2002; Mauk y Buonomano, 2004; Bueti y Buonomano, 2013). Con anterioridad se creía que el aprendizaje logrado a través del entrenamiento de una tarea perceptual solo mejoraba el desempeño de la tarea específica entrenada y no generalizaba hacia otras tareas perceptuales. La adquisición y retención de habilidades está limitada a una batería de mecanismos neuronales con una plasticidad que depende de la experiencia y que presenta cambios discretos en las representaciones motoras y sensoriales de la corteza del adulto (Karni y Bertini, 1997).

En estudios previos ha quedado demostrada la existencia de una generalización espacial del aprendizaje mediante la modificación de la frecuencia de los estímulos auditivos (Wright *et al.* 1997); la localización del estímulo táctil (Nagarajan *et al.* 1998); la selección del campo visual entrenado (Westheimer, 1999) y el cambio de modalidad auditiva a visual (Bartolo y Merchant, 2009). Es importante señalar que el aprendizaje en dichas tareas es intervalo-específico, esto quiere decir que el mejoramiento en el desempeño de las tareas es exclusivo del intervalo en el que se entrena, por lo que no existe una generalización temporal (Wright *et al.* 1997; Bartolo y Merchant, 2009). Este punto es apoyado por la existencia de neuronas sintonizadas a la duración de los intervalos determinado (Merchant *et al.*, 2013; Merchant *et al.*, 2015; Crowe *et al.*, 2015).

De gran relevancia para este trabajo es la generalización espacial del aprendizaje hacia tareas motor-temporales. El entrenamiento de sujetos en la realización de tareas de percepción del tiempo (discriminación de intervalos temporales) tiene un efecto sobre su desempeño en la ejecución de tareas motoras (producción de intervalos) evidenciando una menor dependencia de contexto necesaria para la generalización del aprendizaje (Meegan *et al.*, 2000; Bartolo y Merchant, 2009). Ambas tareas requieren de la adquisición y procesamiento de información temporal. El entrenamiento en tareas de discriminación temporal permite potenciar la representación interna del intervalo entrenado, mejorando la discriminación o ejecución de comandos motores. Las características intrínsecas de los estímulos tienden a ser agrupadas para su procesamiento subsecuente, de esta manera, los estímulos que presenten características similares pueden activar circuitos neuronales en los cuales se basó el aprendizaje (Edelman e Intrator, 2002). Tomando esto en consideración se sugiere que existe una arquitectura neural común entre el análisis de la información sensorial entrante y el control de la salida de información motora (Meegan *et al.*, 2000).

Actualmente se propone la existencia de un mecanismo de procesamiento temporal que está constituido por dos grandes componentes: un circuito central o maestro de cuantificación temporal y una serie de estructuras que trabajan en conjunto con el circuito maestro de manera contexto dependiente (Zarco y Merchant, 2009; Bartolo y Merchant, 2009; Buonomano y Karmarkar, 2002; Merchant *et al.*, 2013 a; Merchant *et al.*, 2013 b).

Tomando en consideración las evidencias que demostraban la transferencia de aprendizaje entre las tareas perceptuales y las motoras, Di Fabio y colaboradores decidieron aprovechar la generalización del aprendizaje. Entrenando a un paciente con enfermedad de Parkinson en la tarea de discriminación de intervalos temporales lograron reducir la variabilidad entre pasos presente en la marcha del paciente. Estos resultados se obtuvieron después de una semana de entrenamiento intensivo y los cambios perduraron, inclusive, seis semanas después de terminado el entrenamiento. Esto nos habla de un potencial uso de la generalización del aprendizaje de la representación temporal como terapia de rehabilitación en pacientes que muestran disfunción de la representación temporal (Di Fabio *et al.* 2011).

### **Percepción temporal y RMf**

La resonancia magnética funcional permite identificar las estructuras neurales que participan durante el procesamiento de información temporal. Estudios previos sugieren que el mecanismo general de la representación temporal se encuentra de manera distribuida en el encéfalo. Durante esta representación se encontró la participación frecuente del sistema motor, en particular el área motora suplementaria bilateral y la corteza sensomotora izquierda; el cerebelo derecho y el área premotora lateral presentaron activación pero en menor medida. Adicionalmente, el tálamo izquierdo, el giro temporal superior derecho y los ganglios basales presentan actividad (Lewis y Miall, 2003).

Mediante una tarea de discriminación de intervalos de tiempo y resonancia magnética funcional, Bueti *et al.* (2012) encontraron que existe una activación relacionada con el aprendizaje en la ínsula posterior izquierda durante las modalidades visuales y auditivas de la tarea. Sin embargo, existen áreas que sólo responden a una modalidad, el giro occipital medio lo hace para la modalidad visual y la corteza parietal inferior izquierda se activa durante la modalidad auditiva.

Aún existen discrepancias entre las áreas involucradas en las distintas tareas perceptuales o motoras temporales debido a la variedad de tareas y contextos posibles. Es claro que se necesita proseguir con las investigaciones con el fin de identificar confiablemente los sustratos neurales involucrados durante las tareas de percepción temporal y ejecución motora, así como las relacionadas durante la generalización del aprendizaje.

### **Resonancia magnética funcional (RMf)**

Los estudios de resonancia magnética se basan en fenómenos de magnetización nuclear. Los átomos de hidrógeno, contenidos en el agua en los distintos tejidos de los seres vivos, poseen un número impar de protones que les confiere un momento

magnético nuclear que permite que se alineen con un campo magnético externo potente ( $B_0$ ) como producido por el equipo de resonancia magnética. Los protones bajo los efectos de  $B_0$  son perturbados por una onda de radiofrecuencia (RF), que modifica su alineación con respecto a  $B_0$ . Posterior a los efectos de RF, los protones del hidrógeno experimentan una relajación transversal dependiente de las inhomogeneidades propias del tejido circundante. La constante que mide esta relajación se llama  $T2^*$ . (Logothetis y Wandell, 2004). A mayor susceptibilidad magnética (materiales ferromagnéticos > paramagnéticos > diamagnéticos) más rápido ocurre la relajación y la señal recibida es menor.

### Señal BOLD

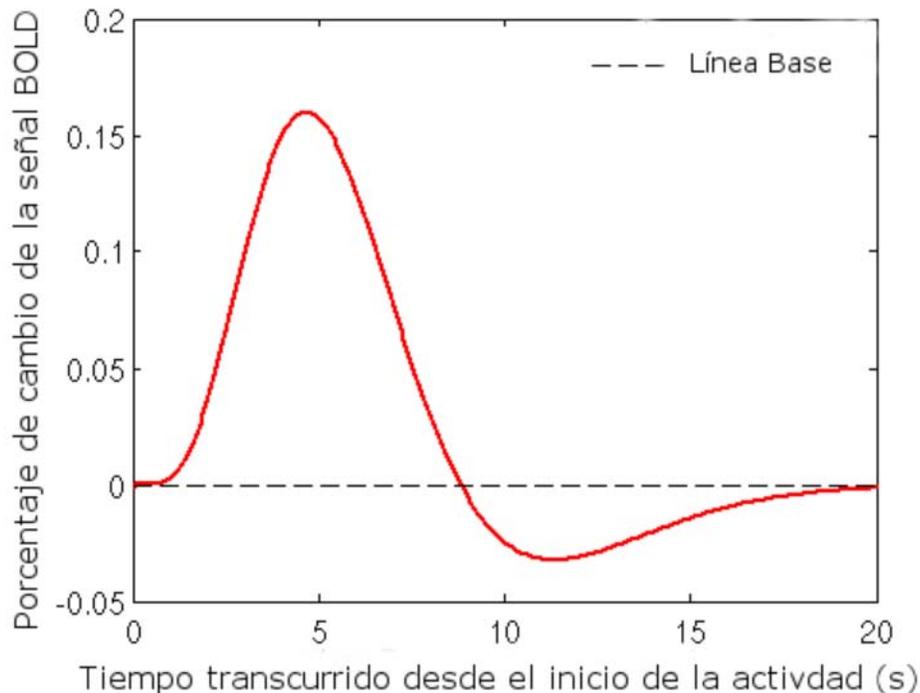
Los materiales pueden separarse en tres grandes grupos, dependiendo de su capacidad para ser magnetizados.

- Ferromagnéticos: Aquellos que experimentan una magnetización fuerte.
- Paramagnéticos: Tienen una susceptibilidad magnética débil.
- Diamagnéticos: Su magnetización es prácticamente inexistente.

Como se mencionó con anterioridad, las inhomogeneidades generadas por el tejido del cerebro modifican los campos magnéticos locales y por consiguiente la señal detectada por el equipo. Siguiendo con esta línea de pensamiento, se sabe que la relación oxihemoglobina ( $O_2Hb$ ) /desoxihemoglobina ( $dHb$ ) local induce inhomogeneidades que pueden ser medidas (Logothetis y Wandell, 2004). Cuando la  $O_2Hb$  cede el oxígeno molecular ( $O_2$ ) que transporta, deja expuesto al hierro del grupo hemo pasando de ser una molécula diamagnética a una paramagnética que repercute en la señal de resonancia magnética acortando la relajación  $T2^*$ .

Cuando la actividad del cerebro aumenta, el consumo de  $O_2$  también incrementa lo que se traduce en una mayor presencia de  $dHb$ . Contrario a lo que se podría esperar, el contraste obtenido por medio de la señal BOLD es, de hecho, producido por una mayor concentración de  $O_2Hb$ . Esto se debe a que hay un aumento del flujo sanguíneo hacia la región de actividad aumentada y una concentración mayor de  $O_2Hb$  para compensar el decremento local de  $O_2$  (Logothetis y Wandell, 2004).

El curso temporal de la señal BOLD presenta un aumento de la señal 2 segundos después de la respuesta neural, que es de pocos cientos de milisegundos. Después la señal presenta una meseta entre 6 y 9 segundos y regresa a la línea basal (figura 6). Hay ocasiones en las que la señal BOLD puede presentar un decremento por debajo del valor inicial de la señal (Logothetis y Wandell, 2004).



**Figura 6.** Modelo de la función de respuesta hemodinámica canónica. La línea punteada representa el valor de la señal hemodinámica cuando no se realiza tarea alguna. Podemos observar que alrededor de los dos segundos de haber iniciado el evento que evoca la respuesta hemodinámica, incrementa la respuesta hemodinámica que alcanza un pico máximo a los seis segundos. Tras lo cual decae y sufre un descenso por debajo del valor inicial de la línea base y recupera su valor original alrededor de los 18 segundos. Modificado de Huettel, 2009.

### Importancia de la RMf

El desarrollo de la resonancia magnética funcional ha tenido un gran impacto sobre los estudios en tiempo real que permiten medir la respuesta neural de los sujetos durante la realización de las tareas experimentales. Las ventajas evidentes de esta técnica incluyen su carácter no invasivo y su alta resolución espacial (Logothetis y Wandell, 2004; Bandettini, 2012). Existe otro tipo de técnicas que permiten medir la respuesta del cerebro en un sujeto alerta, entre las que se pueden nombrar la tomografía de emisión de positrones (PET), el electro-encefalograma y el magneto-encefalograma. La desventaja de las dos últimas técnicas es que poseen una muy baja resolución espacial. Por otra parte, el uso de sustancias radioactivas durante la PET implica un riesgo para la salud y no resulta práctico para la experimentación prolongada (Logothetis y Wandell, 2004; Bandettini, 2012).

Con todas estas ventajas y bondades, la resonancia magnética funcional se convierte en la mejor opción para realizar estudios enfocados a indagar los sustratos neurales involucrados en la percepción del tiempo y desempeño de tareas motoras donde es necesaria una alta resolución espacial de la señal generada por esta actividad.

Desafortunadamente, una de las desventajas en esta técnica es su baja resolución temporal que limita los procesos cerebrales que pueden medirse durante la realización de las tareas psicofísicas (Huettel, ).

# JUSTIFICACIÓN

---

Actualmente, son pocos los estudios que se tienen sobre los mecanismos cerebrales que intervienen durante el aprendizaje de la información temporal. Casi toda la información que se posee proviene de investigaciones hechas bajo protocolos de observación de conducta. Resulta imperativo continuar con las investigaciones sobre los sustratos neurales involucrados en la representación temporal de tareas perceptuales y motoras. De mano de la resonancia magnética funcional podremos elucidar y comprender como es que las distintas áreas comprometidas durante la adquisición y procesamiento de la información temporal se relacionan y cómo es que estas están acopladas con las distintas fases de cada una de las tareas que realizarán los sujetos. La gran ventaja que ofrece la imagenología por resonancia magnética funcional es la capacidad de observar la activación, en tiempo real, de las estructuras cerebrales empleadas en el procesamiento temporal, de manera no invasiva y con una gran precisión. Sin duda, el poder realizar este tipo de pruebas en humanos conscientes y con cabal entendimiento de las tareas a realizar, ofrece un modelo excepcional como ningún otro, ya que la complejidad de respuestas e información que ofrece un sujeto humano es pocas veces posible y en menester aprovecharla. Los resultados derivados de este estudio podrían servir para entender y tratar enfermedades donde la alteración de la percepción temporal se ve afectada, como lo son la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

# HIPÓTESIS

---

- Discriminación de intervalos de tiempo:
  - El entrenamiento intensivo producirá una disminución del umbral diferencial de los sujetos.
  
- Sincronización/Continuación:
  - El entrenamiento intensivo en la tarea de discriminación de intervalos va a mejorar el desempeño del sujeto en la realización de la tarea de sincronización/continuación, en particular en la fase de continuación.
  - Las áreas del cerebro que participarán durante la ejecución de la tarea serán: el área motora suplementaria y pre-suplementaria, los ganglios basales, la corteza premotora dorsal rostral y la corteza prefrontal dorsolateral, así como el cerebelo.
  - Durante la fase de continuación esperamos ver la activación del área motora suplementaria y pre-suplementaria, la corteza premotora dorsal rostral, los ganglios basales, la corteza prefrontal dorsolateral y el cerebelo.
  - El entrenamiento en la tarea de discriminación de intervalos provocará cambios en la señal hemodinámica medida, ya sea en la intensidad o el número de áreas que se activen, durante las fases de continuación.

# OBJETIVOS

---

Localizar e identificar, mediante resonancia magnética funcional, las áreas que modifican su actividad hemodinámica debido al aprendizaje en la tarea de discriminación de intervalos y su subsecuente generalización a la tarea de intervalos múltiples.

## Objetivos particulares

1. Medir el cambio en desempeño de los sujetos durante la tarea de discriminación de intervalos tras siete días de entrenamiento.
2. Medir el desempeño de los sujetos durante la tarea de intervalos múltiples antes y después del entrenamiento en la tarea de discriminación de intervalos de tiempo.
3. Evaluar, con resonancia magnética funcional, las diferencias de la respuesta hemodinámica, registrada en las áreas involucradas durante la tarea de intervalos múltiples, entre las sesiones pre y post entrenamiento.

# SUJETOS

---

El protocolo y los procedimientos fueron aprobados por el comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los sujetos que participaron firmaron las formas de consentimiento informado. Además fueron instruidos sobre las pruebas a realizar durante el experimento y estuvieron de acuerdo con todos los procedimientos.

Se reclutaron 12 sujetos (6 hombres y 6 mujeres) seleccionados de la población estudiantil del Instituto de Neurobiología para la validación de las tareas conductuales. Para el protocolo final se reclutaron 24 sujetos, (13 mujeres y 11 hombres) seleccionados de igual manera que para la validación.

Los criterios de inclusión y exclusión se enlistan a continuación:

## Inclusión

- Edad de 18 a 40 años
- Diestros
- Lengua materna español
- Educación media superior concluida
- Activos escolar o laboralmente

## Exclusión

- Enfermedad neurológica , neuropsiquiátrica o de abuso de sustancias
- Tratamiento médico hormonal
- Presentaron alguna contraindicación al uso del equipo de resonancia magnética
- Deficiencias visuales que no puedan ser corregidas
- Poseer objetos que interfieran con la obtención de imágenes o que signifiquen un riesgo para el sujeto (e. g. marcapasos o implantes metálicos)

# MATERIAL Y MÉTODOS

Las pruebas que se realizaron se separan en tres fases que se efectuaron de manera seriada, sin interrupciones, como se presentan a continuación:

	Día 1	Entrenamiento					Día 7
	Pre-prueba	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Post-prueba
Sincronización / Continuación (RMf)	X						X
Discriminación de Intervalos	X	X	X	X	X	X	X

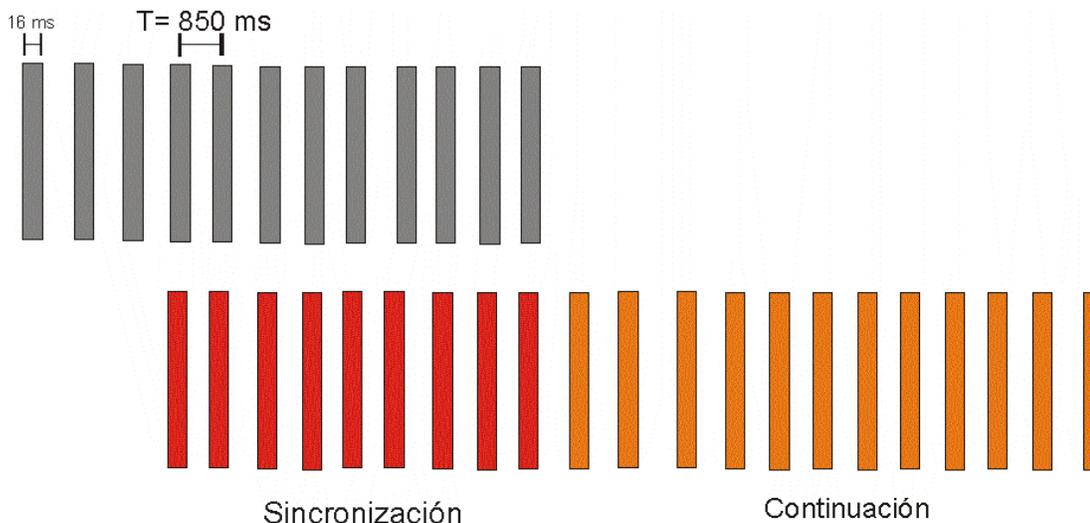
**Tabla 1.** Protocolo de entrenamiento de una semana. Las sesiones de discriminación de intervalos duraron una hora diaria. La sesión de la tarea de sincronización-continuación dentro del resonador duró media hora.

## Pre-prueba

Durante esta etapa los sujetos fueron evaluados durante la ejecución de la tarea de sincronización-continuación (dentro del equipo de resonancia magnética) y se llevó a cabo el primer día del esquema de entrenamiento intensivo en la tarea de discriminación de intervalos (ver tabla 1). Se empleó la modalidad visual para presentar los marcadores dentro de las tareas. A continuación se describen las tareas psicofísicas.

**A. Tarea de intervalo múltiple (sincronización-continuación) (RMf) (Merchant *et al.* 2008):** el estímulo visual corresponde a un cuadro al centro de la pantalla (cuadros grises en un fondo negro, 16 ms de duración, 16 cm<sup>2</sup>) que aparece de manera regular y reiterada (cada 850 ms). Al inicio de la tarea, el sujeto observaba el ritmo al cual aparece el recuadro y acompasaba su respuesta motora con él. Cuando el sujeto lo consideró pertinente (antes de que seis cuadros hayan pasado), presionó una botonera compatible con el equipo de resonancia magnética al mismo tiempo que aparecía el estímulo en pantalla con la intención de sincronizarse con él. Tras nueve pulsos de manera sincrónica, la guía visual no apareció más y el sujeto continuó presionando el botón de la botonera en once ocasiones más (figura 7), intentando producir el mismo intervalo. Al finalizar el ensayo, el sujeto recibió retroalimentación de su desempeño al mostrársele el promedio de los intervalos producidos durante la fase de sincronización y

continuación. El intervalo inter-ensayo es variable entre 12 y 14 segundos, con el fin de evitar que el sujeto se habitúe a la tarea y al intervalo inter-ensayo. En total el sujeto realizó tres bloques; el primer bloque de 20 ensayos y dos más de 16 ensayos. Los bloques tenían alrededor de tres minutos de separación entre ellos, el tiempo necesario para iniciar la secuencia de adquisición de imágenes funcionales dentro del resonador.

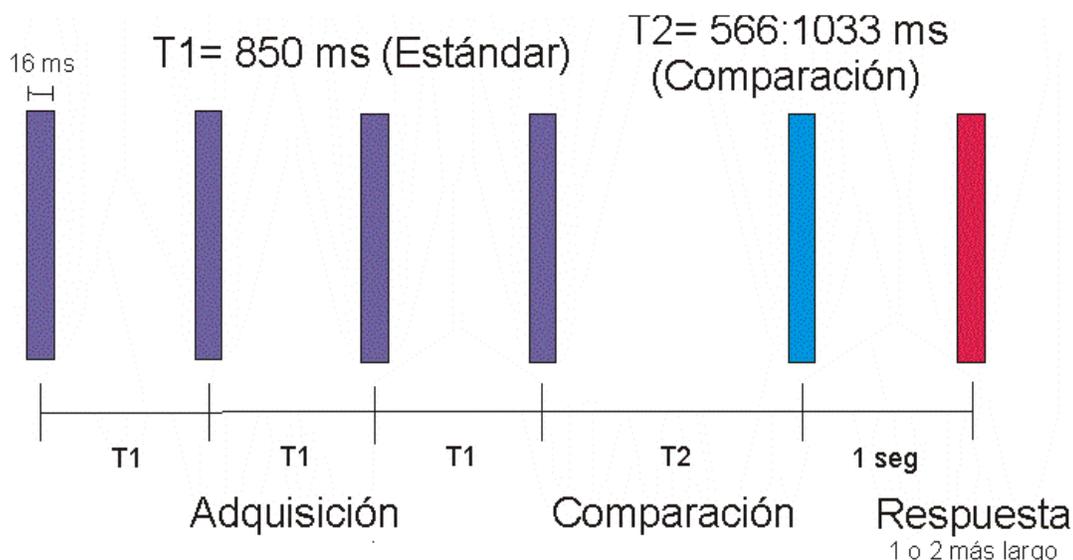


**Figura 7.** Esquema de la tarea de sincronización-continuación. En gris se ilustran las guías visuales; en rojo los pulsos con la botonera que da el sujeto para sincronizarse y en naranja vemos los pulsos correspondientes a la fase de continuación.

**B. Discriminación de intervalos temporales iterados (conductual):** Para esta tarea se empleó un modelo de intervalos fijos (Merchant *et al.* 2008). A lo largo de esta tarea se presentaron de manera aleatoria dos intervalos; uno estándar y el otro de comparación, de distinta duración, que estaban delimitados por marcadores visuales que indicaban el inicio y el fin de cada intervalo. La duración del intervalo estándar fue de 850 ms, este intervalo permaneció inmutable durante toda la prueba.

Para la selección del intervalo de comparación se utilizó una lista de ocho valores con una duración de 566, 666, 783, 816, 883, 916, 1033 y 1130 ms (Zarco *et al.*, 2008; Bartolo y Merchant, 2009). Estos intervalos fueron seleccionados cuidadosamente para maximizar la calidad del límite de los umbrales. El valor del intervalo de comparación se seleccionó al inicio de cada ensayo de manera pseudo-aleatoria. El primer intervalo se presentó consecutivamente durante tres ocasiones, esto quiere decir que los marcadores se presentaron cuatro veces separados entre sí el tiempo correspondiente al intervalo en turno. El segundo intervalo inició al desaparecer la cuarta guía visual y terminó con la quinta guía visual. Al concluir el último intervalo el sujeto respondió con una de las dos teclas, flecha izquierda o derecha, si el primer intervalo fue el más largo o si el segundo lo fue, respectivamente (figura 8). El intervalo inter-ensayo fue de tres segundos. Cada sujeto realizó cuatro bloques de 80 ensayos cada uno; que se subdividen en diez repeticiones. Cada repetición consistió en la presentación consecutiva y aleatorizada de los ocho intervalos de comparación. Los sujetos recibieron retroalimentación sobre si el

ensayo fue correcto o incorrecto. Al final de cada bloque se calculó el valor del umbral diferencial para el intervalo de comparación.



**Figura 8.** Esquema de la tarea de discriminación de intervalos de tiempo iterados. El esquema representa En morado se muestran las guías visuales correspondientes a la presentación del primer intervalo; en azul se muestra la quinta guía visual que marca el final del segundo intervalo. La barra roja indica el momento en que el sujeto responde la tarea.

Todas las tareas se programaron utilizando Matlab R2013a y las funciones del complemento Psychtoolbox.

### Entrenamiento

Esta fase abarcó del día uno al día siete. Diariamente los sujetos realizaron la prueba de discriminación de intervalos temporales iterados. Se efectuaron cuatro bloques de diez repeticiones cada uno (80 ensayos). Esta fase tuvo una duración aproximada de 1 hora.

### Prueba

Una vez terminado el entrenamiento los sujetos realizaron las mismas pruebas que se realizaron durante la pre-prueba.

### Adquisición de imágenes

La obtención de imágenes se realizó en un equipo de resonancia magnética de 3.0 Teslas marca Philips, modelo Achieva TX (Best The Netherlands), en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología, UNAM. Se empleó una antena de cráneo de 32 canales. Los parámetros de adquisición de las imágenes sensibles al efecto BOLD fueron las siguientes: secuencia Echo Planar Imaging-Gradient echo (EPI-GRE), Tiempo de Repetición (TR) = 2 s, Tiempo de Eco (TE) = 27 ms, 31 cortes (axiales) = de

4 mm de espesor, con cobertura total del cerebro. El volumen de resolución espacial del voxel fue de  $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$ .

Adicionalmente, se obtuvieron imágenes de alta resolución con contraste T1 empleando una secuencia 3D-SPGR (Spoiled Gradient Recalled Acquisition in Steady State) con una resolución final de  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ .

### Análisis de imágenes

Las imágenes T2 obtenidas fueron procesadas y analizadas utilizando FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) versión 5.98, una herramienta incluida dentro de la paquetería de FSL 5 (FMRIB's Software Library).

Todos los volúmenes fueron realineados espacialmente con respecto al primer volumen adquirido, con seis grados de libertad para la corrección, esto con el fin de resarcir los movimientos de la cabeza en los tres ejes (antero-posterior, ventral-dorsal y lateral). Posteriormente se corrigieron temporalmente cada una de las rebanadas por volumen; esto para enmendar cualquier cambio en la señal hemodinámica ocasionado por la adquisición ordinal de las rebanadas. El siguiente paso consistió en el uso de un filtro gaussiano con la finalidad de suavizar las imágenes (6 mm de ancho total a la mitad del máximo) para aumentar la razón señal-ruido y para asegurar la validez del análisis estadístico por medio de la teoría de campos aleatorios.

Se realizó un análisis de primer nivel para cada uno de los tres bloques por sesión (pre y post) de cada sujeto. En cada análisis se modelaron las fases de sincronización y continuación. Como resultado se obtuvieron los mapas estadísticos de activación de las áreas involucradas durante la realización de cada fase. Tras hacer el análisis estadístico se procedió a normalizar y registrar los datos en el espacio estándar del atlas MNI152 (Montreal Neurological Institute).

Una vez realizado el análisis de primer nivel para todos los sujetos, se procedió a construir una máscara que incluyera el promedio de todos los mapas de activación de los 19 sujetos en las sesiones pre y post; el producto fue una máscara de las regiones que se activaron de manera común para todos los sujetos en la fase de continuación.

Para el análisis por grupo se empleó un modelo de efectos mixtos; en el cual, se considera la variabilidad entre e intra-sujetos, lo que permite hacer inferencias poblacionales con los resultados. En este punto se utilizó la máscara para acotar el análisis a regiones que *a priori* se sabía presentaban cambios en su actividad con respecto a la línea base. A continuación se realizaron ocho tipos de contrastes, cuatro por cada grupo y cuatro entre grupos solamente de la fase de continuación. En el primer contraste se obtuvo al restar la actividad post-entrenamiento a la actividad pre-entrenamiento (pre>post) para encontrar las áreas que se activaron más, antes del entrenamiento para cada grupo. El contraste contrario (post>pre) muestra las áreas que

aumentaron su actividad tras la semana de entrenamiento. De igual manera, se contrastaron el grupo de aprendizaje contra el de no aprendizaje en la sesión pre-entrenamiento y post-entrenamiento (Aprendizaje>No aprendizaje y No aprendizaje>Aprendizaje). Este último contraste tiene como objetivo evidenciar las áreas que se activan de manera diferencial entre los dos grupos y cómo podrían explicar la ausencia de aprendizaje y generalización.

Finalmente en las imágenes del análisis de segundo nivel se estableció un umbral para *clústers* con una  $z > 2.3$  y un umbral de significancia de *clústers* (corregidos) de  $p = 0.05$ .

<sup>1</sup>El término *clúster* hace referencia a un grupo de voxels contiguos que superan el nivel de significancia de activación y que además, tras la corrección por comparaciones múltiples, se asegura que no se presentaron de manera azarosa.

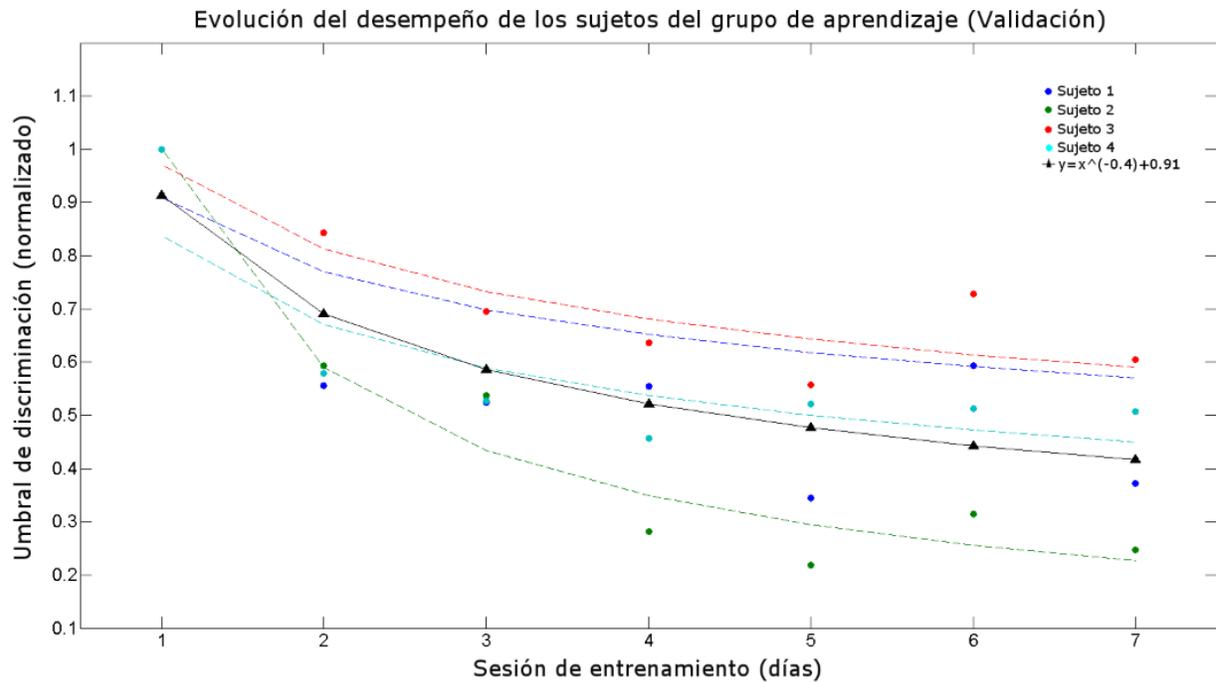
# RESULTADOS

---

## Análisis de conducta

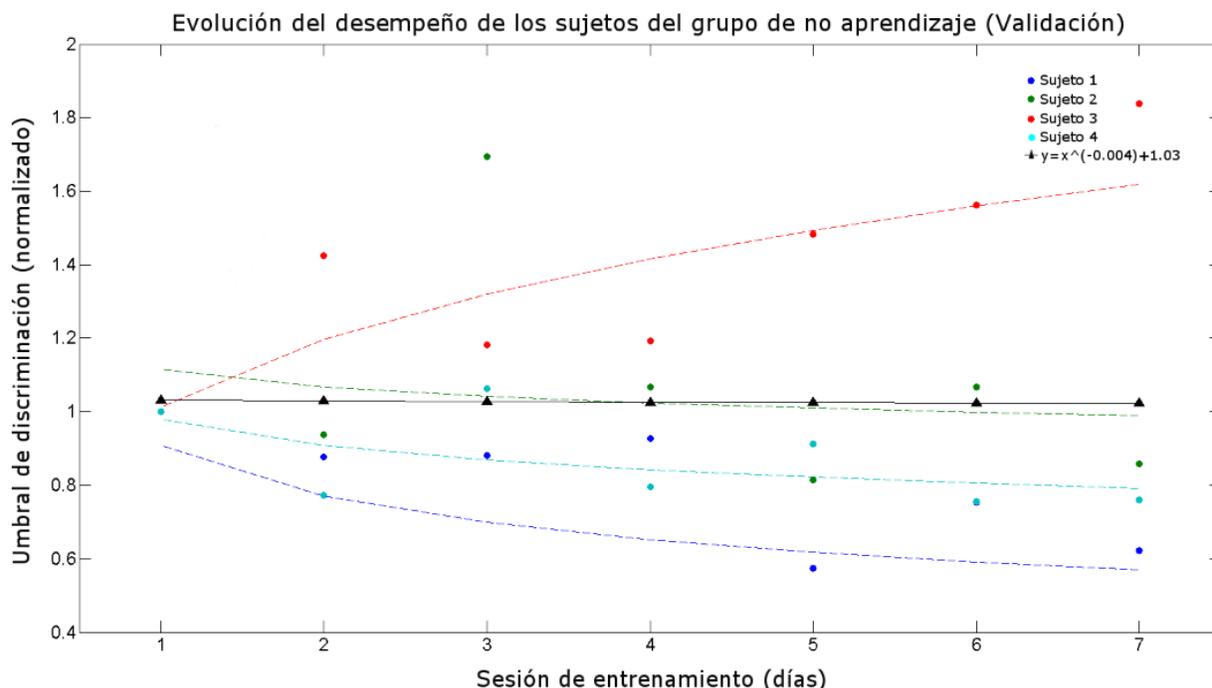
Con la finalidad de evaluar la efectividad de nuestras pruebas fue necesario validar las tareas. Se realizaron tres bloques de validación, en los cuales se fueron ajustando las tareas psicofísicas para obtener los mejores resultados. En este apartado, se presentan los sujetos del último bloque de validación. Se reclutaron doce sujetos; seis hombres y seis mujeres. A cada sujeto se le aplicó todo el protocolo de experimentación; con la única diferencia de que la tarea de sincronización-continuación no se realizó dentro del resonador.

Para la tarea de discriminación de intervalos de tiempo se analizaron las cuatro medias por día del umbral diferencial. Debido a que los sujetos tuvieron umbrales de discriminación iniciales muy diferentes, optamos por normalizar los datos con respecto al umbral del día uno. Para cada sujeto se ajustaron los datos de la media de los umbrales a una función de poder (rutina programada en MatLab). El modelo de la función de poder fue el siguiente:  $y = x^m + b$ , donde la  $m$  corresponde a la pendiente de la función y la  $b$  a la ordenada al origen. También se realizó un análisis de varianza (ANOVA) unifactorial, donde el factor era el día de entrenamiento. Si el ajuste a la función de poder era significativo ( $p < 0.05$ ), la pendiente de la función era negativa y el análisis ANOVA era significativo ( $p < 0.05$ ) con valores de  $t$  positivos, se consideraba que el sujeto había aprendido. Cuatro, de los doce sujetos, mostraron una disminución progresiva del umbral diferencial (figura 9 y tabla 2).



**Figura 9.** Efecto del entrenamiento intensivo sobre el umbral diferencial en la tarea de discriminación de intervalos de tiempo. En las gráficas se muestran las medias del umbral por sujeto para cada día de entrenamiento. En negro podemos apreciar el ajuste a la función de poder que mejor describe los resultados ( $p < 0.05$ ).  $n = 4$ .  $y$ , umbral;  $x$ , sesión de entrenamiento.

Contrario a lo que otras investigaciones reportan (Karmarkar y Buonomano, 2003; Bueti *et al.*, 2012) el porcentaje de sujetos que aprendieron fue del 30%. Esto nos habla, de manera indirecta, de que la dificultad de la tarea es elevada. De este punto en adelante nos referiremos a los sujetos que aprendieron como el grupo con **Aprendizaje** y el resto formaran parte del grupo de **No Aprendizaje** (figura 10 y tabla 3). Cabe destacar que el grupo de no aprendizaje tenía sujetos cuyo desempeño era bueno desde el inicio (umbrales iniciales menores a 100 ms). Estos sujetos, al parecer, tenían una representación interna del intervalo a entrenar muy refinada; por lo que el entrenamiento no tuvo efecto sobre ellos. A estos sujetos decidimos eliminarlos del grupo de no aprendizaje, lo que nos dejó con cuatro miembros en cada grupo.



**Figura 10.** Efecto del entrenamiento intensivo sobre el umbral diferencial en la tarea de discriminación de intervalos de tiempo. En las gráficas se muestran las medias del umbral por sujeto para cada día de entrenamiento. En negro podemos apreciar el ajuste a la función de poder que mejor describe los resultados ( $p > 0.05$ ). Estos sujetos corresponden a aquellos que no mostraron cambios significativos en su aprendizaje.  $n = 4$ .  $y$ , umbral;  $x$ , sesión de entrenamiento.

En el ANOVA por grupo, el de aprendizaje tuvo un efecto de los días de entrenamiento con respecto al umbral ( $F = 8.858$ ,  $p < 0.01$ ), mientras que el grupo de no aprendizaje no tuvo efecto del día de entrenamiento ( $F = 0.228$ ,  $p = 0.963$ ). Consecutivamente se promediaron las medias de todos los sujetos por grupo para proceder a realizar una regresión no lineal por día del umbral diferencial. Consistentemente el ajuste de la curva de poder presentó valores de  $p$  significativos ( $p < 0.05$ ) y una pendiente negativa para el ajuste a la curva, sólo para el grupo de aprendizaje (tabla 2); mientras que el grupo de no aprendizaje no cumplió con ninguno de estos parámetros (tabla 3).

Sujeto	b	m	$r^2$	$p$
1	0.8781	-0.4085	0.6457	0.0294*
2	1.0006	-0.7609	0.8764	0.0019*
3	0.9702	-0.2556	0.7553	0.0110*
4	0.8374	-0.3197	0.7131	0.0168*
<b>Regresión</b>	0.9138	-0.4044	0.8501	0.0031*

**Tabla 2.** Se muestran los valores resultantes del ajuste a una función de poder de los umbrales por día de los sujetos que pertenecientes al grupo de aprendizaje (validación). \*Sujetos con  $p < 0.05$ . b, ordenada al origen; m, pendiente de la función;  $r^2$ , coeficiente de determinación.

Estos resultados hacen evidente que el entrenamiento intensivo es capaz de disminuir el umbral diferencial de los sujetos durante la realización de la tarea; aunque también es pertinente resaltar que un porcentaje bajo de sujetos presentan mejoría en la ejecución de la tarea.

Sujeto	b	m	r <sup>2</sup>	p
1	1.0495	-0.2322	0.5730	0.0488*
2	1.1146	-0.0611	0.0303	0.7089
3	1.0133	0.2409	0.6502	0.0284
4	0.9804	-0.1092	0.2789	0.2230
Regresión	1.0323	-0.0043	0.0015	0.9331

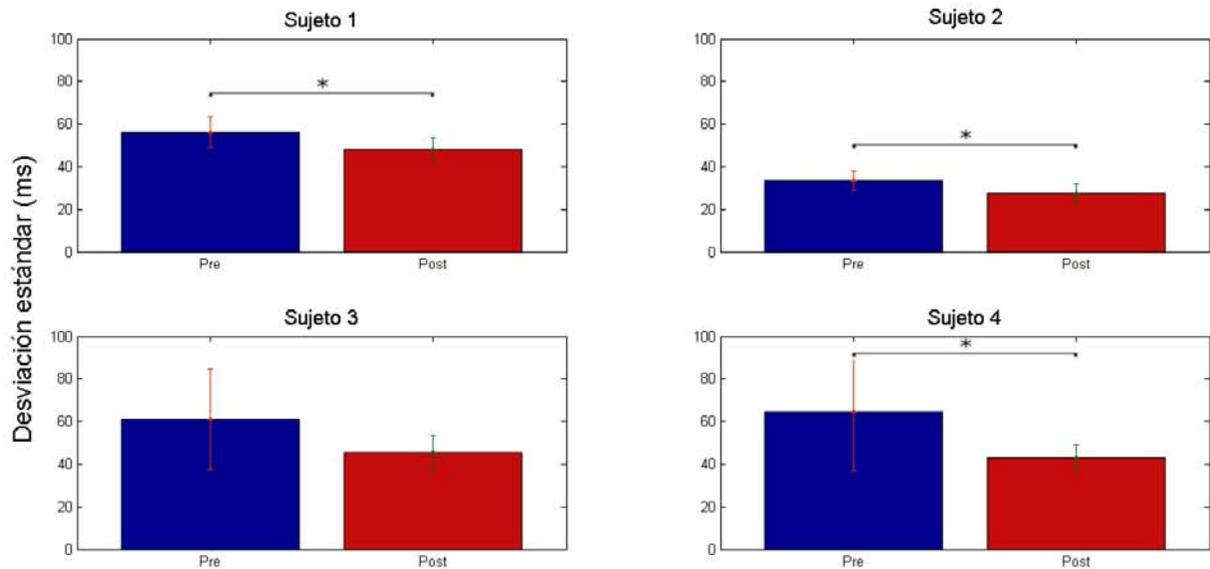
**Tabla 3.** Valores resultantes de la regresión no lineal de los umbrales por día de los sujetos del grupo de no aprendizaje (validación). b, ordenada al origen; m, pendiente de la función; r<sup>2</sup>, coeficiente de determinación.

Una vez separados los grupos en sujetos con aprendizaje y sin aprendizaje, se procedió a evaluar su desempeño en la tarea de sincronización-continuación de manera individual y por grupo. Para la fase de continuación se calculó la variabilidad temporal, medida como la desviación estándar inter-intervalo y la desviación estándar total de todos los intervalos producidos (gráficas no mostradas). Una reducción en la variabilidad nos habla de una mejora en la precisión de los intervalos producidos.

En total, cada sujeto realizó tres bloques de 20 ensayos cada uno con siete inter-intervalos por ensayo para la fase de continuación (siete pulsaciones en total). Por sesión se obtuvieron 420 inter-intervalos que fueron divididos en diez sub-bloques de 42 inter-intervalos para calcular la desviación estándar por sub-bloque.

Se realizó un ANOVA de medidas repetidas para ver si existía un efecto del grupo (Aprendizaje o No Aprendizaje) o de la sesión (pre o post) sobre la variabilidad temporal de la fase de continuación. Se encontró un efecto de la interacción Grupo x Sesión ( $F=6.088$ ,  $p=0.016$ , Greenhouse-Geisser). Como prueba *post hoc* los diez bloques pre-entrenamiento y post-entrenamiento fueron comparados por medio de una *t* de Student (tablas 4 y 5) por grupo. El grupo de aprendizaje mostró diferencias significativas en la reducción de la variabilidad inter-intervalo (prueba *t*,  $SD=7.16$ ,  $t=3.584$ ,  $p=0.037$ ) (figura 13); sin embargo, los sujetos pertenecientes al grupo de no aprendizaje no mostraron ningún cambio en su variabilidad (prueba *t*,  $SD=12.69$ ,  $t=-0.077$ ,  $p=0.941$ ) (figura 13).

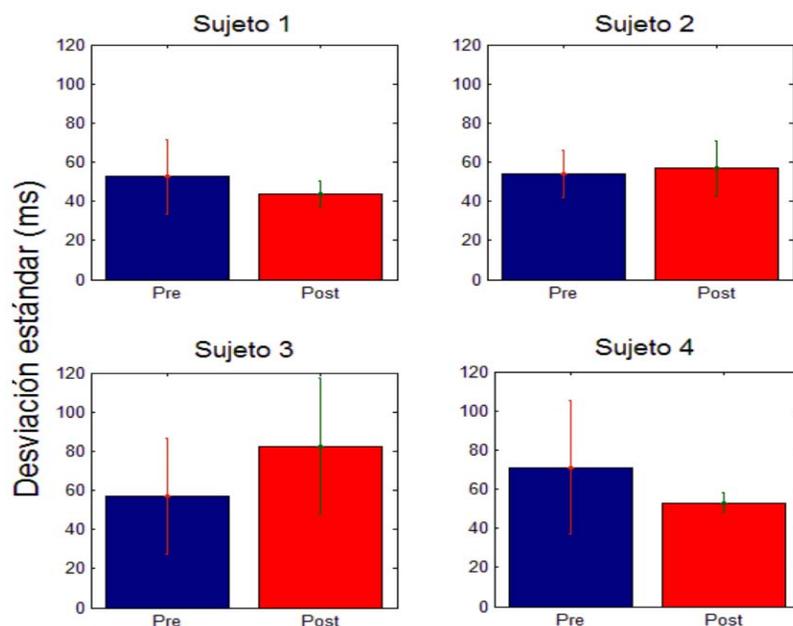
Es evidente que existe una reducción en la variabilidad temporal de los sujetos pertenecientes al grupo de aprendizaje; de hecho, tres de ellos presentaron una disminución significativa de la variabilidad después del entrenamiento. Sólo uno de los sujetos presentó cambios marginales ( $p=0.082$ ) (tabla 4 y figura 11). Ninguno de los sujetos pertenecientes al grupo de no aprendizaje mostró disminución significativa de la variabilidad inter-ensayo (tabla 5 y figura 12).



**Figura 11.** Efecto de la generalización espacial del aprendizaje después de siete días de entrenamiento, en la ejecución de la fase de continuación del grupo de aprendizaje (validación). En azul se presentan los datos de la pre-prueba y en rojo los de la prueba. Las barras corresponden a la desviación estándar inter-intervalo para los sujetos que mostraron aprendizaje significativo en la tarea de discriminación de intervalos de tiempo (\**t* de Student,  $p < 0.05$ ).

Sujeto	SD	t	p
1	8.47106	3.066	0.013*
2	7.79722	2.391	0.040*
3	25.33282	1.955	0.082
4	25.47021	2.679	0.025*
Grupo	7.16441	3.584	0.037*

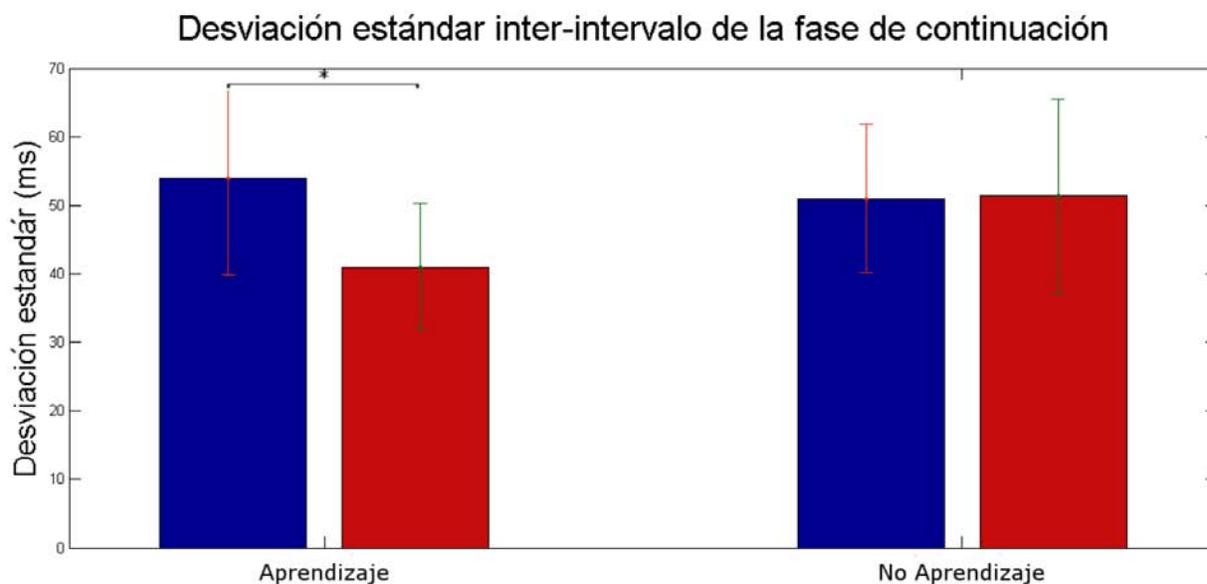
**Tabla 4.** Valores resultantes de la prueba *t* entre la variabilidad del primer día y el último día de la fase de continuación de los sujetos del grupo de aprendizaje. \*Sujetos con  $p < 0.05$ .



**Figura 12.** Efecto de la generalización espacial del aprendizaje después del entrenamiento, en la ejecución de la fase de continuación para el grupo de no aprendizaje (validación). En azul se presentan los datos de la pre-prueba y en rojo los de la prueba. Se observa la desviación estándar inter-intervalo (\* $t$  de Student,  $p > 0.05$ ).

Sujeto	SD	t	p
1	22.15515	1.221	0.253
2	27.48872	-2.932	0.017
3	10.23444	-.944	0.370
4	30.68268	1.857	0.096
Grupo	12.69256	-0.077	0.941

**Tabla 5.** Valores resultantes de la prueba  $t$  entre la variabilidad del primer día y el último día de la fase de continuación de los sujetos del grupo de no aprendizaje. Valores de  $t$  menores a 0 indican un aumento de la variabilidad tras el entrenamiento.



**Figura 13.** Efecto de la generalización espacial del aprendizaje después de siete días de entrenamiento; para el grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje, en la ejecución de la fase de continuación. En azul se presentan los datos de la pre-prueba y en rojo los de la prueba. Se muestra la desviación estándar inter-intervalo para ambos grupos (media  $\pm$ SEM) (\**t* de Student,  $p < 0.05$ ). Grupo de aprendizaje  $n=4$ , grupo de no aprendizaje  $n=4$ .

La disminución en la variabilidad en la fase de continuación después del entrenamiento es prueba clara de la generalización espacial del aprendizaje. Aunque el porcentaje de sujetos que aprenden es por debajo del azar, la correlación que establecen la disminución del umbral diferencial y la disminución de la variabilidad inter-intervalo post-entrenamiento habla de la mejora de la representación interna del intervalo de 850 ms para su posterior utilización durante la tarea de sincronización-continuación.

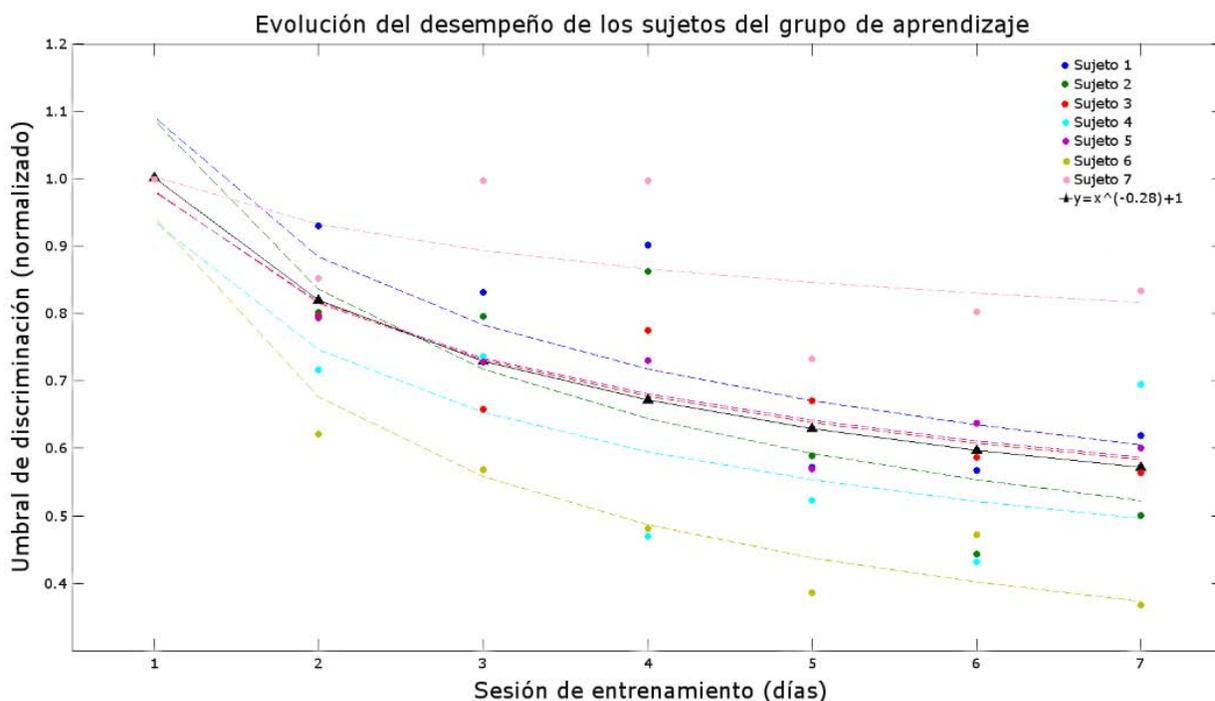
## Protocolo resonancia magnética

### Análisis conductual

Una vez establecidos los lineamientos a los cuales nos apegamos para determinar si los sujetos aprendieron y generalizaron, procedimos a ejecutar el protocolo de experimentación en su fase de resonancia magnética.

En total se reclutaron 24 sujetos para esta segunda fase. De los cuales cinco fueron descartados debido a problemas con la adquisición de las imágenes de resonancia magnética. De manera consistente únicamente el 35% de los sujetos presentaron reducción significativa del umbral de discriminación temporal y disminución de la variabilidad inter-intervalo durante la fase de continuación las tareas de discriminación de intervalos y sincronización-continuación, respectivamente.

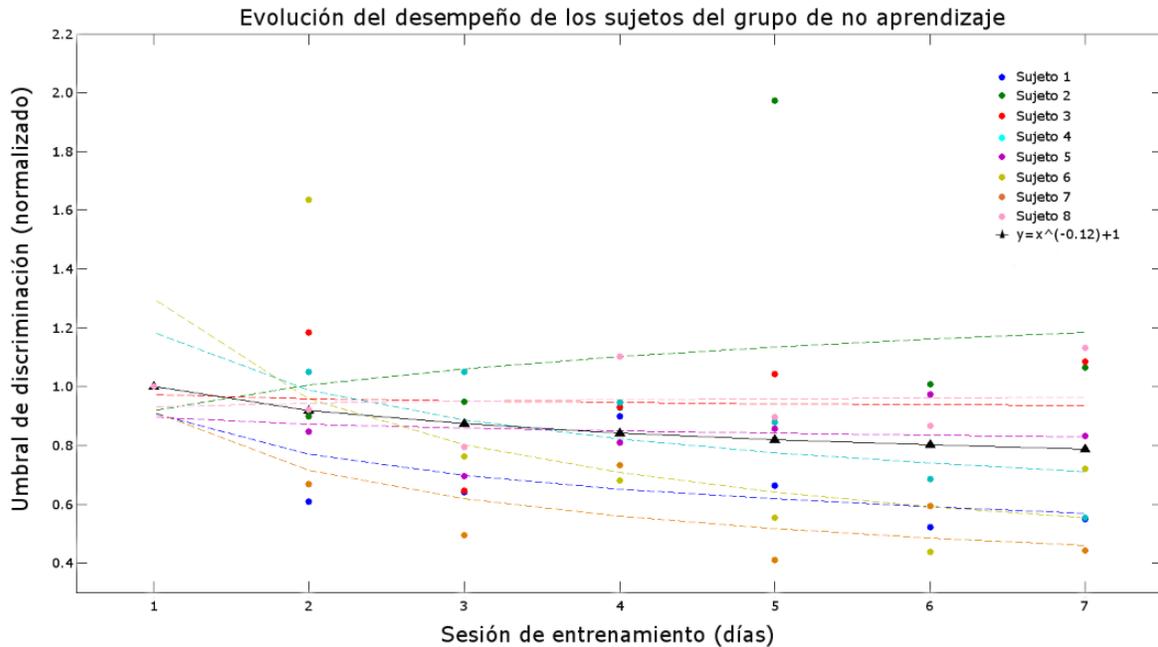
Dentro del grupo de aprendizaje en la tarea de discriminación de intervalos hubo dos sujetos con valores de  $p$  que no se ajustaban al criterio inclusión; el sujeto cuatro y el sujeto siete; sin embargo presentaron valores marginales y debido a su desempeño en la tarea de sincronización-continuación se decidió incluirlos dentro del grupo de aprendizaje (tabla 6 y figura 14). De los doce sujetos que conformaron el grupo de no aprendizaje, se eliminaron cuatro siguiendo el mismo criterio que en el protocolo de validación; debido a que su umbral diferencial inicial ya era bajo y el entrenamiento no tuvo efecto. Ninguno de los ocho restantes presentó un ajuste a una función de poder con una  $p$  menor a 0.05 (tabla 7 y figura 15). Al igual que en el protocolo de validación, los valores umbral por día se normalizaron con respecto al umbral inicial.



**Figura 14.** Efecto del entrenamiento intensivo sobre el umbral de discriminación diario de los sujetos que pertenecen al grupo de aprendizaje. Cada color de puntos representa a un sujeto ( $n=7$ ). En negro se aprecia el ajuste a una función de poder de la media de todos los sujetos ( $p<0.05$ ).  $y$ , umbral;  $x$ , sesión de entrenamiento.

Sujeto	b	m	$r^2$	$p$
1	1.0915	-0.3026	0.7117	0.0170*
2	1.0863	-0.3766	0.7200	0.0157*
3	0.9827	-0.2681	0.8528	0.0029*
4	0.9357	-0.3264	0.5676	0.0505
5	0.9815	-0.2641	0.8970	0.0011*
6	0.9416	-0.4761	0.9225	0.0005*
7	1.0027	-0.1052	0.3334	0.1745
Regresión	1.0017	-0.2885	0.8964	0.0012*

**Tabla 6.** Valores resultantes de la regresión no lineal de los umbrales por día de los sujetos del grupo de aprendizaje. \*Sujetos con  $p<0.05$ . b, ordenada al origen; m, pendiente de la función;  $r^2$ , coeficiente de determinación.



**Figura 15.** Gráfica que muestra la falta de efecto sobre el umbral de discriminación diario de los sujetos pertenecientes al grupo de no aprendizaje. Cada color de puntos representa a un sujeto ( $n=8$ ). En negro aparece el ajuste a una función de poder de las medias de todos los sujetos ( $p>0.05$ ).  $y$ , umbral;  $x$ , sesión de entrenamiento.

Con respecto a la tarea de sincronización-continuación se realizaron tres bloques; el primero de 20 ensayos y los otros dos de 16 ensayos. Los primeros cuatro ensayos del primer bloque se descartaron por razones de adaptación del sujeto. Por cada ensayo el sujeto generó nueve inter-intervalos en la fase de continuación. En total se produjeron 432 inter-intervalos, los cuales se dividieron en 8 sub-bloques de 54 inter-intervalos cada uno. Observamos que los últimos dos sub-bloques de cada sujeto presentaban una disminución de la variabilidad, no antes vista durante la validación. Por lo que decidimos eliminar los últimos dos sub-bloques. De nueva cuenta realizamos un ANOVA de medidas repetidas para observar si había efecto del grupo o la sesión sobre la variabilidad temporal de la fase de continuación. Encontramos efecto en la interacción Grupo x Sesión ( $F=27.788$ ,  $p<0.01$ , Greenhouse-Geisser). Como prueba *post hoc*, se compararon las medias de todos los sujetos por grupo. Pudimos observar que el grupo de aprendizaje disminuyó significativamente su variabilidad temporal después del entrenamiento (prueba  $t$ ,  $SD=11.7688$ ,  $t=3.312$ ,  $p=0.013$ ) (tabla 8 y figura 16). Por el contrario, el grupo de no aprendizaje no mostró cambios significativos en la variabilidad inter-intervalo (prueba  $t$ ,  $SD=7.3259$ ,  $t=0.793$ ,  $p=0.445$ ) (tabla 9 y figura 16).

Los sujetos del grupo de aprendizaje presentaron una disminución significativa de la variabilidad inter-intervalo post entrenamiento (tabla 6). Solamente un sujeto presentó un valor de  $p$  marginal, 0.091, pero considerando su curva de aprendizaje y el ruido

inherente a los datos recabados se incluyó dentro del grupo de aprendizaje. Por su parte, ningún integrante del grupo de no aprendizaje mostró disminución significativa de la variabilidad inter-intervalo (tabla 7).

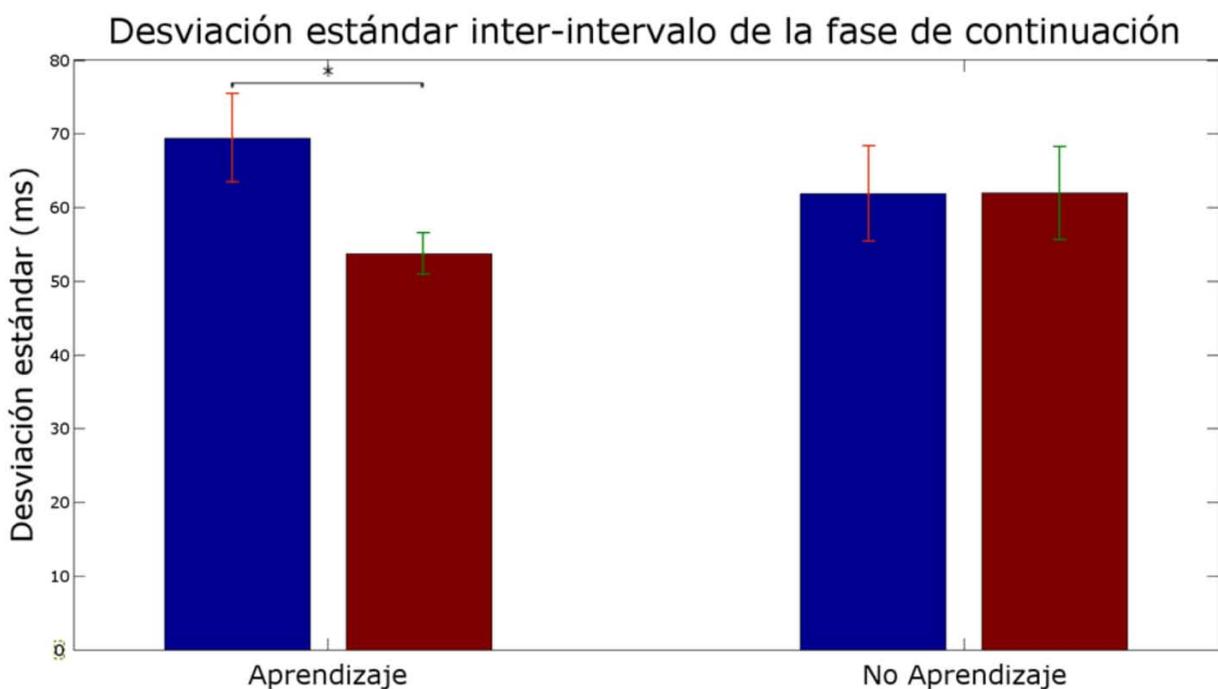
Sujeto	b	m	r <sup>2</sup>	p
1	0.9092	-0.2396	0.4500	0.0990
2	0.9189	0.1305	0.1072	0.4734
3	0.9727	-0.0197	0.0046	0.8842
4	1.1841	-0.2625	0.5427	0.0589
5	0.8969	-0.0401	0.0519	0.6230
6	1.2992	-0.4383	0.5009	0.0751
7	0.9149	-0.3546	0.6052	0.0394
8	0.9311	0.0181	0.0092	0.8376
<b>Regresión</b>	1.0000	-0.1233	0.4944	0.0779

**Tabla 7.** Valores resultantes de la regresión no lineal de los umbrales por día de los sujetos del grupo de no aprendizaje. b, ordenada al origen; m, pendiente de la función; r<sup>2</sup>, coeficiente de determinación.

Sujeto	SD	t	p
1	6.0383	3.086	0.027*
2	17.7615	2.093	0.091
3	8.2126	3.649	0.015*
4	12.9478	5.903	0.002*
5	9.1569	2.678	0.044*
6	7.4923	3.026	0.029*
7	17.1541	3.990	0.010*
<b>Grupo</b>	11.7688	3.312	0.013*

**Tabla 8.** Valores resultantes de la prueba t entre la variabilidad del primer día y el último día de la fase de continuación de los sujetos del grupo de aprendizaje. \*Sujetos con p<0.05.

Los resultados obtenidos muestran de manera consistente que el aprendizaje dentro de la tarea de discriminación de intervalos va acompañado de la generalización espacial en la fase de continuación en la tarea de intervalo múltiple que se refleja en la disminución de la variabilidad temporal post entrenamiento.



**Figura 16.** Efecto de la generalización espacial del aprendizaje después de siete días de entrenamiento para el grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje en la ejecución de la fase de continuación. En azul se presentan los datos la pre-prueba y en rojo los de la prueba. Se muestra la desviación estándar inter-intervalo para ambos grupos (media  $\pm$ SEM) (\**t* de Student,  $p < 0.05$ ).

Sujeto	SD	<i>t</i>	<i>p</i>
1	6.0318	0.207	0.844
2	6.0525	-3.899	0.011
3	6.0290	1.114	0.316
4	21.4509	0.910	0.404
5	19.9048	0.186	0.860
6	13.0941	-2.298	0.070
7	19.9834	0.857	0.431
8	10.3042	0.399	0.706
<b>Grupo</b>	7.3259	0.793	0.445

**Tabla 9** Valores resultantes de la prueba *t* entre la variabilidad del primer día y el último día de la fase de continuación de los sujetos del grupo de no aprendizaje.

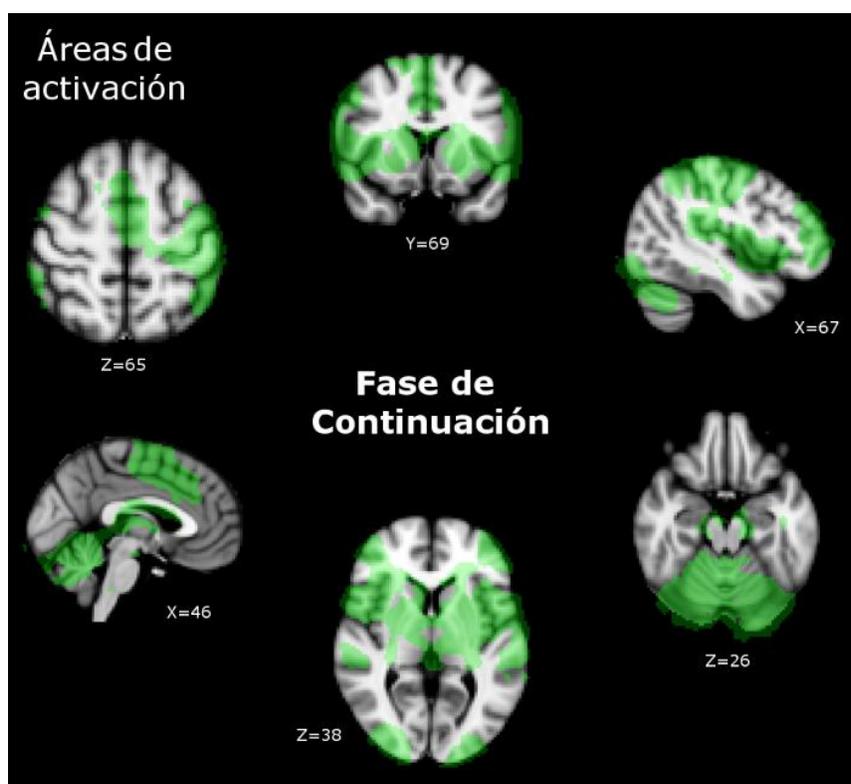
La consistencia de los resultados entre el protocolo de validación y el de resonancia demuestra que realizar la tarea de intervalo múltiple dentro del equipo de resonancia magnética no influye de manera significativa en el desempeño de los sujetos, lo que sustenta la validez de los resultados obtenidos.

#### Actividad funcional (RMf)

Los resultados que se muestran a continuación corresponden al resumen de activación cerebral de 19 sujetos (edad media 26.52 años  $\pm$  3.67); 7 del grupo de aprendizaje y 12 del grupo de no aprendizaje.

Cuando los sujetos realizan la tarea de intervalo múltiple en la fase de continuación un gran número de regiones incrementan su actividad con respecto a la

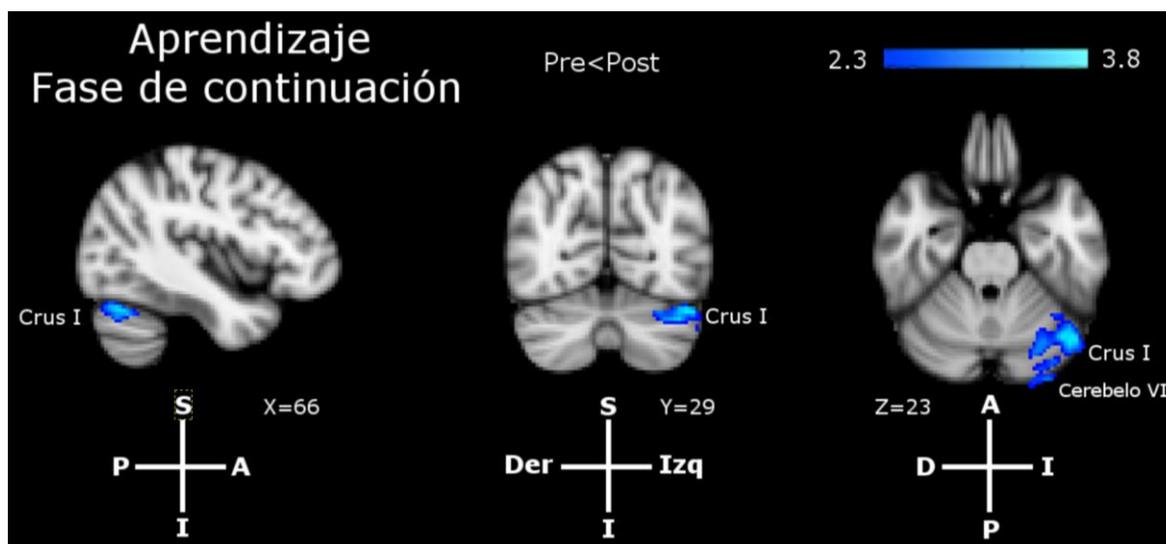
línea base. La mayoría de estas regiones corresponden a áreas pertenecientes al circuito motor, al de atención y memoria de trabajo. En el hemisferio izquierdo tenemos actividad en: Área de Brodmann (BA) 1 (giro postcentral), BA 2 (giro postcentral), BA 3 (giro postcentral), BA 4 (giro precentral), BA 6 (área motora suplementaria y giro precentral), BA 7 (corteza occipital lateral y giro angular), BA 8 (giro paracingular), BA 9 (giro frontal medio y giro precentral), BA 10 (polo frontal), BA 13 (corteza insular, corteza opercular frontal y giro de Heschl), BA 17 (polo occipital), BA 18 (corteza occipital lateral), BA 19 (corteza occipital lateral), BA 22 (lóbulo temporal y giro temporal superior posterior), BA 22 (*planum polare*)BA 24 (giro cingular anterior y giro paracingular), BA 32 (giro cingular anterior y giro paracingular), BA 40 (giro supramarginal y giro angular), BA 41 (giro temporal superior posterior y plamun temporale), BA 44 (giro frontal inferior y corteza opercular central), BA 45 (corteza opercular frontal), BA 46 (polo frontal), BA 47 (corteza opercular frontal), caudado, putamen, globo pálido, tálamo (núcleo ventral lateral, pulvinar, núcleo ventral posterior medial, núcleo ventral posterior lateral, núcleo posterior lateral, núcleo dorsal medial, núcleo anterior y cuerpos mamilares), cerebelo I-IV, V, VI, VII, VIII, Vérnix IX, Crus I y Crus II (figura 17).



**Figura 17.** Promedio de activación de todos los sujetos en ambas sesiones, pre y post-prueba, durante la fase de continuación de la tarea de intervalo múltiple. Se observa que hay actividad en una red sensorimotora que comprende principalmente áreas premotoras, M1, S1, regiones parietales, temporales, occipitales, ganglios basales y cerebelo. X: coordenadas en el plano sagital; Y: coordenadas en el plano coronal y Z: coordenadas en el plano transversal (espacio estándar MNI 152). Este mapa de activación se utilizó como máscara para concentrar y limitar el análisis estadístico sólo a estas regiones.

En cuanto al hemisferio derecho encontramos actividad en: BA 6 (área motora suplementaria), BA 9 (giro precentral), BA 10 (polo frontal), BA 13 (corteza opercular frontal), BA 17 (polo occipital), BA 18 (corteza occipital lateral), BA 22 (lóbulo temporal y giro temporal superior posterior), BA 24 (giro cigular anterior), BA 32 (giro cingular anterior y giro paracingular), BA 40 (giro supramarginal y giro angular), BA 44 (giro frontal inferior y corteza opercular central), BA 46 (polo frontal), caudado, putamen, globo pálido, tálamo (núcleo ventral lateral, núcleo ventral posterior lateral, núcleo ventral posterior medial, núcleo dorsal medial y núcleo anterior) y cerebelo I-IV, V, VI, VIII, Vérnix IX, Crus I y Crus II (figura 17).

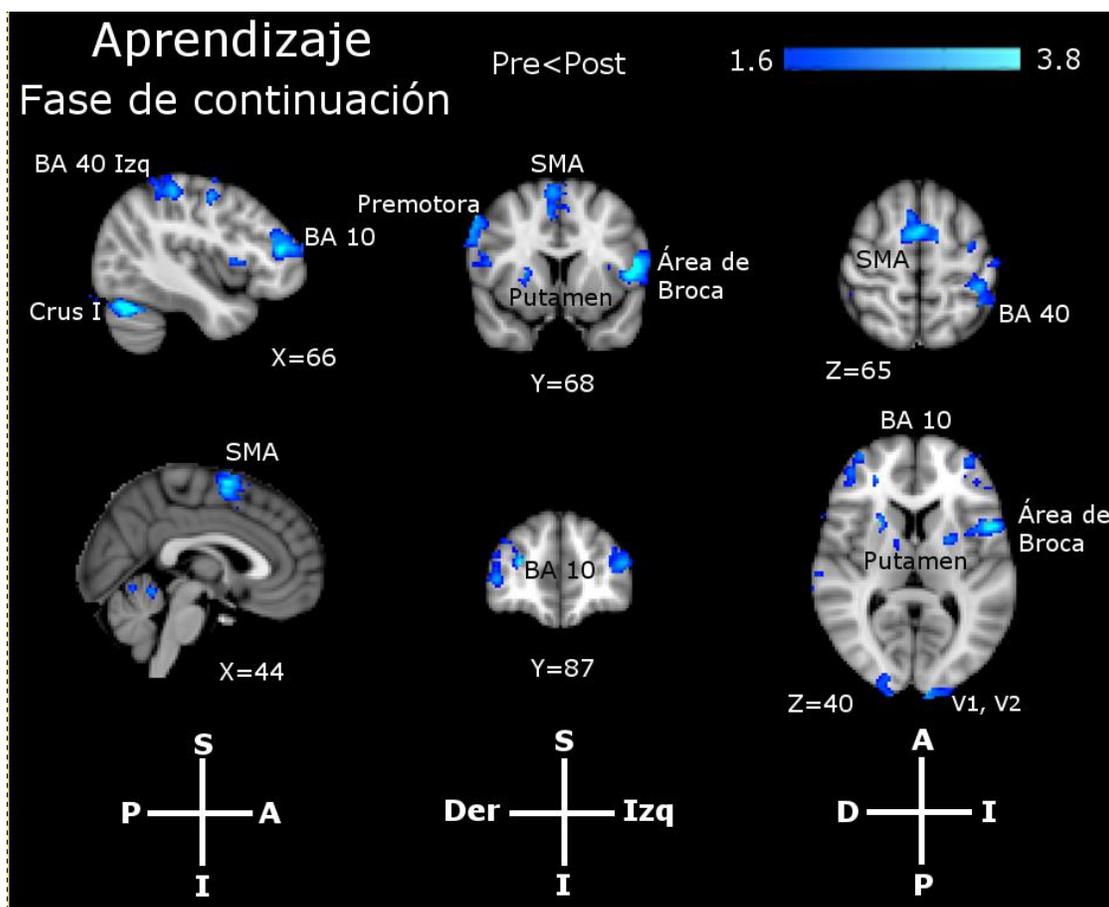
Una vez establecida la máscara de activación para la fase de continuación, procedimos a realizar los análisis de contraste para los sujetos del grupo de aprendizaje. Se modelaron las áreas que aumentan su actividad antes del entrenamiento y después del entrenamiento. Se encontró un clúster de gran tamaño en el hemisferio cerebelar izquierdo en Crus I sólo para el contraste Pre<Post. A este resultado se le hizo una corrección por clúster ( $z=2.3$  y  $p<0.05$ ) (figura 18).



**Figura 18.** Actividad relacionada con el aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de intervalo múltiple. Los valores X, Y y Z corresponden a las coordenadas de los cortes en el espacio MNI152. En azul vemos las áreas que aumentaron su actividad después de que los sujetos fueron entrenados en la tarea de discriminación de intervalos, sólo para el grupo de aprendizaje (Pre<Post). El aumento de la señal BOLD se concentra en el hemisferio cerebelar izquierdo en las regiones correspondientes al Crus I y al lóbulo VI. No hubo diferencias significativas en el contraste Pre>Post. El mapa estadístico está corregido por clúster ( $z=2.3$ ,  $p<0.05$ ). En la esquina superior derecha se encuentra la barra de calibración de valor z. Debajo de cada corte hay una cruz de orientación. Pre (sesión pre-prueba); Post (sesión post-prueba); S (superior); I (inferior); Der o D (derecha); Izq o I (izquierda); A (anterior); P (Posterior).

De manera exploratoria, y dado lo reducido de los grupos de análisis, se procesaron las imágenes sin corrección por clúster para observar los voxeles que sobrepasan el umbral de  $p=0.05$ , limitando los hallazgos a agrupaciones de más de 30 voxeles que sobrepasen dicho umbral. En este mapa estadístico fue posible ver la activación diferencial de una red más extensa que incluye áreas que se sabe participan

en el procesamiento temporal; únicamente para el contraste Pre<Post. Estas áreas incluyen el área motora suplementaria y pre-suplementaria, área premotora dorsal derecha, BA 40 izquierda, BA 10 bilateral, área de Broca izquierda, la corteza visual (V1 y V2), el putamen bilateral en su porción más anterior y el hemisferio cerebelar izquierdo (Crus I) (figura 19). Para el contraste opuesto (Pre>Post) no se encontraron diferencias significativas.

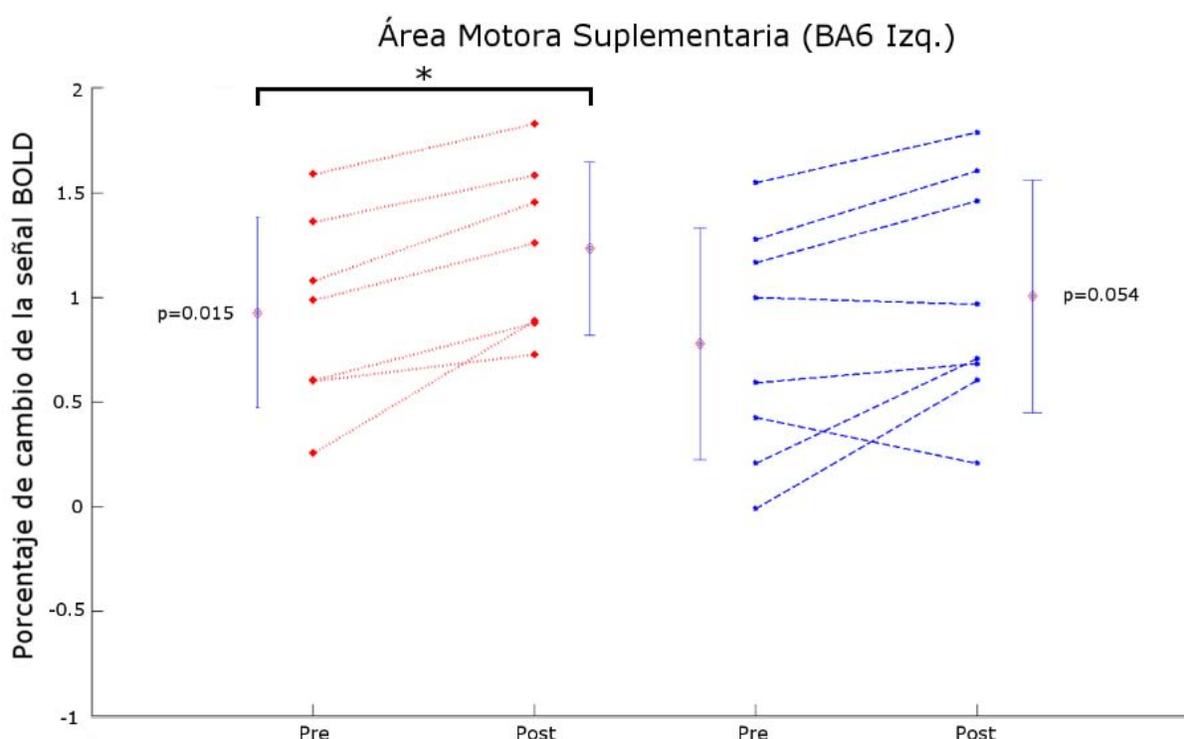


**Figura 19.** Actividad relacionada con el aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de intervalo múltiple. Los valores X, Y y Z corresponden a las coordenadas de los cortes en el espacio MNI152. En la escala de colores fríos vemos las áreas que aumentaron su actividad después de que los sujetos fueron entrenados en la tarea de discriminación de intervalos, sólo para el grupo de aprendizaje (Pre<Post). La actividad aumento en regiones parietales (BA 40), regiones prefrontales (BA 10, área de Broca), regiones premotoras (SMA, corteza premotora dorsal), Cerebelo (Crus I), regiones occipitales (V1 y V2), ganglios basales (putamen). No hubo diferencias significativas en el contraste Pre>Post. El mapa estadístico únicamente muestra voxeles cuyo valor z es mayor a 1.64 ( $p=0.05$ ) (no corregidos). En la esquina superior derecha se encuentra la barra de calibración de valor z. Debajo de cada corte hay una cruz de orientación. Pre (sesión pre-prueba); Post (sesión post-prueba); S (superior); I (inferior); Der o D (derecha); Izq o I (izquierda); A (anterior); P (Posterior); BA (Área de Brodmann); SMA (área motora suplementaria) V1 (corteza visual primaria).

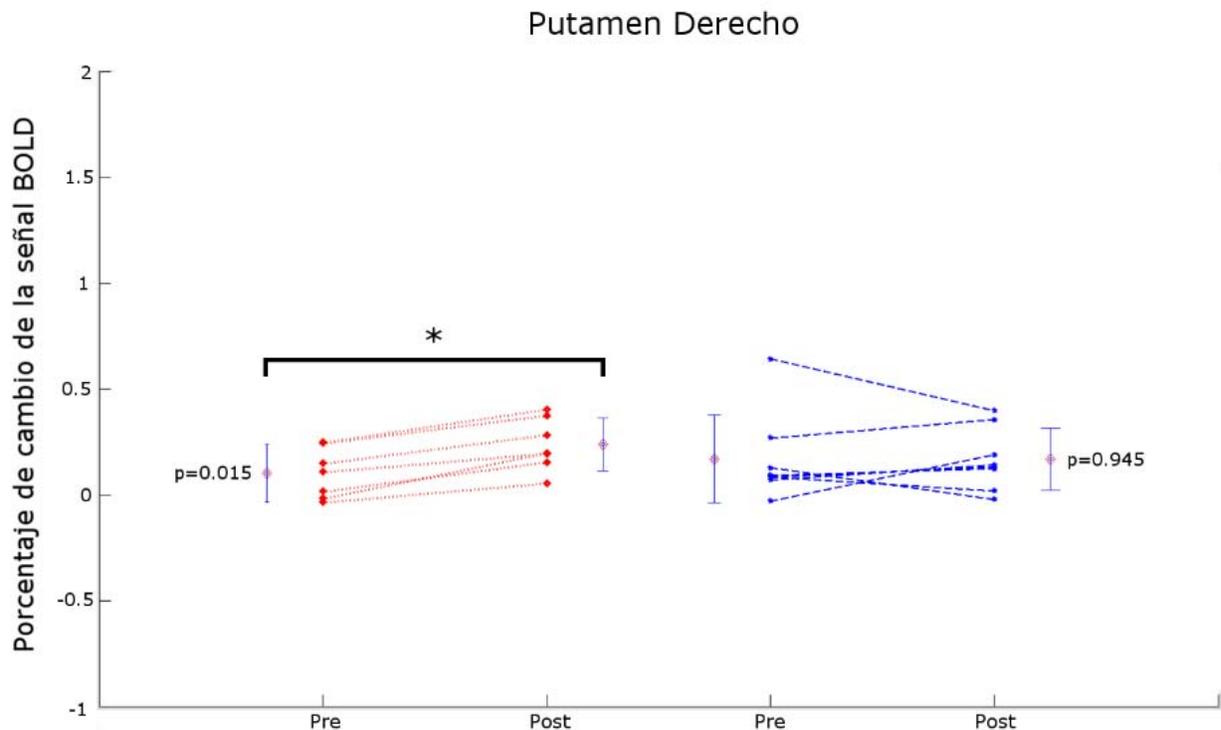
Estableciendo regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés) con base en el mapa de activación no corregido del grupo de aprendizaje, se buscaron los voxeles de máxima intensidad para formar máscaras binarias, esféricas (radio igual a tres voxeles) y calcular el promedio de cambio de la señal BOLD en cada máscara. De esta manera

se puede observar claramente el comportamiento de la señal BOLD en cada sujeto en esa ROI.

La primera ROI que se evaluó fue la correspondiente al área motora pre-suplementaria. Es posible ver que hay un aumento significativo de la actividad de esta región en todos los sujetos del grupo de aprendizaje ( $p=0.015$ ) cuando se compara la actividad antes y después del entrenamiento (figura 20); siendo el cambio no significativo para el grupo de no aprendizaje. La otra ROI que se evaluó fue el putamen derecho; al igual que con la ROI anterior, es claro que la señal BOLD aumenta en todos los sujetos del grupo de aprendizaje ( $p=0.015$ ) y no lo hizo para el grupo de no aprendizaje (figura 21).

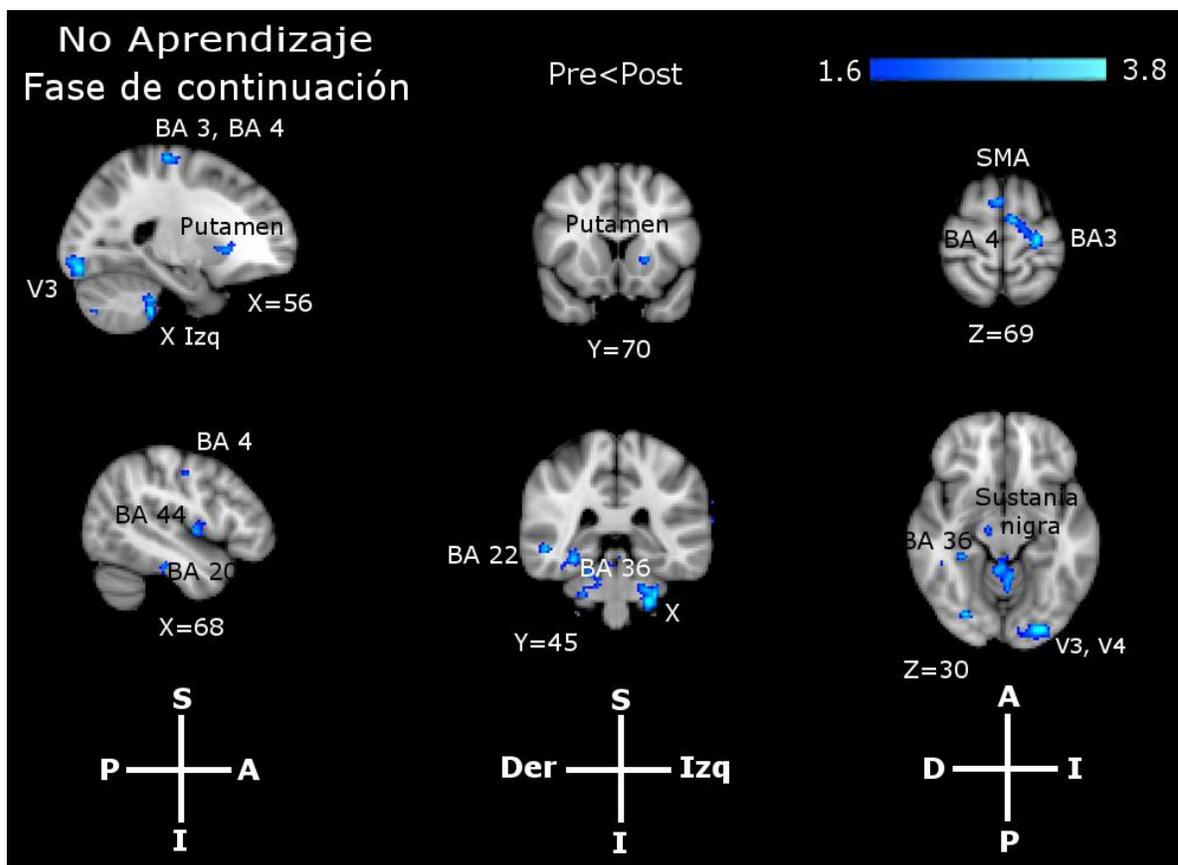


**Figura 20.** Porcentaje de cambio de la señal BOLD después del entrenamiento. En rojo aparecen el grupo de sujetos que aprendieron, mientras que en azul se encuentran los sujetos del grupo de no aprendizaje. En el área motora pre-suplementaria hay un incremento significativo de la señal BOLD sólo en el grupo de aprendizaje. U de Mann-Whitney. \* $p<0.05$ .



**Figura 21.** Porcentaje de cambio de la señal BOLD después del entrenamiento. En rojo aparecen el grupo de sujetos que aprendieron, mientras que en azul se encuentran los sujetos del grupo de no aprendizaje. En el putamen derecho anterior hay un incremento significativo de la señal BOLD sólo en el grupo de aprendizaje. U de Mann-Whitney. \* $p < 0.05$ .

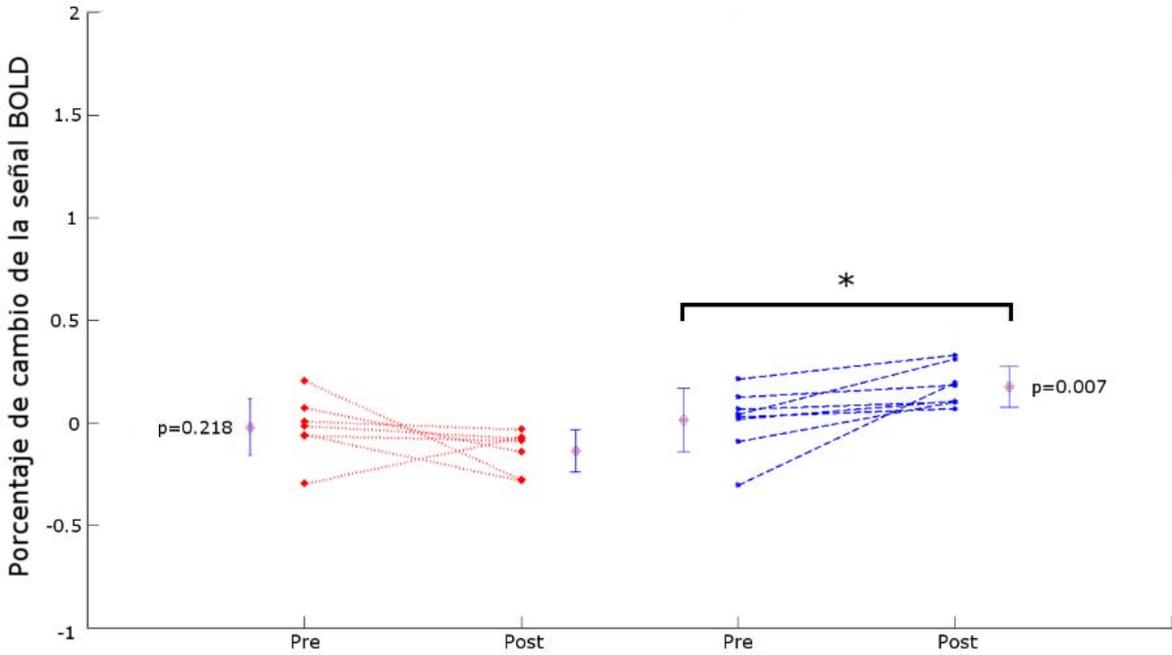
Se repitieron el mismo análisis y contrastes para el grupo de no aprendizaje. Ninguna región sobrevivió a la corrección por clúster en ninguno de los contrastes (Pre<Post y Pre>Post). Empero, en el mapa estadístico no corregido hubo regiones que sobrepasaron el umbral estadístico. Estas regiones incluyen la corteza somatosensorial primaria (BA 3), la corteza occipital (V2 y V3), el putamen izquierdo, área motora suplementaria, área de Broca, el giro parahipocampal (BA 36), el hipocampo (BA 20), la sustancia nigra derecha y el lóbulo cerebelar X (figura 22). Al igual que en las imágenes anteriores, los hallazgos se limitaron a agrupaciones de más de 30 voxeles que sobrepasaron el umbral de significancia.



**Figura 22.** Actividad relacionada con el no-aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple. Los valores X, Y y Z corresponden a las coordenadas de los cortes en el espacio MNI152. En la escala de colores fríos vemos las áreas que aumentaron su actividad después de que los sujetos fueron entrenados en la tarea de discriminación de intervalos, sólo para el grupo de no aprendizaje (Pre<Post). La señal BOLD aumenta en regiones parietales (BA 3), regiones motoras (BA 4), regiones frontales (área de Broca), hipocampo (BA 20 y 36), cerebelo (lóbulo X), ganglios basales (putamen y sustancia nigra) corteza occipital (V3 y V4). No hubo diferencias significativas en el contraste Pre>Post. El mapa estadístico únicamente muestra voxeles cuyo valor z es mayor a 1.64 ( $p=0.05$ ) (no corregidos). En la esquina superior derecha se encuentra la barra de calibración de unidades z. Debajo de cada corte hay una cruz de orientación. Pre (sesión pre-prueba); Post (sesión post-prueba S (superior); I (inferior); Der o D (derecha); Izq o I (izquierda); A (anterior); P (Posterior); BA (área de Brodmann); SMA (área motora suplementaria) V2 (corteza visual secundaria).

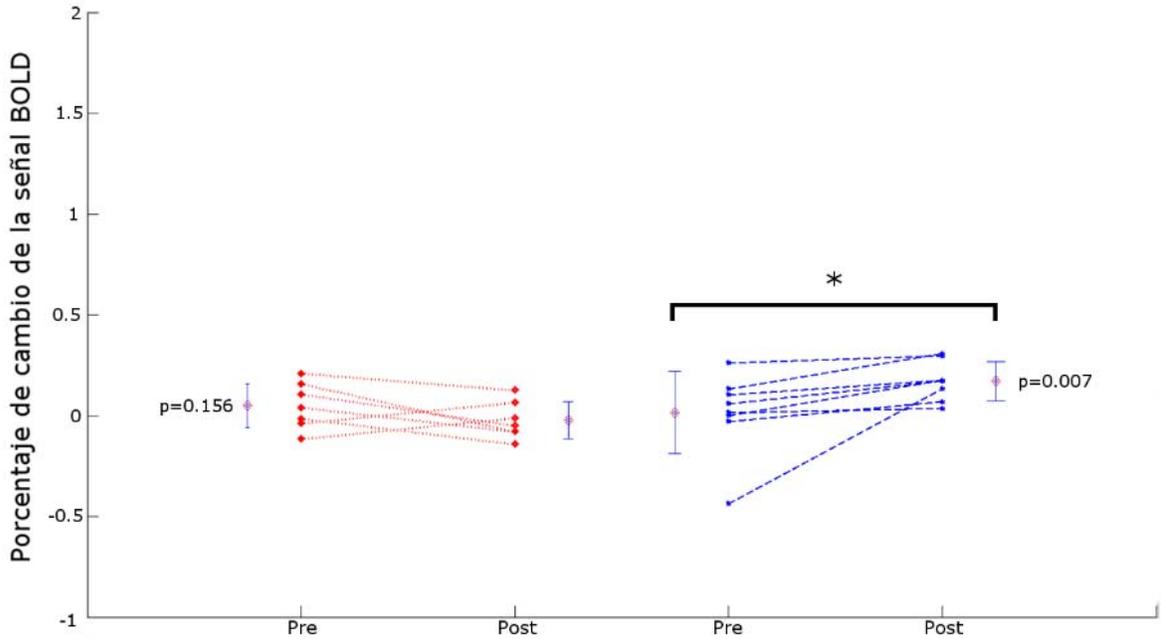
En las regiones de interés seleccionadas del mapa estadístico no corregido de los sujetos del grupo de no aprendizaje se encuentran el hipocampo (BA 20) y el giro parahipocampal (BA 36). En ambas ROI se observa un aumento significativo de la señal BOLD para los sujetos del grupo de no aprendizaje (figuras 23 y 24). Merece la pena mencionar que, aunque no fue significativo el cambio, se observa una tendencia a la baja en los sujetos del grupo de aprendizaje.

### Giro Parahipocampal (BA 36 Der)



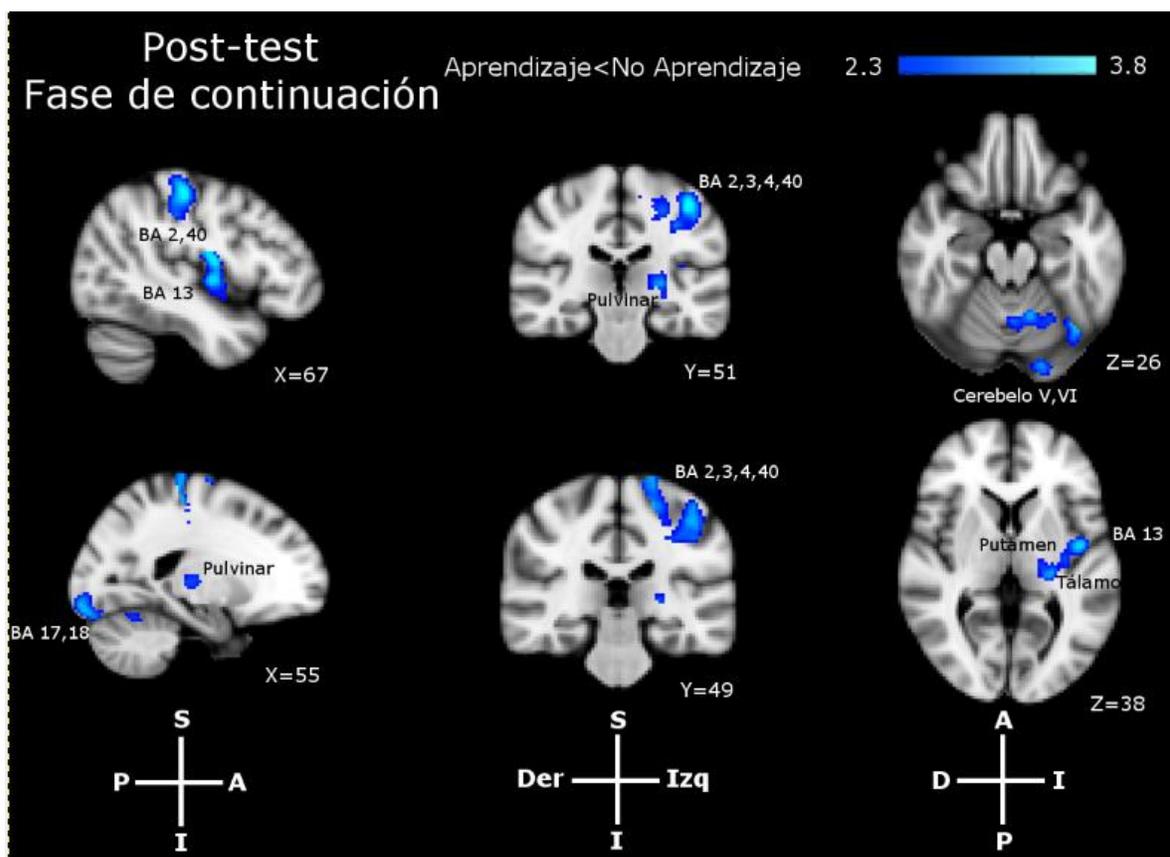
**Figura 23.** Porcentaje de cambio de la señal BOLD después del entrenamiento. En rojo aparecen el grupo de sujetos que aprendieron, mientras que en azul se encuentran los sujetos del grupo de no aprendizaje. En el giro parahipocampal hay un incremento significativo de la señal BOLD sólo en el grupo de no aprendizaje. U de Mann-Whitney. \* $p<0.05$ .

### Hipocampo (BA 20 Der.)



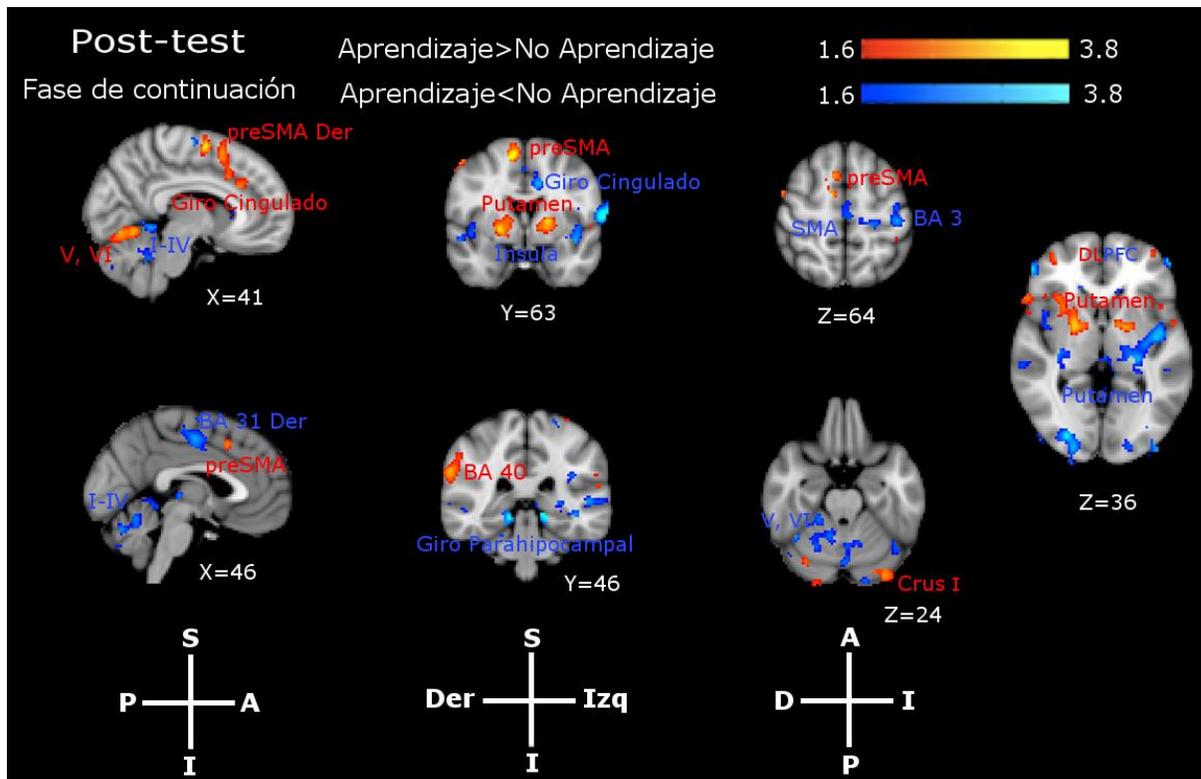
**Figura 24.** Porcentaje de cambio de la señal BOLD después del entrenamiento. En rojo aparecen el grupo de sujetos que aprendieron, mientras que en azul se encuentran los sujetos del grupo de no aprendizaje. En el hipocampo (BA 20) hay un incremento significativo de la señal BOLD sólo en el grupo de no aprendizaje. U de Mann-Whitney. \* $p<0.05$ .

Por último se realizó el contraste entre los grupos de aprendizaje y no aprendizaje para la sesión post-prueba. El mapa corregido muestra una mayor actividad en la corteza somatosensorial primaria (BA 2, 3 y 40), en la ínsula (BA 13), en el pulvinar, en la corteza occipital (BA 17 y 18), lóbulo cerebelar V y VI izquierdo y el putamen izquierdo en su porción más posterior (figura 25). Con respecto al mapa no corregido, tenemos una red mucho más extensa para ambos contrastes (Aprendizaje>No aprendizaje y Aprendizaje<No Aprendizaje). Para el contraste Aprendizaje>No aprendizaje encontramos mayor actividad en el área motora pre-suplementaria (principalmente en el hemisferio derecho), el giro cingulado (BA 32), el putamen anterior bilateral, el globo pálido bilateral corteza somatosensorial primaria (BA 40) y hemisferio cerebelar izquierdo (Crus I) (figura 26).



**Figura 25.** Actividad diferencial entre el grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple. Los valores X, Y y Z corresponden a las coordenadas de los cortes en el espacio MNI152. En la escala de colores fríos vemos las áreas que presentaron mayor actividad en los sujetos que no aprendieron con respecto a los que sí aprendieron después de que los sujetos fueron entrenados en la tarea de discriminación de intervalos (Aprendizaje<No aprendizaje). Hay aumento de la actividad en regiones parietales (BA 2, 3 y 40), la ínsula (BA 13), pulvinar, cerebelo (lóbulos V y VI), cortezas visuales (BA 17 y 18) y ganglios basales (putamen). No hubo diferencias significativas en el contraste Aprendizaje>No aprendizaje. El mapa estadístico está corregido por clúster ( $z=2.3$ ,  $p=0.05$ ). En la esquina superior derecha se encuentra la barra de calibración de unidades z. Debajo de cada corte hay una cruz de orientación. Pre (sesión pre-prueba); Post (sesión post-prueba); S (superior); I (inferior); Der o D (derecha); Izq o I (izquierda); A (anterior); P (Posterior).

Para el contraste Aprendizaje<No Aprendizaje la activación fue mayor en el área motora suplementaria, giro cingulado (BA 24 y 31), BA 22 izquierda, ínsula bilateral (BA 13), putamen posterior bilateral, giro parahipocampal bilateral (BA 30) y lóbulo cerebelar I-IV, V y VI derecho (figura 26).



**Figura 26.** Actividad diferencial entre el grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple. Los valores X, Y y Z corresponden a las coordenadas de los cortes en el espacio MNI152. En la escala de colores cálidos observamos las áreas que aumentaron su señal BOLD en sujetos que sí aprendieron con respecto a los que no aprendieron en la sesión post-entrenamiento (Aprendizaje>No aprendizaje). Estas áreas incluyen el área motora pre-suplementaria derecha, el giro cingulado, el putamen anterior, la corteza parietal (BA 40), la corteza prefrontal (BA 10) y el cerebelo (Crus I). En la escala de colores fríos vemos las áreas que presentaron mayor actividad en los sujetos que no aprendieron con respecto a los que sí aprendieron después de que los sujetos fueron entrenados en la tarea de discriminación de intervalos (Aprendizaje<No aprendizaje). Hay aumento de la actividad en regiones parietales (BA 2, 3 y 40), la ínsula (BA 13), cerebelo (lóbulos I-IV, V y VI), cortezas visuales (BA 17 y 18) y ganglios basales (putamen posterior). El mapa estadístico únicamente muestra voxeles cuyo valor z es mayor a 1.64 ( $p=0.05$ ) (no corregidos). En la esquina superior derecha se encuentra la barra de calibración de unidades z. Debajo de cada corte hay una cruz de orientación. Pre (sesión pre-prueba); Post (sesión post-prueba); S (superior); I (inferior); Der o D (derecha); Izq o I (izquierda); A (anterior); P (Posterior).

# DISCUSIÓN

---

Los resultados obtenidos con respecto a la parte conductual del protocolo nos permiten ver que el aprendizaje en las tareas de discriminación temporal conlleva una mejora en el desempeño de los sujetos en la tarea de sincronización-continuación. El aprendizaje trae consigo un aumento de la señal BOLD en regiones muy acotadas del circuito cortico-ganglios basales-tálamo-cortical; a saber: El SMA y el putamen. Además, contrastando la actividad del grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje tras el entrenamiento, pudimos observar que en ambos grupos hay cambios en las áreas antes mencionadas, pero con una distribución anatómica diferencial; esto último podría explicar la diferencia en el desempeño entre grupos y sugiere la utilización de estrategias distintas para resolver la tarea.

La primera etapa de este trabajo consistió en desarrollar una tarea de discriminación temporal que, a través del entrenamiento intensivo, pudiese inducir el aprendizaje perceptual en los sujetos (Wright *et al.* 1997; Nagarajan *et al.* 1998; Buonomano y Karmarkar, 2002; Mauk y Buonomano, 2004; Bueti y Buonomano, 2013). El aprendizaje perceptual se define como el cambio en el desempeño de los sujetos, usualmente como un mejoramiento, resultado del entrenamiento (Fahle, 2005). Esta primera fase se llevó a cabo con éxito, sin embargo, el número de sujetos que aprendió en la tarea siempre se mantuvo alrededor del 30%. Esto pudo deberse a que el intervalo estándar empleado (850 ms) es un intervalo lento y de difícil retención en la memoria de trabajo. Es bien sabido que, de acuerdo a la propiedad escalar, la variabilidad en la estimación de los intervalos es directamente proporcional a la duración del intervalo (Bartolo y Merchant, 2009; Merchant, Zarco y Prado, 2008; Zarco *et al.*, 2009), esto podría explicar el porqué de la baja tasa de aprendizaje; ya que debido a la alta variabilidad, el umbral de los sujetos es muy irregular.

El mejoramiento en una tarea perceptual se presenta dentro de los primeros dos días de entrenamiento, mientras que la generalización ocurre hasta el día cuatro (Wright *et al.* 2010). En el caso particular de nuestro protocolo, pudimos observar un descenso pronunciado del umbral de discriminación dentro de los primeros tres días (figuras 9 y 14). Ajustándonos a lo descrito por Wright, extendimos el entrenamiento más allá del cuarto día para asegurarnos de que se presentara la generalización que buscábamos (Meegan *et al.* 2000; Wright *et al.* 2010). De manera consistente, únicamente los sujetos que aprendieron generalizaron su aprendizaje a la tarea de producción de intervalo múltiple (figuras 11, 13 y 16). Esto sugiere que, exclusivamente en los sujetos que mejoran su desempeño en la tarea de discriminación, el circuito de procesamiento temporal se refina y se vuelve más preciso para la ejecución de tareas que involucren el intervalo entrenado. Esto coincide con estudios previos donde se entrenaron sujetos en tareas de discriminación de intervalos y disminuyeron su umbral de discriminación

(Nagarajan *et al.* 1998; Meegan *et al.* 2000; Bartolo y Merchant, 2009; Wright *et al.* 2010; Bueti *et al.*, 2012).

Con respecto a la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple, en el caso del protocolo de resonancia magnética, decidimos eliminar los últimos dos bloques de datos debido a que la variabilidad medida disminuía a lo largo del experimento. Esto no se observó en el grupo piloto.

### **Red de procesamiento temporal**

Dentro de las estructuras de procesamiento temporal que encontramos en nuestro mapa de activación tenemos: al área motora suplementaria y pre-suplementaria, a los ganglios basales bilaterales (caudado, putamen y globo pálido) y al tálamo (figura 17). En este caso particular, donde la tarea consistía en ejecutar una respuesta motora rítmica, también se observó la participación del cerebelo. Esto coincide con trabajos previos donde se observó que las áreas involucradas durante la ejecución de la fase de continuación en la tarea de producción de intervalos múltiples abarcan regiones primarias de procesamiento sensoriomotor (Rao *et al.* 1997) y cortezas visuales; regiones de integración multimodal como son: la corteza parietal, la corteza temporal y la corteza prefrontal (memoria de trabajo y atención) (Coull *et al.*, 2004, 2008); regiones que incluyen a las cortezas pre-motoras y área motora suplementaria y pre-suplementaria (Rao *et al.* 1997; Coull *et al.*, 2004; Coull y Nobre, 2008), así como estructuras sub-corticales (ganglios basales) (Rao *et al.* 1997; Coull *et al.*, 2004 y 2013; Grahn y Rowe, 2009, 2013) además del tálamo (Rao *et al.* 1997) y el cerebelo (Ivry, 1996; Rao *et al.* 1997).

### **Aprendizaje**

Se encontraron cambios en la actividad de la ínsula izquierda y corteza parietal izquierda en los sujetos del grupo de aprendizaje después del entrenamiento (figura 19), lo cual coincide con el trabajo reportado por Bueti *et al.* en el que encontraron una mayor activación asociada al aprendizaje en estas estructuras. Aunado a esto, los mismos autores reportan cambios estructurales (aumento de materia gris) en Crus I del hemisferio cerebelar derecho (Bueti *et al.*, 2012). En otros dos estudios se ha visto que las regiones más laterales del cerebelo participan en la integración sensorial y la temporización de eventos (Shuboltz *et al.*, 2000; Ivry *et al.*, 1988). En cuanto a nuestros resultados, encontramos cambios funcionales en Crus I, pero en el hemisferio izquierdo después del entrenamiento. Rao *et al.* reportaron la participación del núcleo dentado derecho y la corteza sensorimotora izquierda durante la ejecución de una tarea de sincronización-continuación, proponiendo que estas áreas formarían un circuito en el que el cerebelo estaría coordinando los ocurrencia de estímulos internos y externos con la salida de comandos del sistema motor (Rao *et al.* 1997). A pesar de que la región de activación en nuestros resultados no incluye al núcleo dentado, sí se involucra de manera significativa la región Crus I. Cambios en la señal hemodinámica en estas regiones explicarían una mayor activación de este circuito de retroalimentación/punto de control,

estableciendo una modulación más precisa (con menor variabilidad) de la respuesta motora durante la fase de continuación de la tarea.

También encontramos aumento de la señal BOLD en la corteza pre-frontal dorso-lateral (DLPFC, que incluye al BA 10), de manera bilateral, tras el entrenamiento intensivo. Tradicionalmente se asocia a la DLPFC con procesos de memoria de trabajo (Owen, 2000) y en algunos casos al procesamiento temporal (Lewis & Miall, 2003b; Rao *et al.*, 2001). Trabajos hechos por Coull *et al.* (2008) demuestran que la DLPFC se encuentra más activa durante la codificación de la duración de intervalos temporales. Sin embargo, queda la duda sobre si el aumento de la señal BOLD en esta área se debió a un mejoramiento de la memoria de trabajo para almacenar la duración del intervalo o si se utilizaba esta región para codificar de manera eficiente la duración del intervalo. Chen *et al.* (2008) proponen que la DLPFC y el lóbulo intra-parietal formarían parte de una red prefrontal-parietal de atención temporal dirigida a la codificación y sincronización de eventos temporales. Se requiere realizar más experimentos para aclarar este punto.

Después del entrenamiento pudimos ver un aumento de la actividad en la corteza pre-motora dorsal (dPMC) asociado al aprendizaje en la tarea de discriminación de intervalos y con la disminución de la variabilidad inter-intervalo en la fase de continuación. Se ha visto que la dPMC aumenta su actividad cuando la complejidad temporal de la tarea se incrementa. Por otro lado, se propone que participa en la transformación de la información sensorial a comandos motores con el fin de producir movimientos temporalmente organizados (Schuboltz *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2008).

Continuando con las estructuras corticales, encontramos que las áreas de Brodmann 44 y 45 (correspondientes al área de Broca) aumentaron su actividad tras el aprendizaje. En el trabajo de Chen *et al.* mencionado arriba, se comparó a un grupo de músicos contra un grupo de no músicos durante la ejecución de una tarea de sincronización a ritmos de dificultad cambiante. Entre otras cosas, se encontró que el las áreas de Brodmann 44 y 45 son utilizadas por los músicos más que por los no músicos, y su actividad aumenta conforme la dificultad de la tarea incrementa (Chen *et al.*, 2008). Estos resultados y los nuestros indican que el área de Broca estaría siendo reclutada en mayor medida y presentaría cambios relacionados con el aprendizaje en sujetos entrenados en tareas temporales.

En cuanto a estructuras subcorticales, encontramos una mayor actividad del putamen anterior en ambos hemisferios, con una mayor participación del lado izquierdo. Bartolo y Merchant demostraron que el putamen está involucrado en el mantenimiento de la representación interna del ritmo; lo cual era de esperarse durante la ejecución de la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple (Bartolo *et al.* 2014; Bartolo y Merchant, 2015). Una mayor activación de esta área representaría una mejora en el mantenimiento del ritmo del intervalo entrenado. Apoyando esta idea, tenemos que Coull encontró que el putamen participa en el almacenamiento y/o en la

codificación de la duración del estímulo, además de que presenta un incremento mayor de la señal BOLD cuando la exactitud temporal de los sujetos es más grande (Coull *et al.* 2008). Además, en el trabajo de Rao *et al.* 1997, se encontró la participación del putamen izquierdo durante la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple, esto coincide con nuestros resultados, que aunque tuvimos activación bilateral del putamen, encontramos un área más extensa de activación en el putamen izquierdo. Es posible que el incremento de la señal hemodinámica en el putamen este asociado a una capacidad aumentada para almacenar de manera precisa el intervalo a reproducir durante la fase de continuación lo que impactó en la reducción de la variabilidad inter-intervalo tras el entrenamiento.

Encontramos que el área motora suplementaria (SMA) aumentó su actividad tras el entrenamiento de los sujetos del grupo de aprendizaje. Posiblemente esta área incrementó su actividad después del entrenamiento debido a que la representación interna del intervalo entrenado mejoró. Estos hallazgos son específicos para una condición en la que el desempeño de la tarea depende totalmente de una representación interna del tiempo. El SMA se ha visto que se activa de manera indistinta durante la codificación temporal, en tareas perceptuales con modalidades auditivas y visuales y en la escala de milisegundos y segundos. En el trabajo de Coull *et al.* del 2008 se observó que el SMA participaba durante el procesamiento temporal en una tarea de discriminación de intervalos. Realizando una tarea de sincronización-continuación como la nuestra, Rao *et al.* (1997) encontraron que sólo durante la fase de continuación había participación del SMA. Estos investigadores proponen que el putamen y el SMA participan en el procesamiento explícito del tiempo, siendo este último el encargado de temporizar la duración del estímulo.

### **No aprendizaje**

El grupo de sujetos que no aprendieron durante la tarea de discriminación de intervalos y que tampoco tuvieron mejoras en la tarea de producción de intervalo múltiple también presentó cambios en la señal hemodinámica tras terminar el protocolo (figura 22).

Observamos cambios en la señal BOLD del área motora suplementaria que pudieran estar asociados con el sobre entrenamiento de los sujetos, pero no con la refinación del procesamiento temporal en el intervalo entrenado. Trabajos previos han asociado al SMA con la planeación de movimientos complejos y aspectos elementales del control motor (Rao *et al.*, 1997). Por otro lado, encontramos mayor activación de la corteza somatosensorial primaria. Siendo esta corteza un área relacionada con la percepción personal (ubicación del cuerpo en el espacio), es posible que los sujetos estuviesen prestando mayor atención a la ubicación espacial de su mano y a los movimientos que esta realizaba durante la pulsación del botón para guiar su respuesta. Estos sujetos presentan un pobre desempeño temporal, lo cual los empuja a buscar otras estrategias y recursos sensoriales para poder resolver la tarea de la mejor manera que sus capacidades les permitan.

La activación del hipocampo y la corteza parahipocampal ha sido asociada con la codificación y almacenamiento imágenes en la memoria. El hipocampo realizaría una comparación entre estímulos nuevos y los almacenados previamente, para guiar la formación de nuevas representaciones (Stern *et al.*, 1996). El aumento de la señal BOLD que encontramos en estos sujetos podría deberse a que, durante la ejecución de la tarea, estos estaban llevando a cabo un proceso de recuperación de la memoria visual para intentar guiar la pulsación del botón durante la fase de continuación. Esta estrategia cognitiva para realizar la tarea es la posible causante de que el desempeño de los sujetos no haya sido mejor; desgraciadamente no podemos saber las regiones empleadas por los sujetos durante la fase de entrenamiento y aprendizaje de la tarea de discriminación de intervalos.

En el grupo de no aprendizaje también encontramos aumento en la actividad del putamen, pero solamente en el hemisferio izquierdo. Esto coincide con lo reportado por Rao *et al.* (1997), donde esta área participa de manera importante durante la fase de continuación de la tarea de intervalos múltiples. Sin embargo, el aumento de la actividad en esta área no podría explicarse por una mejora en el desempeño de los sujetos como en el caso del grupo de aprendizaje. Tradicionalmente se relaciona a los ganglios basales con funciones motoras, por lo que el aumento en la actividad del putamen podría estar relacionado con una mejora de la función motriz de los sujetos. No obstante, el entrenamiento que recibieron los sujetos no implicaba ningún desarrollo de capacidades motrices, por lo que es poco probable que los cambios en la actividad del putamen estén relacionados con la mejora de las capacidades motoras. Es necesario realizar una investigación más a fondo sobre los cambios relacionados con el no aprendizaje de los sujetos.

Por último, encontramos que hay un aumento en la actividad de corteza occipital (V4 y V3). Esto corresponde con los hallazgos de Coull *et al.* (2004 y 2008), donde observaron que el aumento de la señal BOLD en la corteza occipital (V4) es directamente proporcional a la atención dedicada a la discriminación del color en una tarea perceptual. En nuestro caso, posiblemente los sujetos presten más atención al color durante la ejecución de la tarea haciendo uso de recursos sensoriales extra para intentar mejorar su desempeño durante la fase de continuación.

### **Aprendizaje vs No aprendizaje**

El último contraste realizado fue el que comparaba la actividad del grupo de aprendizaje contra el grupo de no aprendizaje tras la semana de entrenamiento. En este contraste pudimos ver la activación de regiones en común para ambos grupos, pero con una distribución anatómica un poco distinta (figura 26).

A pesar de que ambos grupos tuvieron mayor actividad del SMA después del entrenamiento, la región que presentó más actividad en el grupo de aprendizaje corresponde al área motora pre-suplementaria (pre-SMA), localizándose en una porción

más rostral de la corteza pre-frontal media. Se ha visto que el pre-SMA, en humanos, está más activo durante la realización de tareas más complejas que requieren la selección de una respuesta (Picard y Strick, 1996). Por otro lado, se encontró que el pre-SMA está asociado con las secuencias motoras, en particular con el orden de estas y no con la posición relativa que ocupan en una secuencia (Clower y Alexander, 1998; Shima y Tanji, 2000). Además, en un estudio de discriminación temporal, se encontró una activación diferencial del SMA; siendo que el SMA propiamente dicho está involucrado durante la fase de almacenamiento del primer estímulo y el pre-SMA se encuentra más activo durante la comparación de los dos estímulos (Coull *et al.* 2008). Aunado a estos resultados, se observó que la actividad del pre-SMA aumentaba cuando la atención, en una tarea de discriminación de intervalos, estaba orientada a la información temporal y no al color de las guías visuales (Coull *et al.* 2004; Macar, Coull y Vidal, 2006); además los autores proponen que la activación diferencial entre SMA y pre-SMA está ligada a la carga soportada por la memoria de trabajo, siendo que el pre-SMA se activa más cuando la tarea requiere un uso intensivo de la memoria de trabajo (Macar, Coull y Vidal, 2006). Shinomoto *et al.* encontraron que el pre-SMA, en monos, representa el tiempo que transcurre entre dos estímulos y también representa el tiempo que los monos deben esperar antes de dar una respuesta motora (Shinomoto *et al.*, 2011). Estas condiciones son muy parecidas a las que presentan los sujetos durante la tarea de sincronización-continuación. Durante la tarea, los sujetos debieron estimar el tiempo que debían esperar para pulsar el botón de manera sincrónica y precisa. El pre-SMA participaría generando una línea temporal imaginaria contra la cual la duración de los eventos o el tiempo de aparición de un estímulo tendrían que ser alineados y cuantificados (Coull *et al.*, 2004). Cambios en la actividad del pre-SMA representarían una manera más eficiente de generar esta línea temporal de eventos para estimar el tiempo que es necesario para emitir el comando motor de salida de manera precisa. En el caso de los sujetos que no aprendieron, la activación aumentada del SMA podría estar jugando un papel importante en la producción de un plan motor para ejecutar la tarea, pero sin significar esto que el sujeto tenga un desempeño más preciso durante la realización de la misma. En el trabajo de Coull *et al.* citado con anterioridad, los investigadores encontraron que cuando los sujetos realizan una tarea donde deben producir una secuencia de pulsaciones en las cuales la indicación es regular la fuerza con que presionan el botón, el SMA se activa también (Coull *et al.*, 2008). Es necesario recordar que los sujetos del grupo de no aprendizaje podrían estar haciendo uso de estrategias distintas para poder efectuar la fase de continuación de manera más precisa.

En ambos grupos encontramos activación bilateral del putamen, empero, los sujetos del grupo de aprendizaje presentaron una mayor actividad en la región anterior del putamen, mientras que el grupo de no aprendizaje presentó mayor actividad en la región posterior. Trabajos previos han encontrado una segregación funcional en el cuerpo estriado, donde la región más anterior del putamen recibe aferencias de la DLPFC y del pre-SMA (Parthasarathy *et al.* 1992); entretanto, el putamen caudal recibe

aferencias de la corteza sensorimotora incluyendo la corteza motora primaria y el SMA (Takada *et al.* 1998). Esta distribución diferencial coincide con los cambios funcionales observados en nuestros dos grupos; en nuestro grupo de aprendizaje observamos una mayor actividad en el pre-SMA y en el putamen anterior. A la vez, el SMA y el putamen posterior aumentaron su actividad en el grupo de no aprendizaje. El aumento en la actividad del putamen anterior y el pre-SMA podrían significar una mejor representación de la secuencia temporal de las pulsaciones y almacenamiento de su duración durante la fase de continuación. Por otro lado, se ha visto que la actividad del putamen posterior está relacionada con el movimiento guiado por la memoria (Menon *et al.* 2000); esto último podría estar relacionado con la mayor activación del hipocampo en el grupo de no aprendizaje. En estos sujetos el procesamiento temporal no fue más preciso, sino que el movimiento estaría guiado por el hecho de que el sujeto ya había realizado con anterioridad la misma tarea.

Fue posible observar cambios en la actividad de la DLPFC en ambos grupos. Esta región, como se mencionó anteriormente, se ha vinculado con la codificación de información temporal y la atención a información temporal (Coull *et al.*, 2008; Chen, Penhune y Zatorre, 2008). Es digno de mención que las regiones de activación correspondientes a cada grupo se encontraban distribuidas de manera diferencial; siendo más anteriores para el grupo de aprendizaje, de manera bilateral. Esta distribución segregada podría tener implicaciones funcionales que distinguirían la participación diferencial de esta región en la temporización motora. Es necesario realizar más estudios al respecto.

En los sujetos del grupo de aprendizaje también hubo una mayor activación del BA 32. Esta área se ha encontrado que se activa más cuando los sujetos están aprendiendo una nueva secuencia motora y también mientras se realiza una secuencia motora ya aprendida, a la cual se le pone atención durante su ejecución (Jueptner *et al.*, 1997).

# CONCLUSIONES

---

Al finalizar la semana de entrenamiento intensivo en el protocolo de aprendizaje y generalización, observamos una disminución significativa del umbral de discriminación de intervalos solamente en el 30% de los sujetos (siete de diecinueve). Este aprendizaje se transfirió a la tarea de producción de intervalo múltiple disminuyendo la variabilidad inter-intervalo en la fase de continuación, exclusivamente en los sujetos que presentaron aprendizaje.

Tras comparar la intensidad de la señal BOLD de los sujetos antes y después de entrenamiento, durante la realización de la fase de continuación, pudimos observar que el grupo de aprendizaje tuvo un aumento significativo en la actividad del SMA, de la corteza sensorimotora izquierda (SI y MI), la corteza pre-motora dorsal, el putamen bilateral y Crus I en el hemisferio cerebelar izquierdo; relacionadas con el procesamiento de información temporal.

Por su parte, el grupo de no aprendizaje presentó cambios significativos en la señal BOLD tras el entrenamiento en el hipocampo (BA 20) y en la corteza parahipocampal (BA 36), áreas relacionadas con la memoria visual y no con el procesamiento temporal.

Por último, contrastando la actividad del grupo de aprendizaje y no aprendizaje tras el entrenamiento, encontramos mayor actividad en el pre-SMA, el putamen anterior bilateral y en Crus I en los sujetos del grupo de aprendizaje; mientras que en el otro grupo, la actividad aumentó significativamente en el SMA propiamente dicho, el putamen posterior bilateral y en la corteza parahipocampal.

# Limitaciones

---

El número de sujetos en cada grupo fue muy reducido por lo que los análisis de imágenes finales no pudieron ser corregidos estadísticamente en contra de errores de del tipo I.

El porcentaje de sujetos que aprenden (sólo el 30%) limita mucho el número de individuos que se puede incluir en el grupo de aprendizaje.

Utilizar un intervalo de entrenamiento tal largo como lo fue el de 850 ms provoca que los datos conductuales sean altamente ruidosos, ya que, de acuerdo a la propiedad escalar mientras más largo sea el intervalo empleado, mayor será el coeficiente de variación.

Es necesaria una tarea control que permita separar la actividad motora de la actividad relacionada con el procesamiento temporal.

# Perspectivas

---

Se podría extender el entrenamiento de los sujetos más allá de una semana, hasta conseguir que todo ellos aprendan y no limitarlo a sólo una semana de entrenamiento.

Se puede complementar el estudio de resonancia magnética funcional con la medición de cambios en el grosor cortical de los dos grupos de experimentación.

Aumentar el número de sujetos incluidos en cada grupo para tener un análisis estadístico de las imágenes más confiable.

Añadir un grupo control en el cual los sujetos sólo realicen las dos sesiones de resonancia magnética con una semana de separación, sin realizar el entrenamiento y observar si hay cambios en la señal hemodinámica.

Añadir una tarea control que permita medir únicamente la respuesta motora para poder restarla a la señal BOLD durante la fase de continuación; con el fin de aislar únicamente la actividad relacionada con el procesamiento temporal de la tarea.

Diseñar un experimento con las mismas condiciones, pero empleando guías auditivas para las tareas psicofísicas.

# BIBLIOGRAFÍA

---

1. Artieda J. *et al.* 1992. Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*. 115:199-210.
2. Bandetti P. 2012. Twenty years of functional MRI: The science and the stories. *NeuroImage*. 62:575-588.
3. Bartolo R. y Merchant H. 2009. Learning and generalization of time production in humans: rules of transfer across modalities and interval durations. *Exp. Brain Res*. 197: 91-100.
4. Bartolo R. y Merchant H. 2015. B oscillations are linked to the initiation of sensory-cued movement sequences and the internal guidance of regular tapping in the monkey. *Journal of Neuroscience*. 35:4635-4640.
5. Bueti D. y Buonomano D. 2013. Temporal perceptual learning. En prensa.
6. Bueti D., Lasaponara S., *et al.* 2012. Learning about time: Plastic changes and interindividual brain differences. *Neuron*. 75: 725.-737.
7. Buhusi C. y Meck W. 2005. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature reviews, Neuroscience*. 6:755-765.
8. Buonomano D. 2000. Decoding temporal information: A model based on short-term synaptic plasticity. *The Journal of Neuroscience*. 20:1129-1141.
9. Buonomano D. y Maass W. 2009. State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks. *Neuroscience*. 10:113-125.
10. Buonomano D. y Laje R. 2010. Population clocks: motor timing with neural dynamics. *Trends in cognitive science*. 14:12:520-527.
11. Buonomano D. y Karmakar U. 2002. How do we tell time? *The Neuroscientist*. 8: 42-51.
12. Carr C.E. 1993. Processing of temporal information in the brain. *Annu Rev Neurosci* 16:223-43.
13. Chen J. L., Penhune V. B. y Zatorre R. J. 2008. Moving on time: Brain network for auditory-motor synchronization is modulated by rhythm complexity and musical training. *Journal of cognitive science*. 20:226-239.
14. Clower W. T. y Alexander G. E. 1998. Movement sequence-related activity reflecting numerical order components in supplementary and presupplementary motor areas. *Journal of Neurophysiology*. 80:1562-1566.

15. Coull J. *et al.* 2004. Functional Anatomy of the Attentional Modulation of Time Estimation. *Science* 303: 1506-1508.
16. Coull J. Nazarian B. Vidal F. 2008. Timing, Storage, and Comparison of Stimulus Duration Engage Discrete Anatomical Components of a Perceptual Timing Network. *Journal of Cognitive Neuroscience* 20: 2185-2197.
17. Coull J. y Nobre A. C. 2008. Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current opinion in neurobiology*. 18: 137-144.
18. Coull J. *et al.* 2013. Functional anatomy of timing differs for production versus prediction of time intervals. *Neuropsychology*. 51: 309-319.
19. Crowe *et al.* 2014. Dynamic representation of the temporal and sequential structure of rhythmic movements in the primate medial premotor cortex. *The Journal of Neuroscience*. 34:11972-11983.
20. Di Fabio R.P., Merchant H. *et al.* 2011. Temporal discrimination learning for treatment of gait dysfunction in Parkinson's disease : a feasibility study using single subject design. *Journal of Parkinsonism & Restless Legs Syndrome*. 1: 8-11.
21. Edelman S. Intrator N. 2002. Models of perceptual learning. En: Fahle y Poggio (Eds). *Perceptual Learning*. MIT Press. USA, 2002.
22. Fahle M. 2005. Perceptual learning: specificity versus generalization. *Current opinion in neurobiology*. 15:154-160.
23. Gescheider G. A. 1997. *Psychophysics: The fundamentals* (3<sup>a</sup> ed.). Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
24. Gibbon J., Malapani C., *at al.* 1997. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7:170–84.
25. Grahn J. A. y Rowe J. B. 2009. Feeling the beat: Premotor and striatal interactions in musicians and Nonmusicians during beat perception. *The Journal of Neuroscience*. 29: 7540-7548.
26. Grahn J. A. y Rowe J. B. 2013. Finding and feeling the musical beat: striatal dissociations between detection and prediction of regularity. *Cerebral cortex*. 24:913-921.
27. Harrington D. y Haaland K. 1998. Temporal Processing in the Basal Ganglia. *Neuropsychology*. 12:1:3-12.

28. Harrington D. y Haaland K. 1999. Neural Underpinnings of Temporal Processing: A Review of Focal Lesion, Pharmacological, and Functional Imaging Research. *Reviews in the Neurosciences* 10: 91-116.
29. Harrington D. *et al.* 2010. Neural Modulation of Temporal Encoding, Maintenance, and Decision Processes. *Cerebral Cortex* 20: 1274-1285.
30. Hausdorff J., Balash J., Giladi N. 2003. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 16:1:53-58.
31. Huettel S. A., Song A. W., y McCarthy G. 2009. *Functional Magnetic Resonance Imaging (2ª ed.)*. Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc.
32. Ivry R. 1996. The representation of temporal information in perception and motor control. *Current Opinion in Neurobiology*. 6: 851-857.
33. Ivry R., Keele S. W. y Diener H. C. 1988. Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*. 73:167-180.
34. Jueptner M., Frith C. D., *et al.* 1997. Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *Journal of neurophysiology*. 77: 1325-1337.
35. Jueptner M., Stephan K. M., *et al.* 1997. Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *Journal of neurophysiology*. 77: 1313-1324.
36. Karni A., Bertini G. 1997. Learning perceptual skills: behavioral probes into adult cortical plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*. 7: 530-535.
37. King D.P. y Takahashi J.S. 2000. Molecular genetics of circadian rhythms in mammals. *Annu Rev Neurosci* 23:713-42.
38. Lewis P.A. *et al.* 2004. Brain activity correlates differentially with increasing temporal complexity of rhythms during initialisation, synchronisation, and continuation phases of paced finger tapping. *Neuropsychologia* 42: 1301-1312.
39. Lewis P.A., Miall R.C. 2003. Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia*. 14: 1583-1592.
40. Lewis P.A., Miall R.C. 2003. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*. 13: 250-255.
41. Logothetis N.K., Wandell B.A. 2004. Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology*. 66: 735-769.

42. Macar F., Coull J. y Vidal F. 2006. The supplementary motor area in motor and perceptual time processing: fMRI studies. *Cognitive processing*. 7:89-94.
43. Matell M.S. y Meck W.H. 2000. Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *Bioessays* 22:94-103.
44. Mauk M.D., Buonomano D.V. 2004. The neural basis of temporal processing. *Annual Review of Neuroscience*. 27: 307-340.
45. Meegan D.V., Aslin R.N., Jacobs R.A. 2000. Motor timing learned without motor training. *Nature Neuroscience*. 3: 860-862.
46. Mendoza G., Merchant H. 2014. Motor system evolution and emergence of high cognitive functions. *Progress in Neurobiology*. 122: 73-93.
47. Menon V., Anagnoson R. T., *et al.* 2000. Basal ganglia involvement in memory-guided movement sequencing. *Neuroreport*. 11: 3641-3645.
48. Merchant H., Georgopoulos A.P. 2006. Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *Journal of Neurophysiology*. 95: 1-13.
49. Merchant *et al.* 2015. Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *European Journal of Neuroscience*. 41:586-602.
50. Merchant H., Grahn J, *et al.* 2015. Finding the beat: a neural perspective across human and non-human primates. *Philosophical transactions B*.
51. Merchant H., Harrington D.L., *et al.* 2013. Neural basis of the perception and estimation of time. *Annual Review of Neuroscience*. 36: 313-336.
52. Merchant H., Pérez O., Zarco W. y Gámez J. 2013. Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *The journal of neuroscience*. 33:9082-9096.
53. Merchant H., Zarco W. y Prado L. 2008. Do We Have a Common Mechanism for Measuring Time in the Hundreds of Millisecond Range? Evidence from Multiple-Interval Timing Tasks *Journal of Neurophysiology*. 99: 939-949.
54. Nagarajan S. *et al.* 1998. Discrimination Are Temporally Specific But Generalize across Skin Location, Hemisphere, and Modality. *The Journal of Neuroscience* 18: 1559-1570.
55. Oberhuber M., Parker-Jones O., *et al.* 2013. Functionally distinct contributions of the anterior and posterior putamen during sublexical and lexical reading. *Frontiers in human neuroscience*. 7:1-10.

56. Owen, A. M. 2000. The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: The contribution of functional neuroimaging. *Experimental Brain Research*, 133:33–43.
57. Parthasarathy H. B., Schal J. D. y Graybiel. A. M. Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections: analysis of the frontal eye field and the supplementary eye field on the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*. 12:4468-4488.
58. Purves D. Augutine G.J. Fitzpatrick D. 2004. Third e. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, MA, U.S.A.
59. Picard N., Strick P. L. 1996. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral Cortex*. 6:342-353.
60. Rammsayer T. y Lima S. 1991. Duration discrimination of filled and empty auditory intervals: Cognitive and perceptual factors. *Perception and Psychophysics* 50: 565-674.
61. Rammsayer T. 1994. Effects of practice and signal energy on duration discrimination of brief auditory intervals. *Perception and Psychophysics*: 55: 454-464.
62. Rao S., Harrington D. *et al.* 1997. Distributed neural systems underlying the timing movements. *The journal of neuroscience*. 17: 5528-5535.
63. Rao *et al.* 2001. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nature Publishing Group* 4: 317:323
64. Schubotz R. *et al.* 2000. Time Perception and Motor Timing: A Common Cortical and Subcortical Basis Revealed by fMRI. *NeuroImage* 11:1-12.
65. Shima K. y Tanji J. 2000. Neural activity in the supplementary and presupplementary motor áreas for temporal organization of multiple movements. *Journal of Neurophysiology*. 84:2148-2160.
66. Shinomoto S., Omi T. *et al.* 2011. Deciphering elapsed time and predicting action timing from neuronal population signals. *Frontiers in computational neuroscience*. 5: 1-11.
67. Stern C. E., Corkin S. *et al.* 1996. The hippocampal formation participates in novel picture encoding: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 93:8660-8665.
68. Takada M., Tokuno H., Nambu A. e Inase M. Corticostriatal projections from the somatic motor áreas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation

- versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Experimental Brain Research*. 120:114-128.
69. Takahashi E., Ohki K. y Miyashita Y. 2002. The role of the parahippocampal gyrus in source memory for external and internal events. *Neuroreport*. 13: 1951-1956.
70. Westgeuner G. 1999. Discrimination of short time intervals by the human observer. *Exp Brain Res*. 129: 121-126.
71. Wiener M. Turkeltaub P. Coslett H.B. 2010. The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage* 49: 1728:1740.
72. Wright B. *et al.* 1997. Learning and Generalization of Auditory Temporal-Interval Discrimination in Humans. *The Journal of Neuroscience*. 17: 3956-3963.
73. Wright *et al.* 2010. Generalization lags behind learning on an auditory perceptual task. *The Journal of neuroscience*. 30: 11635-11639.
74. Zarco W., Merchant H., *et al.* 2009. Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology*. 102: 3191-3202.

# Lista de tablas

---

Tabla 1. Protocolo de entrenamiento.

Tabla 2. Valores resultantes del ajuste a una función de poder de los umbrales de discriminación del grupo de aprendizaje.

Tabla 3. Valores resultantes del ajuste a una función de poder de los umbrales de discriminación del grupo de no aprendizaje.

Tabla 4. Valores resultantes de la prueba t entre la variabilidad del primer día y el último día de la fase de continuación de los sujetos del grupo de aprendizaje.

Tabla 5. Valores resultantes de la prueba t entre la variabilidad del primer día y el último día de la fase de continuación de los sujetos del grupo de no aprendizaje.

Tabla 6. Valores resultantes de la regresión no lineal de los umbrales por día de los sujetos del grupo de aprendizaje.

Tabla 7. Valores resultantes de la regresión no lineal de los umbrales por día de los sujetos del grupo de no aprendizaje.

Tabla 8. Valores resultantes de la prueba t entre la variabilidad del primer día y el último día de la fase de continuación de los sujetos del grupo de aprendizaje.

Tabla 9. Valores resultantes de la prueba t entre la variabilidad del primer día y el último día de la fase de continuación de los sujetos del grupo de no aprendizaje.

# Lista de figuras

---

Figura 1. Escala de procesamiento temporal.

Figura 2. Gráfica que representa la relación lineal que existe entre la intensidad del estímulo base y la diferencia de intensidad del estímulo de comparación

Figura 3. Representación simplificada de las conexiones neurales en el procesamiento rítmico auditivo.

Figura 4. Modelo de un sistema de red central parcialmente distribuido.

Figura 5. Modelo que ejemplifica las propiedades de generalización.

Figura 6. Modelo de la función de respuesta hemodinámica canónica.

Figura 7. Esquema de la tarea de sincronización-continuación.

Figura 8. Esquema de la tarea de discriminación de intervalos de tiempo iterados.

Figura 9. Efecto del entrenamiento intensivo sobre el umbral diferencial en la tarea de discriminación de intervalos de tiempo para el grupo de aprendizaje (validación).

Figura 10. Efecto del entrenamiento intensivo sobre el umbral diferencial en la tarea de discriminación de intervalos de tiempo para el grupo de no aprendizaje (validación).

Figura 11. Efecto de la generalización espacial del aprendizaje después de siete días de entrenamiento, en la ejecución de las fases de continuación para el grupo de aprendizaje (validación).

Figura 12. Efecto de la generalización espacial del aprendizaje después del entrenamiento, en la ejecución de la fase de continuación del grupo de no aprendizaje (validación).

Figura 13. Efecto de la generalización espacial del aprendizaje después de siete días de entrenamiento; para el grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje (validación).

Figura 14. Efecto del entrenamiento intensivo sobre el umbral de discriminación diario de los sujetos que pertenecen al grupo de aprendizaje.

Figura 15. Gráfica que muestra la falta de efecto sobre el umbral de discriminación diario de los sujetos pertenecientes al grupo de no aprendizaje.

Figura 16. Efecto de la generalización espacial del aprendizaje después de siete días de entrenamiento para el grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje en la ejecución de la fase de continuación.

Figura 17. Promedio de activación de todos los sujetos en ambas sesiones, pre y post-prueba, durante la fase de continuación de la tarea de intervalo múltiple.

Figura 18. Actividad relacionada con el aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de intervalo múltiple.

Figura 19. Actividad relacionada con el aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de intervalo múltiple.

Figura 20. Porcentaje de cambio de la señal BOLD después del entrenamiento.

Figura 21. Porcentaje de cambio de la señal BOLD después del entrenamiento.

Figura 22. Actividad relacionada con el no-aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple.

Figura 23. Porcentaje de cambio de la señal BOLD después del entrenamiento.

Figura 24. Porcentaje de cambio de la señal BOLD después del entrenamiento.

Figura 25. Actividad diferencial entre el grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple.

Figura 26. Actividad diferencial entre el grupo de aprendizaje y el de no aprendizaje durante la realización de la fase de continuación de la tarea de producción de intervalo múltiple.