



**Casa abierta al tiempo**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA - UNIDAD IZTAPALAPA**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (TMS) APLICADA A  
SUJETOS CON PRIVACIÓN DE SUEÑO: EVALUACIÓN MEDIANTE  
RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (FMRI).**

TESIS QUE PRESENTA  
**ING. DIANA PAULINA MARTÍNEZ CANCINO**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)**

**Asesores: Dr. Joaquín Azpiroz Leehan**

**Dr. Luis Jiménez Ángeles**

**Jurado calificador**

**Presidente: Ph. D. Jorge Armony**

**Secretario: Dr. Luis Jiménez Ángeles**

**Vocal: Dra. Yoali Arana Lechuga**

**México, D.F. Octubre 2014**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres y a mi hermana por todo el apoyo y amor brindado a lo largo de mi vida. Gracias también por el ejemplo de trabajo que siempre me han dado y gracias por estar presentes en todo momento.

A mis asesores Dr. Joaquín Azpiroz Leehan y Dr. Luis Jiménez Ángeles por el apoyo y dirección brindados durante el presente proyecto de investigación.

Al Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M), al director Dr. Emilio Sacristán Rock y al administrador M. I. Andrés Morón, por los recursos materiales, la infraestructura y la orientación recibida para la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Rafael Santana Miranda por su apoyo y contribución en los estudios de estimulación magnética transcraneal.

Al personal que labora en el CI3M y que, de alguna manera contribuyeron a la realización de esta investigación: Fernanda, Alma, Rafael, Alejandro y Omar.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo financiero brindado durante la realización de mis estudios de maestría.

A mis sinodales Dra. Yoali Arana Lechuga y Ph. D. Jorge Armony por la disposición, revisión de esta tesis y sugerencias para trabajo a futuro.

A mis compañeros y amigos del Laboratorio de Instrumentación Médica: Andrea, Dámaris, Alicia, Olivia, Miguel, Gerardo y Francisco, por todo el apoyo, consejos y experiencia brindada durante la realización del proyecto.

## RESUMEN

El sueño constituye un factor importante para la restitución corporal y la consolidación de la memoria. La pérdida del sueño puede conducir a distintos problemas de salud como infarto, diabetes y presión arterial alta. La privación del sueño impacta negativamente en el funcionamiento humano afectando los niveles de alerta y en el rendimiento de las actividades cognitivas. Distintos estudios han reportado un decaimiento en el rendimiento cognitivo después de privación del sueño, especialmente en la memoria de trabajo.

La finalidad de este estudio es analizar la influencia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) de alta frecuencia (5 Hz) en la circunvolución occipital media izquierda en contraste con la estimulación en la circunvolución frontal media izquierda, en sujetos privados del sueño. Con esto se busca determinar si existe mejoría en los procesos cognitivos relacionados a memoria de trabajo, mediante las evaluaciones de la precisión y los tiempos de respuesta en una tarea, utilizando imagenología por resonancia magnética funcional.

Con esta finalidad en mente se buscó reclutar a 12 participantes sanos, tanto hombres como mujeres, quienes dieron su consentimiento para formar parte del estudio de forma voluntaria. Los voluntarios son diestros y no reportaron historial de enfermedades asociadas al sueño. Se validó el paradigma n-back para utilizarse como tarea de memoria de trabajo. En esta tarea se utilizaron tres tamaños de carga: 0, 1 y 2 back. Los voluntarios fueron sujetos a 24 horas de privación del sueño y estuvieron constantemente monitoreados.

Debido a problemas presentados con el diseño original de la tarea, el proyecto tuvo que ser dividido en dos partes: diseño y validación del paradigma, e implementación de la estimulación magnética transcraneal.

En relación a la primera parte, pudimos encontrar un diseño adecuado capaz de evaluar precisión y velocidad de respuestas en sujetos privados del sueño. Con el paradigma n-back se pudo observar una disminución en la precisión en todos los sujetos privados del sueño y también se encontraron tiempos de respuesta más largos. Los niveles de alerta y el rendimiento cognitivo disminuyeron post privación del sueño junto con la actividad del lóbulo frontal, el sistema límbico y otras regiones como el cíneo, precúneo y tálamo. Las áreas más vulnerables a la privación del sueño se encontraron en los lóbulos frontales, como otros estudios han demostrado.

Para la implementación de la estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia se realizaron estudios piloto y se definieron tres tipos de estimulación: estimulación verdadera en la circunvolución frontal media, estimulación verdadera en la circunvolución occipital media y estimulación falsa. Se encontró un mejor rendimiento post privación del sueño en el grupo estimulado en la corteza occipital media y el menor rendimiento en los sujetos con estimulación falsa, mostrando en primera instancia que la hipótesis de trabajo propuesta es verdadera.

## **ABREVIATURAS**

PS.- Privación del sueño

CPF.- Corteza prefrontal

MRI.- Imagenología por resonancia magnética

RMN.- Resonancia magnética nuclear

DIL.- Decaimiento de inducción libre

fMRI.- Imagenología por resonancia magnética funcional

BOLD.- Dependencia del nivel de oxigenación en la sangre

HRF.- Función de la respuesta hemodinámica

EET.- Estimulación eléctrica transcraneal

TMS.- Estimulación magnética transcraneal

rTMS.- Estimulación magnética transcraneal repetitiva.

AB.- Área de Brodmann

ANOVA.- Análisis de la varianza

UAM.- Universidad Autónoma Metropolitana.

CI3M.- Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica

EPI-FE.- EPI fast echo

FOV.- Field of view

CFM.- Corteza frontal media

COM.- Corteza occipital media

EVA.- Escalas visuales análogas

PTO.- Parieto-temporal-occipital

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN .....	3
ABREVIATURAS.....	4
ÍNDICE.....	5
1. Introducción .....	8
2. Imagenología por resonancia magnética .....	9
3. Imagenología por resonancia magnética funcional .....	12
3.1 Modelo lineal de la respuesta BOLD .....	15
4. Estimulación magnética transcraneal .....	18
4.1 Fisiología de la estimulación magnética transcraneal.....	21
4.2 Umbral motor.....	23
5. Memoria de trabajo y privación del sueño .....	24
6. Consecuencias fisiológicas de la privación del sueño .....	32
7. Hipótesis.....	34
8. Objetivos .....	34
8.1 Objetivo General .....	34
8.2 Objetivos Particulares .....	34
9. Planeación del proyecto.....	35
9.1 Diseño del experimento. ....	35
9.2 Experimentación .....	36
9.3 Análisis de resultados.....	37
10. Metodología .....	38
10.1 Reclutamiento .....	38
10.1.1 Criterios de inclusión.....	38
10.1.2 Criterios de exclusión .....	39
10.2 Diseño experimental .....	40
10.3 Diseño del paradigma.....	40
10.3.1 Delayed-match-to-sample task .....	41

10.3.2 Tarea n-back.....	42
10.4 Adquisición fMRI .....	43
10.4.1 Secuencia delayed-match-to-sample task .....	44
10.4.2 Secuencia del paradigma n-back.....	44
10.5 Estimulación magnética transcraneal .....	44
10.6 Análisis de resultados.....	46
10.6.1 Análisis del paradigma delayed-match-to-sample task .....	46
10.6.2 Análisis del paradigma n-back.....	50
11. Resultados .....	53
11.1 Paradigma delayed-match-to-sample task .....	53
11.1.1 Rendimiento.....	53
11.1.2 Análisis y discusiones .....	55
11.2 Paradigma n-back.....	58
11.2.1 Rendimiento.....	58
11.2.2 Análisis de primer nivel .....	60
11.2.3 Análisis de segundo nivel .....	64
11.2.4 Análisis de segundo nivel: prueba t pareada .....	70
11.2.5 Discusiones.....	73
11.3 Estimulación magnética transcraneal .....	82
11.3.1 Rendimiento.....	82
11.3.2 Análisis de primer nivel .....	89
11.3.3 Discusiones.....	101
12. Conclusión .....	105
13. Recomendaciones de trabajo a futuro.....	108
14. Lista de figuras y tablas .....	109
15. Bibliografía .....	115
16. Anexos .....	120
Anexo I. Lista de verificación de ingreso al equipo de resonancia.....	120
Anexo II. Parámetros: secuencia FE-EPI para el paradigma delayed-match-to-sample task.....	120
Anexo III. Parámetros: secuencia FE-EPI para el paradigma n-back. ....	121
Anexo IV. Parámetros: secuencia T1 3D para el paradigma n-back.....	121
Anexo V. Onsets de las 4 fases del paradigma delayed-match-to-sample task.....	122

Anexo VI. Coordenadas de activación del contraste 1back>0back pre privación del sueño. Análisis primer nivel. ....	123
Anexo VII. Coordenadas de activación del contraste 1back>0back post privación del sueño. Análisis primer nivel. ....	124
Anexo VIII. Coordenadas de activación del contraste 2back>0back pre privación del sueño. Análisis primer nivel. ....	125
Anexo IX. Coordenadas de activación del contraste 2back>0back post privación del sueño. Análisis primer nivel. ....	125
Anexo X. Coordenadas de activación del contraste 1back>0back pre privación del sueño. Análisis segundo nivel. ....	126
Anexo XI. Coordenadas de activación del contraste 1back>0back post privación del sueño. Análisis segundo nivel. ....	127
Anexo XII. Coordenadas de activación del contraste 2back>0back pre privación del sueño. Análisis segundo nivel. ....	128
Anexo XIII. Coordenadas de activación del contraste 2back>0back post privación del sueño. Análisis segundo nivel. ....	128
Anexo XIX. Análisis por región de interés para el contraste 1back>0back de segundo nivel. ....	129

## 1. Introducción

La calidad de vida de una persona puede verse alterada debido a muchas distintas razones, una de ellas es la pérdida de sueño, que puede llevar a efectos adversos en la salud y en el ámbito social [1]. Existe variabilidad en cuanto a la cantidad de sueño que una persona necesita para sentirse descansado, pero el promedio oscila entre siete a ocho horas por noche [2].

Cuando una persona se encuentra privada del sueño puede experimentar una excesiva somnolencia diurna y se ha documentado que existe correlación con un incremento en riesgo de infarto al miocardio, diabetes, obesidad y presión arterial alta [3].

El sueño cumple una cierta función restauradora para contrarrestar los efectos del agotamiento y desgaste ocurridos durante la vigilia. También es importante para restitución corporal, la termorregulación y es esencial para la consolidación de la memoria [4, 5].

Tanto el exceso como el déficit de un sueño normal tienen marcadas repercusiones en la vida diaria. La privación completa del sueño puede tener consecuencias fatales [6].

El efecto principal de la falta de sueño es la excesiva somnolencia diurna. Es probable que una persona privada del sueño se quede dormida cuando se ve forzada a permanecer en reposo en una situación tranquila o monótona. Algunos efectos de la privación del sueño (PS) se mencionan a continuación.

- Humor: irritabilidad, falta de motivación, ansiedad y síntomas de depresión.
- Rendimiento: falta de concentración, déficit de atención, vigilancia reducida, mayores tiempos de reacción, distractibilidad, falta de energía, fatiga, inquietud, falta de coordinación, decisiones pobres, aumento de errores y olvido.
- Salud: la privación del sueño se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer algunas condiciones médicas tales como hipertensión, ataques cardíacos, obesidad y diabetes [6].

La falta de sueño tiene también efectos en el rendimiento cognitivo tales como:

- Ocurren microsueños involuntarios que pueden llevar a siestas cada vez más largas.
- El rendimiento en tareas que demandan atención, tales como la vigilancia, es inestable con el aumento de errores de omisión y comisión.
- El tiempo de reacción se hace más lento.
- La presión del tiempo incrementa los errores cognitivos.
- La memoria de trabajo y la recuperación a corto plazo disminuyen.
- Reducción de aprendizaje (adquisición) de tareas cognitivas.
- Se deteriora el rendimiento que requiere pensamiento divergente (p. ej. multitareas).
- La perseverancia de respuesta en soluciones ineficaces es más probable.
- Es requerido un mayor esfuerzo compensatorio para permanecer efectivo conductualmente.



- El rendimiento en las tareas se deteriora al aumentar la duración de la tarea (p. ej. vigilancia).
- Abandono de actividades consideradas no esenciales (p. ej. pérdida de la conciencia de la situación) [7].

En términos generales la PS impacta negativamente en el funcionamiento humano afectando los niveles de alerta y en el rendimiento de las actividades cognitivas [8, 9]. La discapacidad de funcionar durante el día es un elemento clave en la mayoría de los grupos con trastornos del sueño [10].

La prevalencia de sueño insuficiente en adultos ha sido estimada en 20% de la población total [11].

El rendimiento de funciones ejecutivas que involucran la corteza prefrontal (CPF), corteza del cíngulo anterior y los sistemas parietales posteriores son particularmente vulnerables a la privación del sueño [12].

## **2. Imagenología por resonancia magnética**

La imagenología por resonancia magnética (MRI) es una poderosa técnica de imagenología no invasiva que ha jugado un rol importante en la comunidad médica. En la práctica clínica es capaz de asistir a los médicos en el diagnóstico y en la planeación quirúrgica con un riesgo mínimo para el paciente. En el campo de la investigación es de gran ayuda para descubrir estructuras anatómicas básicas y principios fisiológicos. La ventaja de la MRI consiste en que no requiere que el sujeto de estudio sea expuesto a radiación ionizante y por lo tanto se trata de un método seguro [13].

La MRI es una técnica que se basa en el fenómeno conocido como resonancia magnética nuclear (RMN) y esta se explica como la interacción que existe entre los núcleos que poseen una propiedad llamada "spin", con un campo magnético externo ( $B_0$ ). Este fenómeno fue descubierto por Bloch y Purcell en 1946 [14, 15].

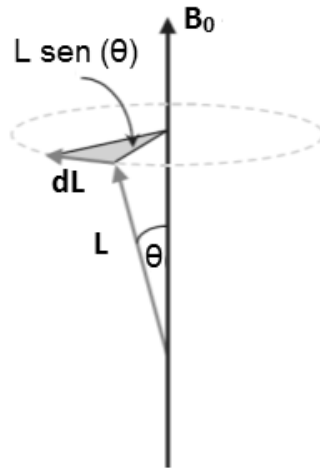
El spin nuclear o más preciso, el momento angular del spin nuclear, es una de las muchas propiedades intrínsecas de un átomo y su valor depende de su precisa composición atómica. Casi todos los elementos de la tabla periódica exceptuando al argón y al cerio tienen al menos un isótopo natural que posee spin, pero la RMN se basa en los núcleos de los átomos de hidrógeno. [16].

La interacción entre los núcleos de los átomos de hidrógeno y el campo magnético producen un movimiento de precesión del spin en dirección al campo magnético. El spin de diferentes protones puede sumarse, dando como resultado un total de spin, el cual es el spin de núcleo [17].

Desde una perspectiva clásica de mecánica todo objeto que tiene un movimiento circular con cierta frecuencia produce un momento angular ( $p$ ) el cual es perpendicular al plano en el que se

mueve. Suponemos que este objeto posee una carga eléctrica y que debido al momento angular se genera una corriente eléctrica, a su vez esta corriente genera un momento magnético ( $\mu$ ).

Desde el punto de vista de la mecánica cuántica al tener una partícula con masa y al estar en movimiento (spin), se crea un momento angular (L) debido a que se trata de una carga positiva, que se puede cuantificar y el cual depende de del número de spin cuántico (I) y la constante de Planck (h) (Fig. 1).



$$1) \quad L = \left(\frac{h}{2\pi}\right) \sqrt{I(I + 1)}$$

Fig. 1. Representación geométrica del momento magnético del protón a un campo magnético  $B_0$  [18]. 1) Ecuación del momento magnético.

El protón tiene una frecuencia giromagnética en su estado libre. Si el protón se introduce dentro de un campo magnético externo ( $B_0$ ) con la suficiente fuerza para modificar la frecuencia de su momento magnético, sucede un cambio de frecuencia relativo al campo magnético  $B_0$  adquiriendo así una energía magnética. Este efecto está representado por la ecuación de Larmor que se muestra a continuación.

$$2) \quad \omega_0 = \gamma B_0$$

donde

$$\omega_0 = \text{frecuencia de Larmor [MHz]}$$

$$\gamma = \text{razón giromagnética del protón de hidrógeno [42.58 MHz/T]}$$

$$B_0 = \text{intensidad del campo externo [T]}$$

El spin del protón se alinea en presencia en un campo externo y el torque que experimenta lo hace precesar en solo una de dos orientaciones, los cuales se conocen como estados mecánicos cuánticos (Fig. 2):

- Paralelo: cuando el spin se encuentra casi alineado con el campo externo en un estado de baja energía.
- Antiparalelo: cuando el spin se encuentra casi alineado en la dirección contraria al campo externo en un estado de alta energía.

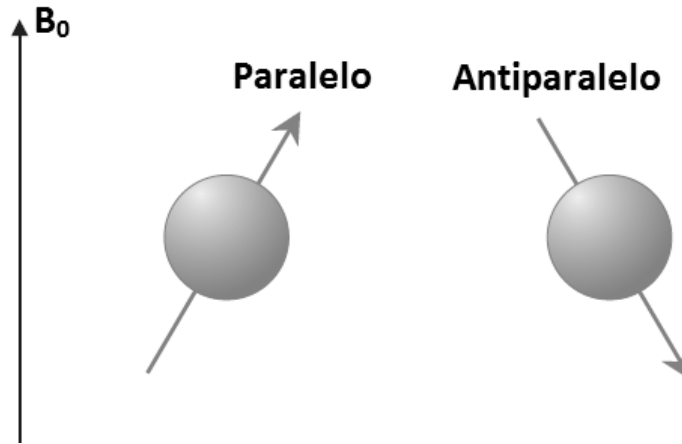


Fig. 2. Estados mecánicos cuánticos: orientación paralela y antiparalela [18].

Los spines tienden a ser más estables en el estado de baja energía que en el de alta energía, lo cual genera una diferencia en el número de protones en cada estado. Esta diferencia aunque es mínima, resulta suficiente para generar un vector de magnetización. Este fenómeno de resonancia se consigue al aplicar un campo magnético oscilante  $B_1$  perpendicular al eje z del momento magnético a la frecuencia de Larmor, sincronizando la precesión de los spines [18]. Debido a la diferencia de spines entre estados provocada en esta fase se obtiene un vector de magnetización  $M_0$  a lo largo del eje z (Fig. 3).

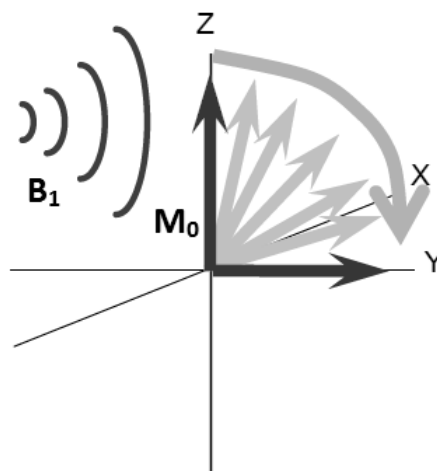


Fig. 3. Vector de magnetización resultante ( $M_0$ ) debido a un campo magnético oscilante  $B_1$  [19].

Cuando quitamos el campo magnético  $B_1$  los spines tienden a regresar a su estado basal, liberando energía a través de ondas de radiofrecuencia, lo que se conoce como el decaimiento de inducción libre (DIL). En cuanto a la relajación se pueden observar 2 procesos [19]:

- Relajación longitudinal (T1), la cual describe lo que sucede en la dirección z (Fig. 4A).
- Relajación transversal (T2), la cual describe lo que sucede en el plano XY (Fig. 4B).

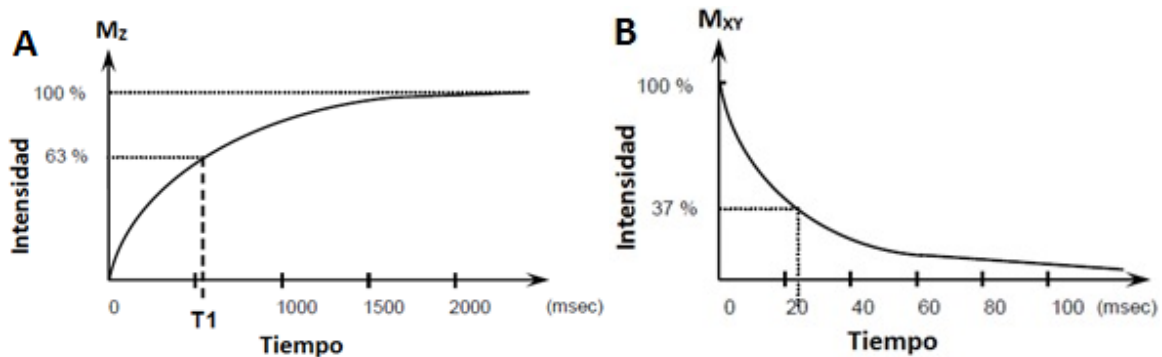


Fig. 4. Curvas de relajación: A) longitudinal y B) transversal [19].

Para llevar a cabo el registro de estas ondas se necesitan antenas especiales dentro del escáner MRI y mediante procesamiento y digitalización se pueden obtener imágenes en distintos tonos de gris. Se obtiene la señal del conjunto de protones por cada punto espacial, mediante codificación espacial. Posteriormente es posible reconstruir la imagen mediante la transformada de Fourier.

### 3. Imagenología por resonancia magnética funcional

La imagenología por resonancia magnética funcional (fMRI) es una herramienta ampliamente usada para probar el funcionamiento cerebral, a pesar de que los mecanismos subyacentes a la información producida no están del todo entendidos [20].

El contraste en una imagen de resonancia magnética depende de cómo es adquirida. El contraste en las imágenes de resonancia magnética están dadas por las diferencias en los procesos magnéticos nucleares fundamentales conocidas como relajación, las cuales se caracterizan por distintas velocidades o tiempos de relajación. Existen tres tiempos de relajación que son de interés: T1, T2 Y T2\*. El tiempo de relajación T2\* (debido a las inhomogeneidades del campo) es el más importante para comprender el contraste en imágenes fMRI.

La mayoría de la energía utilizada para la actividad neuronal se gasta como resultado de la despolarización postsináptica neuronal y en menor medida a los potenciales de acción generados [21]. La demanda de energía por lo tanto incrementa debido a la transferencia de información y a su integración postsináptica. La entrega de energía metabólica incrementa con el incremento del flujo sanguíneo local [22]. El aumento en el flujo sanguíneo parece ser una consecuencia directa de la acción del neurotransmisor y por lo tanto refleja la señalización local.

La fMRI utiliza los cambios metabólicos y respuesta hemodinámica para inferir los cambios locales de la actividad neuronal [23]. Debido a que el flujo sanguíneo está relacionado con la actividad neuronal, existe un mecanismo de contraste que es sensible a la dependencia del nivel de oxigenación en la sangre llamado contraste BOLD [24].

Electrofisiológicamente los aumentos en la señal BOLD están correlacionados en mayor medida con el potencial de campo local en vez que con la tasa de disparo neuronal [25]. El flujo sanguíneo incrementa a un volumen más amplio y a un mayor grado que el necesario para solamente proveer oxígeno y glucosa para el aumento de la producción de energía, por lo que la extracción de oxígeno disminuye con una mayor actividad neuronal [26].

La reducción de la extracción de oxígeno conduce a un incremento en la proporción de oxihemoglobina a desoxihemoglobina en una región de activación neuronal. El origen del cambio de la señal BOLD se encuentra en las diferentes propiedades magnéticas de la hemoglobina transportadora de oxígeno y la hemoglobina desoxigenada. La desoxihemoglobina es ligeramente paramagnética en relación al tejido cerebral, mientras la oxihemoglobina es diamagnética [27]. Los vasos que contienen la sangre arterial oxigenada pueden causar poca o ninguna distorsión al campo magnético en el tejido alrededor, mientras los capilares y las venas que contienen sangre desoxigenada distorsionan el campo magnético en las inmediaciones (Fig. 5) [24, 28].

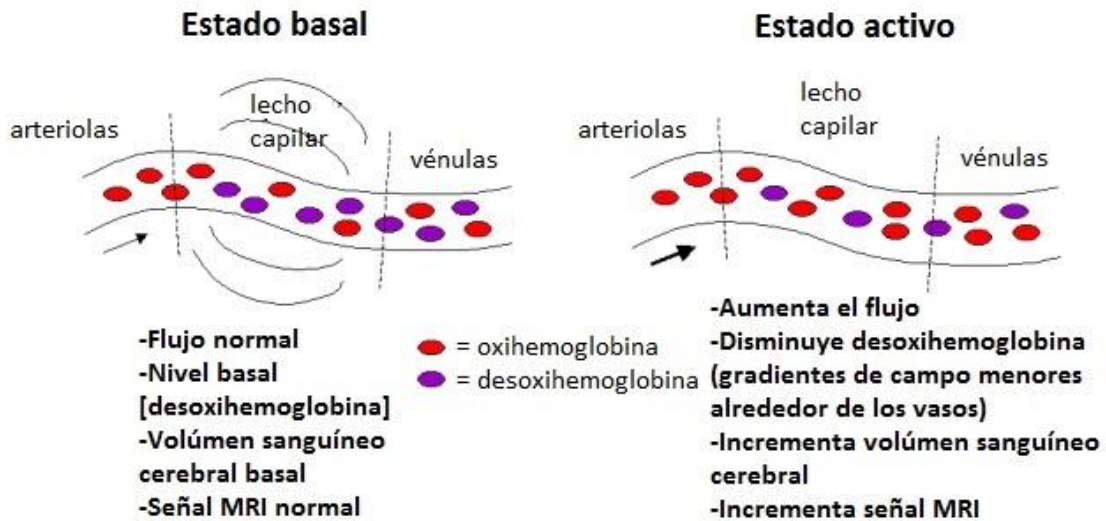


Fig. 5. Diagrama esquemático de los cambios ocurridos durante la actividad neuronal [26].

Las microscópicas faltas de homogeneidad en el campo asociadas con la presencia de desoxihemoglobina conducen a la interferencia destructiva de la señal dentro del voxel del tejido, un proceso que tiende a acortar el tiempo de relajación  $T2^*$ . Por lo tanto, mientras la extracción de oxígeno cae con el aumento del flujo sanguíneo local en una región de mayor actividad neuronal, la  $T2^*$  se hace más larga y la intensidad de la señal aumenta en relación al estado basal.

La cantidad exacta con la que la intensidad de señal aumenta depende de distintos factores. Existe una contribución de las moléculas de agua en la sangre (compartimiento intravascular) y de las moléculas de agua en los tejidos alrededor de los vasos (compartimiento extravascular). La señal observada es un promedio ponderado del volumen de los cambios en la señal de los compartimientos intravascular y extravascular. El cambio de la señal BOLD aumenta linealmente

con la fuerza del campo estático del escáner MRI para los vasos sanguíneos que tienen un mayor radio de aproximadamente  $8 \mu\text{m}$  y cuadráticamente cuando se considera que los vasos son menores que este valor [29, 30].

Hay una disminución momentánea en la oxigenación inmediatamente después de que la actividad neural aumenta, conocido como “inmersión inicial” en la respuesta hemodinámica. Esto es seguido por un periodo donde el flujo sanguíneo aumenta, no solo a un nivel en el que se cumple la demanda de oxígeno, sino sobrecompensando para el aumento de la demanda. Esto significa que la oxigenación en realidad aumenta tras la actividad neural. El flujo sanguíneo alcanza su pico después de 5 segundos aproximadamente y después cae a la línea de base, a menudo acompañado por un subdisparo post-estímulo (Fig. 6). A este proceso se le conoce como función de la respuesta hemodinámica (HRF) [31].

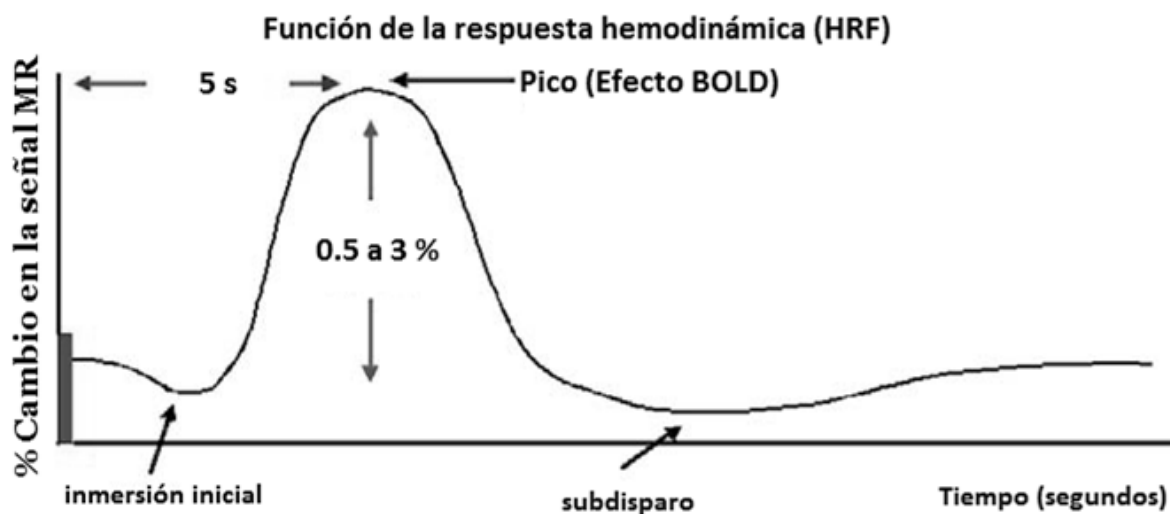


Fig. 6. Función de la respuesta hemodinámica a un pulso hipotético [31].

Debido a que la oxihemoglobina es diamagnética y no produce un desfase, cambios en la oxigenación de la sangre puede ser observada como el cambio de la señal en imágenes ponderadas en  $T2^*$ .

La señal BOLD puede ser utilizada para determinar los cambios en la intensidad de señal relativa asociados con diferentes estados cognitivos durante una sesión de imagenología. El enfoque más eficiente en cuanto al tiempo para comparar respuestas cerebrales en diferentes estados es el diseño a bloques [32]. Este diseño utiliza periodos de alternancia relativamente largos (por ejemplo 30 segundos), durante cada uno de los cuales se mantiene un estado cognitivo discreto (Fig. 7A).

En la forma más simple puede haber solo dos estados, los cuales se alternan a lo largo del experimento con la finalidad de asegurar que las variaciones que surgen de las fluctuaciones en la sensibilidad del escáner, el movimiento del paciente o los cambios en el nivel de atención tienen un impacto similar en las señales de respuesta asociadas con ambos estados. El inconveniente con

este diseño es que puede ser difícil controlar un estado cognitivo debido a los largos periodos de cada bloque.

En esos casos se puede utilizar un diseño de eventos relacionados en el cual los datos son adquiridos mientras estímulos o respuestas discretos son repetidos (Fig. 7B) [33]. Los diseños de eventos relacionados requieren mayores tiempos de adquisición que los diseños a bloques para conseguir una suficiente relación señal a ruido. Un enfoque es presentar estímulos de forma periódica y luego mapear las respuestas en términos de su fase temporal relativa a la de la presentación del estímulo.

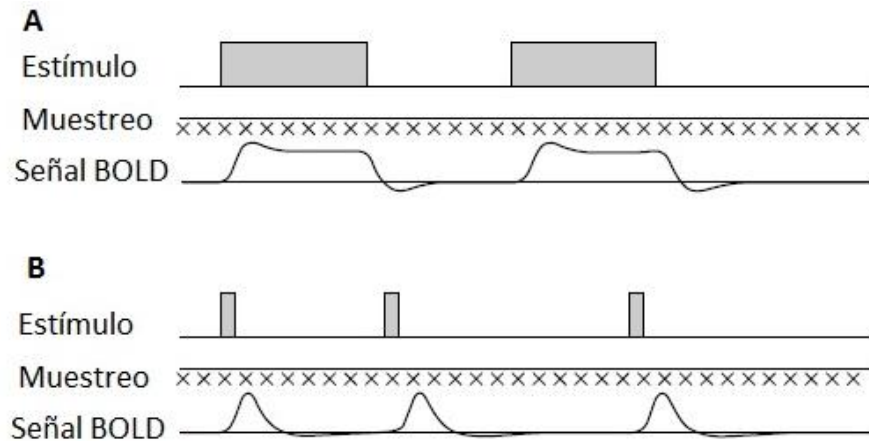


Fig. 7. Representación de un paradigma de A) diseño a bloques y B) eventos relacionados [26].

### 3.1 Modelo lineal de la respuesta BOLD

El método del modelo lineal general se trata de una técnica en la que se tiene como hipótesis que los tiempos en que ocurren las activaciones neurales se asemejan a los tiempos estimados en el paradigma. Esta hipótesis es probada repetidamente en cada voxel en el cerebro [34].

Casi todas las aplicaciones de fMRI asumen que la transformación de la actividad neural a la respuesta BOLD puede ser modelada como un sistema lineal invariante en el tiempo. En el enfoque de sistemas lineales, se puede pensar en el sistema vascular que responde a la súbita demanda de oxígeno como una caja negra. La entrada es la activación neural y la salida es la respuesta BOLD.

Suponiendo que se presenta un evento estímulo  $E_i$  a un sujeto en el tiempo 0, tomamos  $N_i(t)$  como la activación neural inducida por este evento en el tiempo  $t$  y  $B_i(t)$  se toma como la respuesta BOLD. Tendríamos desde la perspectiva de la teoría de sistemas:

$$N_i(t) \rightarrow \blacksquare \rightarrow B_i(t)$$

Donde la caja negra representa el arreglo de las transformaciones matemáticas que convierten la activación neural  $N_i(t)$  en la respuesta BOLD  $B_i(t)$ . Por conveniencia se expresa esta relación matemática como:

$$3) f[N_i(t)] = B_i(t)$$

Donde el operador  $f$  simboliza el funcionamiento de la caja negra.

Se dice que un sistema de este tipo es lineal solo si satisface el principio de superposición, el cual se indica de la siguiente forma

Si  $f[N_1(t)] = B_1(t)$  y  $f[N_2(t)] = B_2(t)$ , es cierto entonces que

$$f[a_1N_1(t) + a_2N_2(t)] = a_1B_1(t) + a_2B_2(t) \text{ para los contrastes } a_1 \text{ y } a_2$$

En otras palabras, si sabemos que la señal BOLD responde a las activaciones neurales  $N_1(t)$  y  $N_2(t)$ , entonces podemos determinar exactamente lo que será la señal BOLD a cualquier suma ponderada de estas dos activaciones neurales al calcular la misma suma ponderada de las respuestas componentes BOLD.

Si el principio de superposición se mantiene, entonces hay una forma sencilla de determinar la respuesta BOLD a cualquier activación neural de los resultados de un experimento simple. Para comprender este resultado, es necesario definir una función delta  $\delta(t - \tau)$ .

$$4) \delta(t - \tau) = \begin{cases} 1 & \text{si } t = \tau \\ 0 & \text{si } t \neq \tau \end{cases}$$

Donde  $t$  es una variable y  $\tau$  es un punto específico de tiempo. La función delta (Fig. 8) es un modelo matemático de un impulso que salta de un valor 0 a 1 instantáneamente (a un tiempo  $\tau$ ) y luego cae instantáneamente a su valor de inicio 0. Esta función es importante ya que si tratamos el tiempo como una variable discreta, entonces cada activación neural puede ser escrita como una suma ponderada de funciones delta, lo que nos permite aplicar el principio de superposición.

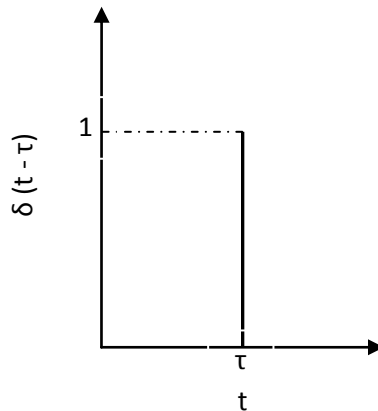


Fig. 8. Función delta [35].

Por ejemplo consideremos la activación neural mostrada en la Fig. 9 que tiene un valor numérico  $n_i$  en el tiempo  $i$ . Nótese que se puede reescribir una aproximación en tiempo discreto de  $N(t)$  como la siguiente suma:

$$5) N(t) = n_1\delta(t - 1) + n_2\delta(t - 2) + \dots + n_9\delta(t - 9)$$



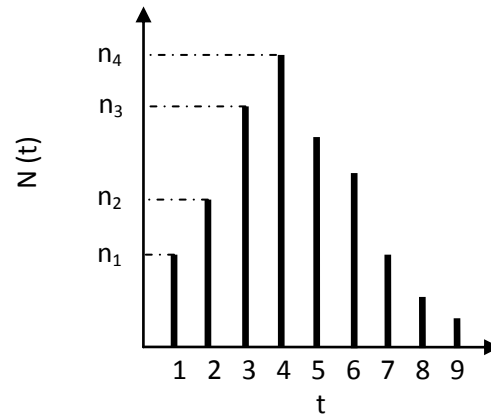


Fig. 9. Función hipotética de la activación neural en tiempo discreto [35].

Cuando  $t=1$  todos los términos de la derecha se cancelan a excepción del primer término [ya que  $\delta(1-1) = 1$  y  $\delta(1-i) = 0$  para  $i = 2, 3, \dots, 9$ ]. Además en este caso, el lado derecho se reduce a  $n_1$ . De forma similar cuando  $t = 2$ , todos los términos de la derecha se cancelan excepto el segundo y en este caso el lado derecho se reduce a  $n_2$ . Si definimos  $n_0 = 0$  para todo  $i > 9$  entonces esta suma puede reescribirse:

$$6) \quad N(t) = \sum_{\tau=0}^{\infty} n_{\tau} \delta(t - \tau)$$

Para los valores escogidos adecuados de  $n_i$ , cada función en tiempo discreto puede escribirse como la ecuación anterior.

Utilizando el principio de superposición se puede descomponer la respuesta BOLD a  $N(t)$  en respuestas BOLD separadas a cada una de las funciones delta en la ecuación X.

$$\begin{aligned} B(t) &= f[N(t)] \\ &= \sum_{\tau=0}^{\infty} n_{\tau} f[\delta(t - \tau)] \\ 7) \quad &= \sum_{\tau=0}^t n_{\tau} f[\delta(t - \tau)] \end{aligned}$$

La última ecuación se mantiene porque la respuesta BOLD no puede comenzar antes que la activación neural. Además  $f[N(t)] = 0$  para  $t < 0$  y como resultado  $f[\delta(t - \tau)] = 0$  para  $\tau > t$ .

En un sistema invariante en el tiempo la respuesta a un impulso es siempre la misma, sin importar cuando ocurra el impulso. Tomando  $h(t - \tau) = f[\delta(t - \tau)]$  como la respuesta del sistema a la función delta  $\delta(t - \tau)$ , la ecuación se reduce a:

$$8) \quad B(t) = \sum_{\tau=0}^t n_{\tau} h(t - \tau)$$

Si ahora reducimos el tiempo entre los valores sucesivos de  $\tau$  (tomando el límite como  $\tau \rightarrow 0$ ), entonces la suma de la ecuación X se vuelve una integral:

$$9) \quad B(t) = \int_0^t N(\tau) h(t - \tau) d\tau$$

La ecuación 9 es conocida como la integral de convolución que caracteriza el comportamiento de cualquier sistema lineal invariante en el tiempo. La función  $h(t)$  es tradicionalmente conocida como la función de respuesta al impulso. Para el caso de fMRI la  $h(t)$  es conocida como la función de respuesta hemodinámica (HRF). Es importante destacar que la función de respuesta hemodinámica no es un sinónimo de la respuesta BOLD. Más bien la HRF es la respuesta BOLD hipotética a un impulso ideal de activación neural. Es común escribir la integral de convolución como  $B(t) = N(t) * h(t)$ .

La ecuación 9 indica que si un sistema es lineal invariante en el tiempo, se puede predecir cómo responderá a cualquier entrada  $N(t)$  simplemente observando la respuesta a un pulso simple y después convolucionando esta respuesta con la entrada  $N(t)$ . Para la fMRI, en casos donde la transformación de activación neural a la respuesta BOLD es lineal e invariante en el tiempo, la ecuación 9 indica cómo predecir la respuesta BOLD a cualquier activación neural.

El principio de superposición y la integral de convolución resultante simplifican el análisis de los datos fMRI y como resultado forman la base de los métodos más populares de análisis [35].

#### **4. Estimulación magnética transcraneal**

En 1980 Merton y Morton demostraron que era posible estimular las áreas motoras del cerebro humano eléctricamente a través del cuero cabelludo de una forma no invasiva, esta técnica fue llamada estimulación eléctrica transcraneal (EET). Para llevar a cabo esta técnica se utilizó una descarga eléctrica de corta duración y alto voltaje para activar la corteza motora y producir una respuesta sincrónica del músculo (potencial motor evocado), sin embargo esta técnica resultaba dolorosa [36].

Cinco años después Barker y sus colegas mostraron que es posible estimular tanto el nervio como el cerebro utilizando estimulación magnética externa con una cantidad muy baja de dolor [37]. Desde entonces esta técnica ha sido aplicada para estudiar la conducción de los nervios, excitabilidad y conductividad en el cerebro y los nervios periféricos. También ha sido utilizada para

estudiar y como tratamiento a varios desordenes neuroconductuales, en especial trastornos del estado de ánimo [38].

La estimulación magnética transcraneal (TMS) es una técnica de neuroestimulación y neuromodulación basada en el principio de la inducción electromagnética de un campo eléctrico en el cerebro. Este pulso puede ser de una magnitud y densidad suficiente para despolarizar las neuronas y cuando se aplican pulsos repetitivos es posible modular la excitabilidad cortical dependiendo de los parámetros de estimulación, incluso después del tiempo de estimulación [39].

La TMS tiene el potencial de servir como una herramienta de investigación única para la investigación de una amplia variedad de temas en la neurociencia cognitiva. Diferentes protocolos experimentales de TMS pueden ser diseñados para tratar las cuestiones relativas a la ubicación, tiempo, lateralización, relevancia funcional o plasticidad de los correlatos neuronales del procesamiento de la información. Las hipótesis que subyacen a estos diferentes protocolos experimentales de TMS se pueden basar en los resultados de los respectivos estudios de imágenes funcionales, neuropsicología, o modelos animales, investigando los mismos paradigmas y las vías neuronales desde perspectivas metodológicas diferentes.

Para evaluar los efectos de la estimulación magnética transcraneal una de las herramientas más usadas es la imagenología por resonancia magnética funcional. La estimulación magnética transcraneal y la imagenología funcional se pueden combinar en mediciones simultáneas, o dentro de un diseño experimental que requiere TMS separadas y sesiones de formación de imágenes con el mismo paradigma.

Una medida exitosamente sincronizada de TMS e imagenología funcional puede responder a varias preguntas metodológicas relativas a los efectos reales neurofisiológicos de la TMS y su dependencia de los diferentes parámetros de estimulación para compararlos con la fisiología normal [40, 41].

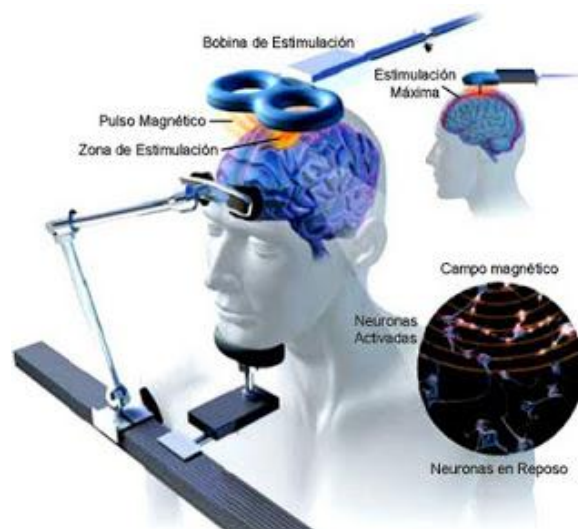


Fig. 10. Proceso de la estimulación magnética transcraneal [42].

Para llevar a cabo la estimulación magnética se produce un pulso de alta corriente en una bobina de alambre, conocida como bobina de estimulación, la cual se coloca sobre el cuero cabelludo (Fig. 10). Se produce un campo magnético perpendicular al plano de la bobina. Se induce un campo eléctrico perpendicular al campo magnético. En un medio homogéneo, el campo eléctrico provocará que la corriente fluya en bucles paralelos al plano de la bobina. Los lazos con la corriente más fuerte se encontrarán cerca de la circunferencia de la bobina. Los bucles de corriente se vuelven más débiles cerca del centro de la bobina y no hay corriente en el centro [43].

Las bobinas utilizadas para TMS inducen estimulación en las regiones corticales superficiales que se encuentran debajo del devanado de la bobina. La intensidad del campo magnético decae dramáticamente a mayor profundidad del cerebro en función de la distancia de la bobina [44].

El circuito de la TMS consiste en una fuente de poder de alto voltaje que carga a un conjunto de condensadores, los cuales se descargan rápidamente por medio de un interruptor electrónico en la bobina, para crear el cambio en el pulso del campo magnético. La mayoría de los estimuladores producen un pulso bifásico de corriente eléctrica. Durante el ciclo de descarga, el circuito se comporta como un circuito RCL y la corriente  $I$  está dada por:

$$10) \quad I(t) = \frac{V}{\omega L} \exp(-\alpha t) \sin(\omega t)$$

Donde  $\alpha = R/2L$ , son los valores totales de la resistencia  $R$ , capacitancia  $C$  e inductancia  $L$ , respectivamente en el circuito. La inductancia es principalmente la de la bobina pero también existe una contribución adicional de los cables, y la resistencia incluye contribuciones del tiristor y la bobina.

Biológicamente, el parámetro más relevante para la activación neuronal es el campo eléctrico inducido, el cual es proporcional a la tasa de cambio de la corriente ( $dI/dt$ ). La fuerte y corta corriente genera un campo magnético  $B$  variante en el tiempo. Un campo eléctrico  $E$  es generado en cada punto en el espacio con dirección perpendicular al campo magnético, con una amplitud proporcional a la tasa del tiempo de cambio en el vector potencial  $A(r)$ .

El vector potencial en posición  $r$  se relaciona con la corriente en la bobina mediante la expresión:

$$11) \quad A(r) = \frac{\mu_0 I}{4\pi} \int \frac{dl'}{|r - r'|}$$

Donde  $\mu_0 = 4\pi * 10^{-7} \text{ Tm/A}$  es la permeabilidad del espacio libre, la integral de  $dl'$  que está sobre los cables y  $r'$  es un vector que indica la posición del alambre. Los campos magnéticos y eléctricos se relacionan con el vector potencial a través de las expresiones:

$$12) \quad B_A = \nabla \times A$$

$$13) \quad E_A = \frac{-\partial A}{\partial t}$$

La única cantidad que cambia con el tiempo es la corriente  $I$ . Por lo cual el campo magnético  $E_A$  puede describirse como:

$$14) \quad E_A = \frac{-\mu_0 \partial I}{4\pi \partial t} \int \frac{dl'}{|r - r'|}$$

Debido a que el tejido cerebral tiene propiedades conductivas, mientras el aire y el cráneo son casi totalmente aislantes, el vector potencial inducirá una acumulación de carga eléctrica en la superficie cerebral. Esta carga es otra fuente de campo eléctrico, el cual puede expresarse:

$$15) \quad E_\Phi = -\nabla\Phi$$

Donde  $\Phi$  es el potencial escalar producido por la carga electrostática de la superficie.

El campo total en el tejido cerebral  $E$  es la suma vectorial de estos dos campos:

$$16) \quad E = E_A + E_\Phi$$

La influencia del campo electrostático  $E_\Phi$  es en general el opuesto al campo inducido  $E_A$  y en consecuencia reduce el campo total  $E$ . La cantidad de carga superficial producida y la magnitud de  $E_\Phi$  dependen en gran medida de la configuración y orientación de la bobina.

En la TMS repetitiva (rTMS), se administran varios pulsos en trenes de entre 1 a 20 Hz generalmente.

Este campo eléctrico produce potenciales de acción en las células neuronales excitables, lo cual puede resultar en la activación de circuitos neuronales cuando se aplica por encima de cierto umbral. La respuesta neuronal depende no solo de la fuerza del campo magnético, sino también en la duración del pulso, a través de una curva fuerza-duración de la forma:

$$17) \quad E_{th} = b(1 + c/\tau)$$

Donde  $E_{th}$  es el umbral de campo eléctrico requerido para inducir respuesta neuronal y  $\tau$  es la duración del campo por encima de este umbral. Los parámetros biológicos que determinan la respuesta neuronal son el umbral en una duración infinita, llamada reobase ( $b$  medida en  $V/m$ ), y la duración a la cual el umbral es el doble de la reobase, llamada cronaxia ( $c$  en  $\mu s$ ) [45].

#### 4.1 Fisiología de la estimulación magnética transcraneal

Se cree que la estimulación magnética transcraneal da inicio a los potenciales de acción en las neuronas y/o altera el nivel de excitabilidad neuronal durante y después de la estimulación. La TMS también puede manifestar sus efectos en la modificación inducida de los potenciales y umbrales de reposo de membrana, las propiedades del canal con alteraciones posteriores en la actividad espontánea, la conectividad sináptica, la dinámica de temporización de los componentes celulares de activación periódica y otros mecanismos similares.

Generalmente se cree que los efectos de la TMS por encima del umbral durante la estimulación inician los potenciales de acción de las células estimuladas con el fin de generar fosfenos durante estudios de percepción [46] y que los efectos de la estimulación supra- y sub-umbral pueden alterar la actividad de la red integrada, lo cual puede usarse para alterar el rendimiento durante tareas de memoria de trabajo [47].

Los efectos de la TMS post estimulación se cree son resultado de una alteración de la excitabilidad a largo plazo de las células y redes neuronales después de la estimulación activa [48]. Sin embargo existe un debate sobre qué mecanismo impulsa la estimulación activa, si se trata de movimiento de la corriente y la polarización de la carga en relación a las estructuras neuronales, la interacción del campo eléctrico con los canales de las neuronas en los límites axónicos o si se trata de otros mecanismos [49]. Menos consenso existe acerca de las interacciones celulares de campo responsables de la diferenciación entre los mecanismos sub-umbrales y supra-umbrales, y los efectos durante y después de la estimulación.

Sin embargo todos los parámetros del campo electromagnético tienen un efecto interconectado en el tejido neuronal y las células, y lo más probables es que la TMS cortical se inicie al máximo en la región cerebral donde las corrientes son máximas y específicamente en los límites axónicos (tales como los límites del soma axónico y las terminales axónicas) o en las curvas de fibra de las células individuales que representan discontinuidades geométricas en las que las corrientes estimulantes tienen su máximo impacto (Fig. 11) [50].

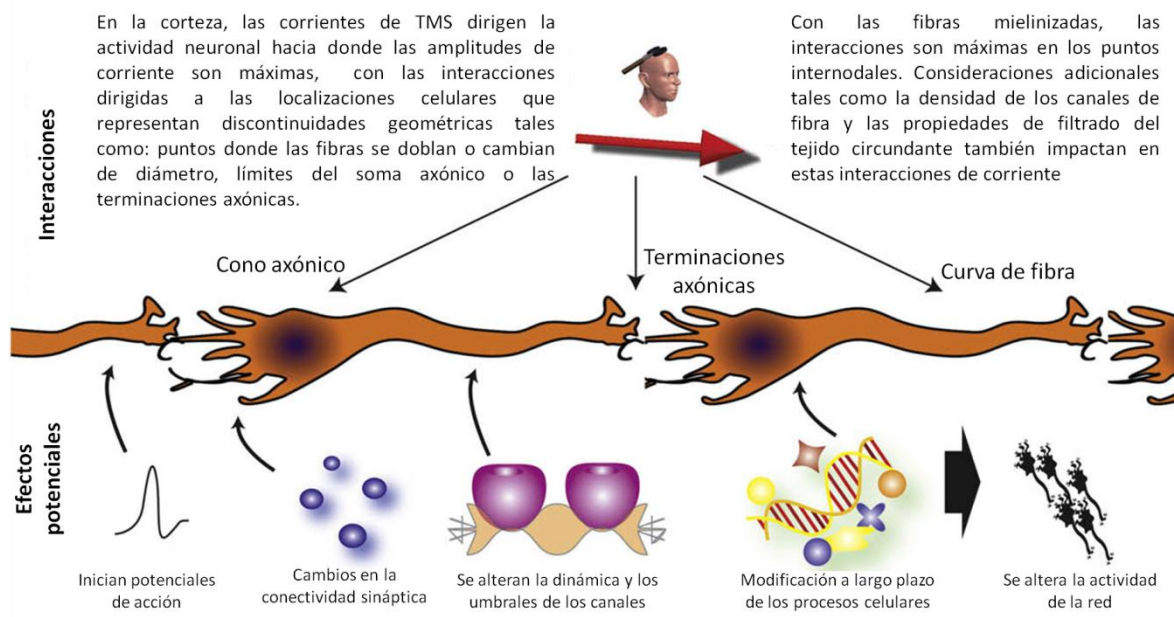


Fig. 11. Potenciales interacciones corticales y efectos de la TMS.

*Esta figura ilustra la localización de las corrientes inducidas por la TMS que pueden originar los efectos inmediatos y de largo plazo en la actividad celular y el comportamiento de la red integrada [51].*

A pesar de que la dinámica celular y los efectos de la red post estimulación se ven influidos por las características hodológicas de la región estimulada y las regiones vecinas, la focalización inicial de la estimulación es guiada al enfocar el máximo de las corrientes de estimulación en un único nodo cortical asociado con una función predicha [52].

Se cree que los efectos a largo plazo de la rTMS se originan de la plasticidad sináptica [53]. Existen dos únicas maneras en que la TMS puede interferir con el funcionamiento: podría impedir la actividad "silenciando" a las neuronas ("lesión virtual") o podría añadir actividad extra "ruidosa" al procesamiento en curso. En la práctica, parece probable que sea una combinación de ambos, con el equilibrio en función de la intensidad de la estimulación.

Estimulando primero la neurona presináptica, seguida de estimulación de la neurona postsináptica dentro de una ventana de tiempo de 10 milisegundos provoca una potenciación a largo plazo, mientras la estimulación en el orden inverso (post-pre) provoca depresión a largo plazo [54]. Distintas investigaciones han demostrado que la estimulación de alta frecuencia (>5 Hz) producen efectos facilitadores mientras que la estimulación de baja frecuencia ( $\leq 1$  Hz) produce efectos inhibitorios en el cerebro [55].

## 4.2 Umbral motor

Cuando la TMS es aplicada sobre la corteza motora causa movimiento visible en la extremidad contralateral. El umbral motor se define como el nivel mínimo de estimulación capaz de causar una contracción nerviosa en el pulgar contralateral, específicamente en el abductor corto del pulgar (Fig. 12) [56]. El umbral motor varía ampliamente entre individuos pero es relativamente estable a lo largo del tiempo [57].

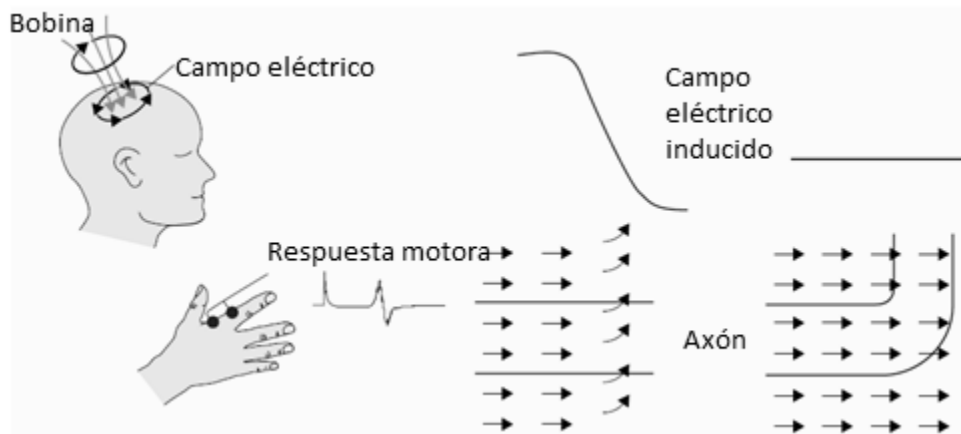


Fig. 12. Funcionamiento del umbral motor.

*La corriente de la bobina genera un cambio en el campo magnético que induce una corriente eléctrica en el tejido. Esta corriente a cierta intensidad, es capaz de producir potenciales motores evocados los cuales pueden ser registrados mediante electromiografía [58].*

Debido al amplio rango de intensidad necesitada para producir estimulación comparable en individuos, la mayoría de los investigadores han intentado corregir esta variabilidad al dosificar esta intensidad como una proporción del umbral motor de cada individuo [59].

La definición estadística precisa del umbral motor es usualmente la intensidad de estimulación mínima capaz de producir potenciales motores evocados de 50  $\mu\text{V}$  o más en el músculo del abductor corto del pulgar en al menos 50% de los pulsos aplicados [60].

## **5. Memoria de trabajo y privación del sueño**

El sueño está regulado por dos procesos: un proceso homeostático S y un proceso circadiano C [61]. El proceso homeostático S depende del sueño y de la vigilia, la necesidad de dormir incrementa conforme continúa la vigilia. La teoría del proceso circadiano C sugiere un control de un marcapasos circadiano endógeno, lo cual altera los umbrales iniciales y finales de un episodio de sueño. La interacción de estos dos procesos determina el ciclo de sueño/vigilia y puede usarse para describir las fluctuaciones en los estados de alerta y vigilancia. Este enfoque es el modelo clásico principalmente usado para los estudios de investigación de privación del sueño.

La pérdida de sueño parece activar el sistema nervioso simpático, lo cual puede llevar a un aumento de la presión sanguínea [62] y a un aumento en la secreción de cortisol [63]. La respuesta inmune puede debilitarse y pueden producirse cambios metabólicos como resistencia a la insulina [64]. La gente que está expuesta a pérdida de sueño suele presentar un decaimiento en el rendimiento cognitivo y cambios en el estado de ánimo [65, 66].

Se utiliza la privación del sueño en diseños de estudio que buscan evaluar los efectos de la pérdida de sueño. En protocolos de privación total del sueño los sujetos se mantienen continuamente despiertos de 24 a 72 horas generalmente. El rendimiento cognitivo medido en estudios de privación de sueño han incluido distintos dominios. Los rendimientos más evaluados incluyen diferentes funciones de atención, memoria de trabajo y memoria a largo plazo.

Han surgido distintas hipótesis para tratar de explicar la razón por la cual el rendimiento cognitivo es vulnerable a la vigilia prolongada. Estas teorías pueden dividirse en dos principales enfoques: el primero sugiere que la privación del sueño tiene efectos generales en los niveles de alerta y atención, y el segundo enfoque sugiere que tiene efectos selectivos en ciertas estructuras y funciones cerebrales.

Las deficiencias cognitivas serían medidas a través de la disminución de los niveles de alerta y atención a través de errores, el ralentizado de las respuestas y la inestabilidad del estado de activación. Errores en la atención y momentos breves de falta de atención han sido considerados la razón principal de la disminución del rendimiento cognitivo durante la privación del sueño [67, 68].

Los errores son causados por microsueños caracterizados por periodos muy cortos de actividad encefalográfica similar a la del sueño [69]. Originalmente se creía que entre los errores el



rendimiento cognitivo casi permanecía intacto, pero lentitud dentro del procesamiento cognitivo también se ha observado independiente de los errores [67].

Según esta hipótesis, el rendimiento durante la privación del sueño se deteriora en tareas largas, simples y monótonas, que requieren velocidad de reacción y vigilancia. También se han observado fluctuaciones en los niveles de alerta y esfuerzo y estas fluctuaciones llevan a una variación en el rendimiento [70].

De acuerdo a las explicaciones de impacto selectivo, la privación del sueño interfiere con el funcionamiento de ciertas áreas cerebrales y esto perjudica el rendimiento cognitivo. A este enfoque también se le conoce como "perspectiva neuropsicológica basada en el sueño" [71].

La teoría más aceptada en esta categoría es la hipótesis de vulnerabilidad prefrontal, propuesta por Horne [72]. La cual sugiere que la privación del sueño perjudica especialmente el rendimiento cognitivo que depende de la corteza prefrontal. Esto incluye funciones de alto nivel como el lenguaje, funciones ejecutivas pensamiento divergente y creatividad. Esta teoría también sugiere que el deterioro del rendimiento en los sujetos en tareas simples y largas se debe puramente al aburrimiento [73].

Los individuos difieren en cuanto a la duración, el tiempo y la estructura del sueño; por lo cual se piensa que las diferencias entre individuos también son importantes para determinar la reacción durante la privación del sueño. Algunos estudios han encontrado que algunas personas son más vulnerables a la pérdida de sueño que otras [74].

Los dos dominios cognitivos más estudiados en investigación con privación del sueño son la atención y la memoria de trabajo. La memoria de trabajo abarca no solo el mantenimiento temporal de la información, también involucra una serie de procesos que permiten la manipulación y transformación de esta información con el fin de planear y guiar el comportamiento [75].

La memoria de trabajo puede dividirse en 4 subsistemas [76, 77]:

- Bucle fonológico: almacena temporalmente la información acústica y verbal (memoria de eco).
- Agenda visoespacial: mantiene la información visoespacial (memoria icónica).
- Búfer episódico: integra la información de distintas fuentes.
- Control ejecutivo: controla a los anteriores subsistemas.

La corteza prefrontal se encuentra conectada con una amplia red de regiones corticales/subcorticales y juega un papel importante en la memoria de trabajo. En estudios realizados en monos se ha observado que algunas de las neuronas activadas en la corteza prefrontal exhiben elevados niveles de actividad durante el periodo de retraso, cuando los monos están manteniendo información en la memoria, previo a realizar una respuesta motora que se relaciona con esta

información. La memoria de trabajo tiene importantes contribuciones al funcionamiento cognitivo tales como razonamiento, comprensión del lenguaje, planeación y procesamiento espacial [76].

Se ha visto que las neuronas localizadas en la corteza prefrontal también pueden responder de forma selectiva a varias partes de la tarea en donde no hay retraso, tales como la presentación del estímulo y la fase de prueba/respuesta [78].

La corteza prefrontal además de mantener información almacenada temporalmente, parece participar en procesos que incluyen codificación de los estímulos, manipulación de las representaciones de memoria de trabajo, decisión en una prueba, preparación de la respuesta motora y ejecución de esta respuesta motora. La corteza prefrontal se encuentra organizada en sistemas dorsal y ventral, los cuales ayudan al almacenamiento temporal de información espacial y no espacial, respectivamente [79].

También existen modelos que indican que la circunvolución frontal media y superior (AB 9/46) favorecen a la memoria de trabajo espacial, mientras que la circunvolución frontal inferior (AB 47, 44 y 45) favorecen preferentemente a la memoria de trabajo no espacial [80].

Las tareas de memoria de trabajo espacial han sido asociadas con una mayor activación dentro del surco frontal superior izquierdo (AB 8/6), mientras que las tareas de memoria de trabajo no espacial han sido asociadas con mayor activación en la corteza prefrontal ventral (AB 9/45/46). En algunos estudios de fMRI también se ha observado un rol importante del área de Broca en el mantenimiento de estímulos verbales, dentro de la memoria de trabajo [79].

En algunos casos, la información almacenada debe permanecer en el estado análogo en el que fue codificada, mientras en otras circunstancias se requiere la manipulación de la información recordada. Esta manipulación implica el reclutamiento de procesos cognitivos adicionales no requeridos para el simple mantenimiento de información. Petrides propuso un modelo en el que la corteza prefrontal ventrolateral es el sitio en el que la información es inicialmente recibida de las áreas de asociación posteriores y donde se lleva a cabo la organización de la información contenida en la memoria de trabajo, mientras que la corteza prefrontal dorsolateral entra en juego solo cuando se requiere monitorear y manipular la información [79, 81].

La actividad en la CPF dorsolateral es significativamente mayor en partes de la tarea en las que la información contenida en la memoria de trabajo fue manipulada. Esto indica que la CPF dorsolateral tiene una mayor contribución a los procesos de manipulación que la CPF ventral [81].

La corteza prefrontal dorsolateral, aproximadamente las áreas de Brodmann (AB) 9/46 está implicada en numerosas funciones cognitivas que son relevantes para tarea n-back, incluyendo el mantener disponible la información espacial [82], el monitoreo y la manipulación dentro de la memoria de trabajo [83], la selección de la respuesta [84], la implementación de las respuestas para facilitar la memoria [85], la organización del material antes de codificarla [86], y la verificación y la evaluación de representaciones que han sido recuperadas de la memoria a largo plazo [87].

La corteza prefrontal ventrolateral media (AB 45, 47) ha estado específicamente implicada en arreglos diversos de procesos cognitivos que pudieran ser relevantes en la tarea n-back, incluyendo la selección, comparación y juicio de los estímulos mantenidos en la memoria a corto y largo plazo [88], el mantenimiento de la información no espacial [89], la selección de estímulos [90], la especificación de claves de recuperación [87], y la elaboración de la codificación de la información a memoria episódica (Fig. 13) [91].

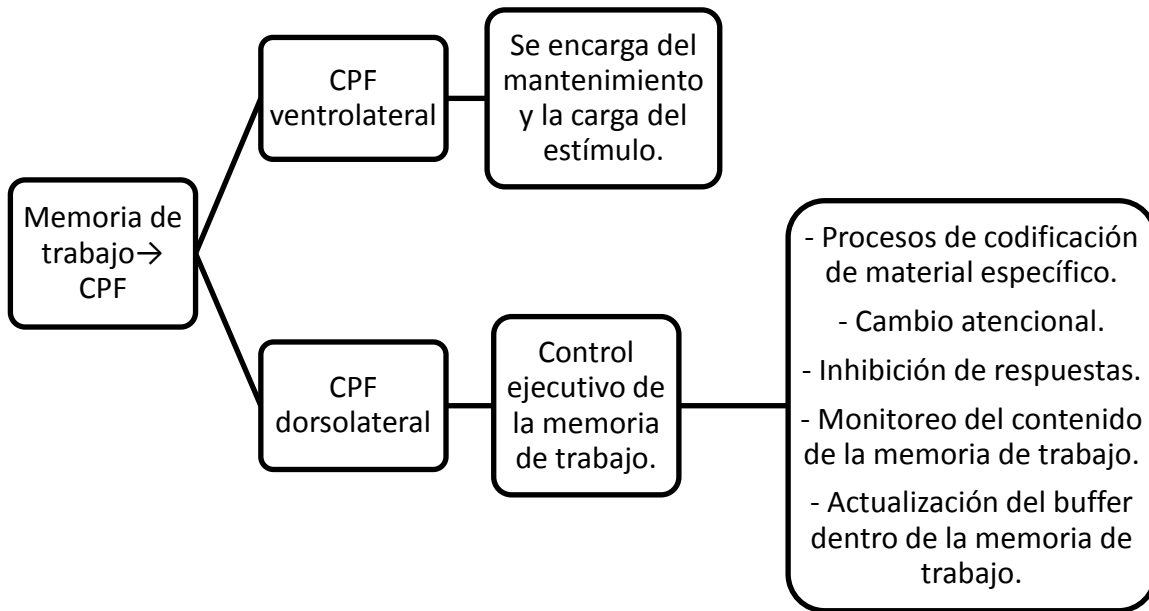


Fig. 13. Esquema de la organización de la memoria de trabajo [79].

La corteza parietal se ha visto envuelta en una gran variedad de tareas cognitivas y debido al contexto de los experimentos aún no queda clara la diferencia en su función precisa con respecto a la corteza prefrontal. Se cree que esta región está envuelta en la implementación del mapeado de la respuesta estímulo [92] y también ha sido considerado como un búfer de atributos perceptuales [93]. De igual forma se piensa que está involucrada en el almacenamiento de contenidos de memoria de trabajo [94].

La actividad en la corteza cingulada anterior es a menudo descrita en relación al aumento del esfuerzo, complejidad, o atención [95] y esta región también parece jugar un rol en la detección de errores y la corrección de las respuestas [96].

Los procesos ejecutivos de la memoria de trabajo juegan un rol en ciertas funciones de atención, como la atención sostenida o vigilancia [97]. Tanto la atención como la memoria de trabajo están relacionadas con el funcionamiento de los lóbulos frontales [98]. Ya que las áreas frontales cerebrales son vulnerables a la privación del sueño se piensa que la atención y la memoria de trabajo se ven perjudicadas durante la vigilia prolongada [99, 100].

La vigilancia se ve especialmente afectada, pero también se ha observado un declive en otras tareas que requieren atención. Algunas de estas tareas requieren atención auditiva y visoespacial,

tareas de series de sumas y restas, y diferentes tareas que involucran tiempos de reacción. Una de las tareas más utilizadas es el test de vigilancia psicomotora que dura aproximadamente diez minutos, la cual es sensible a los efectos de la privación del sueño y proporciona información acerca de la velocidad de reacción y los errores [101].

En cuanto a memoria de trabajo las tareas han variado desde tareas n-back con diferentes niveles de demanda hasta tareas de opción con algún componente de memoria de trabajo. Los resultados han sido inconsistentes en diversas tareas usadas para evaluar la atención dividida.

En tareas que evalúan la atención o memoria de trabajo dos aspectos del rendimiento son importantes: la velocidad y la precisión. En la práctica la gente puede cambiar su énfasis entre las dos con un enfoque atencional [102]. En algunas ocasiones el concentrarse en mejorar un aspecto lleva al deterioro del otro. Esto es el llamado fenómeno de intercambio velocidad/precisión. Algunos estudios de privación del sueño han encontrado discapacidad solo en el rendimiento de la velocidad, mientras la precisión ha permanecido intacta [103].

El fenómeno de intercambio velocidad/precisión se ve moderadamente afectado por el género, la edad y las diferencias individuales en el estilo de respuesta, lo cual podría ser la razón de las inconsistencias en los resultados de privación de sueño [104]. Se ha argumentado también que tasas bajas de señal incrementan la fatiga durante el rendimiento en estudios de privación de sueño y que los sujetos incluso pueden quedarse dormidos durante la tarea [67]. Por lo cual tareas con diferentes cargas de señal podrían producir diferentes resultados en términos de velocidad y precisión de rendimiento.

Existen diversas tareas utilizadas para evaluar la memoria del trabajo. Una de las más utilizadas para estudios de resonancia magnética funcional es la tarea de igualación de la muestra demorada (delayed-match-to-sample task, en inglés), la cual descende del paradigma de Sternberg.

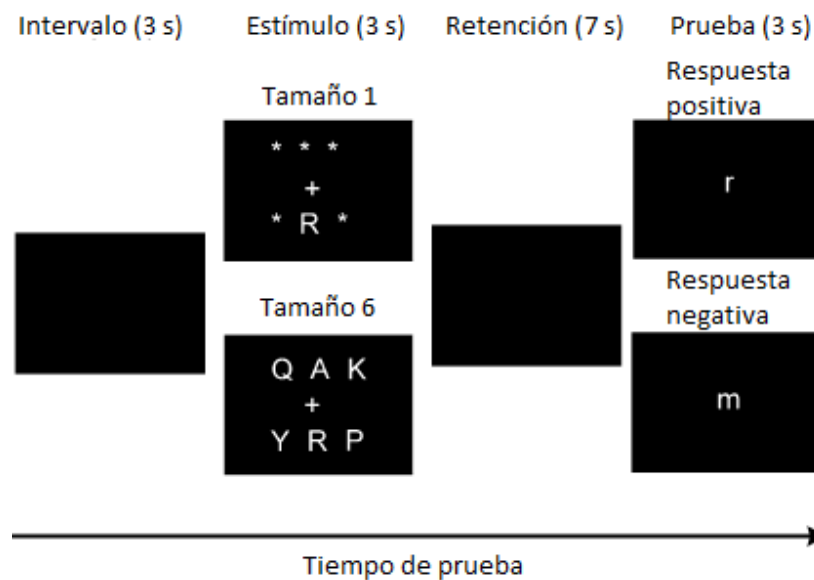


Fig. 14. Diagrama general de la tarea de igualación de la muestra demorada [105].

Esta tarea se compone de 3 fases con tiempos cortos de duración: la fase de codificación (estímulo), la fase de mantenimiento (retención) y la fase de recuperación (prueba); con pequeños intervalos entre pruebas (Fig. 14) [105]. Esta tarea provee una manipulación interna de dificultad la cual es útil para localizar la especificidad de las redes neuronales observadas. Se trata de un paradigma de eventos relacionados mediante el cual se puede manipular la dificultad en términos de carga y brinda información cronométrica precisa del rendimiento de los sujetos.

Habeck et al. buscaron identificar los cambios que ocurren en las redes funcionales existentes que tienen una relación directa con las funciones psicomotoras y de memoria a corto plazo. Para ello examinaron cambios en estudios de resonancia magnética funcional antes y después de 48 horas de privación del sueño, mientras los sujetos de estudio realizaban tarea de igualación de la muestra demorada, basándose en el paradigma de Sternberg. En la tarea utilizaron tres distintas cargas: una, tres o seis letras. Encontraron un decremento en la activación del lóbulo parietal (AB 7 y 40), el lóbulo temporal (AB 37, 38 y 39) y el lóbulo occipital (AB 18 y 19) (Fig. 15A). También encontraron incremento en la activación de algunas áreas: cerebelo, ganglios basales, tálamo y el área dorsoanterior del cíngulo (Fig. 15B). En cuanto a los datos conductuales encontraron que la precisión disminuye un 82.6% ( $\pm 17\%$ ) y el tiempo de respuesta aumenta en 1486 ms ( $\pm 296$  ms) [106].

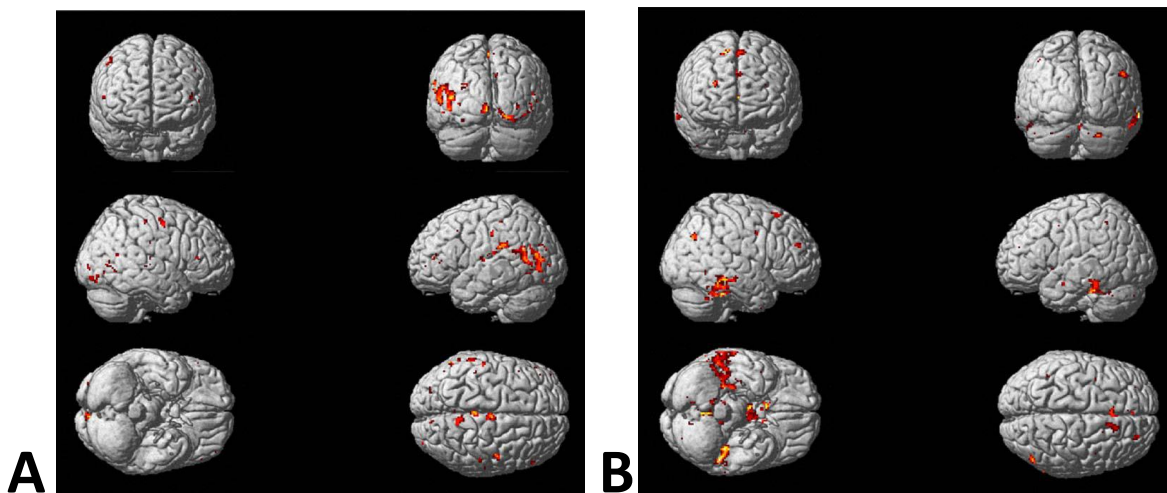


Fig. 15. A) Áreas que disminuyen su activación post privación del sueño. B) Áreas que aumentan su activación post privación del sueño [106].

La estimulación magnética transcraneal ha sido utilizada para evaluar el rol de las regiones corticales asociadas con el rendimiento de distintas tareas cognitivas. Inicialmente la TMS era utilizada para interrumpir el funcionamiento cognitivo, motor y perceptual en la corteza cerebral. Su capacidad de interrumpir es útil para establecer relaciones entre el cerebro y el comportamiento y para el mapeo de las funciones en estados de salud y enfermedad, pero no está claro cómo esta acción puede ser aplicada terapéuticamente.

Sin embargo, se ha reportado que la TMS mejora el rendimiento en algunas tareas cognitivas. Se ha reportado que la TMS puede mejorar el rendimiento cognitivo en la tarea de igualdad de la muestra demorada (delayed-match-to-sample task) [107].

Se cree que el mejoramiento inducido por la TMS en estos estudios reflejan la facilitación de los procesos neuronales en regiones corticales localizadas, esto al estimular neuronas produciendo respuestas de potenciales de acción aún cuando existan menos estímulos provocados por causas naturales. El efecto facilitatorio de la TMS puede resultar útil al evaluar la hipótesis de si el aumento en la actividad de una red neuronal puede resultar en la mejoría del rendimiento, en sujetos privados del sueño.

Luber et al. aplicaron estimulación magnética transcraneal para probar el papel de las regiones corticales involucradas en reparar el déficit inducido por la privación del sueño en el rendimiento de la memoria de trabajo, mediante la tarea de igualdad de la muestra demorada. La TMS fue aplicada en algunas de las regiones que Habeck demostró presentan decremento en activación: circunvolución occipital media superior (UMO), línea media de la corteza parietal (PC) y circunvolución occipital media inferior (LMO) en el hemisferio izquierdo (Fig. 16). Se aplicó TMS repetitiva falsa (sham) o verdadera de alta frecuencia (5 Hz) al 100% del umbral motor. Encontraron que con la estimulación en la circunvolución occipital media superior se redujeron los tiempos de reacción durante la privación del sueño (Fig. 17), pero no después de la recuperación; concluyendo así que la mejora en el rendimiento fue dependientes del estado [108].

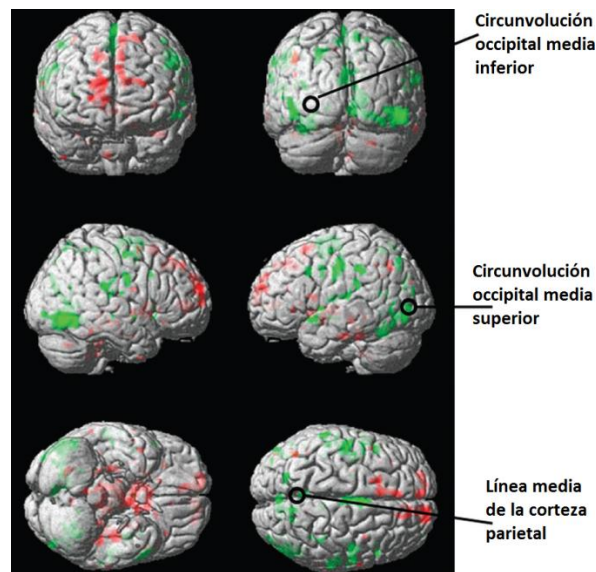


Fig. 16. Puntos de estimulación magnética transcraneal utilizados por Luber [108].

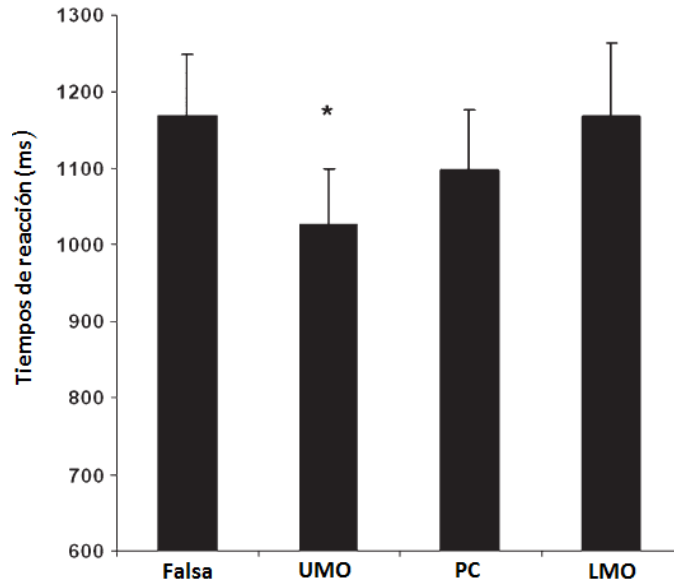


Fig. 17. Promedio de los tiempos de reacción post privación del sueño con TMS falsa y TMS activa en: circunvolución occipital media superior (UMO), línea media de la corteza parietal (PC) y circunvolución occipital media inferior (LMO). \* $p < 0.005$  [108].

Otra de las tareas más utilizadas para evaluar los procesos involucrados con memoria de trabajo es la n-back. Existen distintas variantes de la tarea n-back que han sido usadas para investigar las bases neurológicas de los procesos de memoria de trabajo. La prueba consiste en recordar un estímulo previo presentado (en este caso visualmente) en función de la carga de la n. Es decir, que con una tarea 1-back hemos de recordar el estímulo justo anterior al presentado, cuando sea 2-back hemos de recordar el penúltimo estímulo y así sucesivamente. Esta tarea requiere monitoreo, actualización y manipulación de la información recordada y por lo tanto se asume que involucra muchos procesos clave dentro de la memoria de trabajo. La tarea n-back se trata de un diseño a bloques, el cual permite utilizar tiempos más largos en comparación con diseños de eventos relacionados.

Esta tarea involucra distintos procesos mentales que incluyen:

- Codificar un estímulo y almacenarlo en memoria.
- Mantener la representación de este estímulo en la memoria a pesar de la interferencia de estímulos subsecuentes y estímulos de salida.
- Regresar la atención a su representación mnemónica cuando es necesario debido a contingencias en la tarea.
- Hacer una discriminación entre la representación mnemónica y el estímulo presentado en la pantalla.
- Conducir el comportamiento con respecto al resultado de esta discriminación.
- Descartar esta representación mnemónica para que no interfiera con las operaciones a ser llevadas a cabo subsecuentemente con otras representaciones mnemónicas [79].

Es importante tener en cuenta que la tarea n-back se enfoca principalmente al mantenimiento de información en la memoria de trabajo y que, a diferencia de la tarea de igualación de la muestra demorada, los procesos de manipulación interactúan de forma distinta.

Choo et al. buscaban comprender como la carga en memoria de trabajo interactúa con el estado para influenciar la activación cerebral en regiones sensibles a la carga y el grado al cual los cambios relacionados con la privación del sueño son comunes entre distintos niveles de cargas. Utilizaron una tarea n-back con 3 cargas antes y después de 24 horas de privación de sueño. Un decaimiento en el rendimiento se observó a través de la reducción de la precisión y tiempos de respuesta más lentos post privación del sueño, también se observó más variabilidad en los tiempos de respuesta. La región prefrontal izquierda y el tálamo mostraron actividad dependiente de la carga interactuando con el estado (pre y post privación del sueño). Las regiones parietal derecha y frontal media anterior mostraron cambios dependientes de la carga en la actividad, así como un efecto dependiente del estado. Las regiones occipital y cíngulo anterior mostraron activación que mostró también efectos del estado pero resultaron independientes de la carga en la memoria de trabajo. Se encontró una disminución en la activación de la circunvolución occipital media, circunvolución lingual, circunvolución temporal media; y un incremento en el tálamo [109].

## **6. Consecuencias fisiológicas de la privación del sueño**

Después de 24 horas de vigilia sostenida, la actividad metabólica del cerebro disminuye significativamente (por encima del 6% en todo el cerebro y por encima del 11% en áreas específicas corticales y de los ganglios basales). En humanos, la privación del sueño también tiene como resultado una disminución en la temperatura corporal central, una disminución del funcionamiento del sistema inmune reflejado en el número de glóbulos blancos y su actividad, y una disminución en la liberación de la hormona del crecimiento. También la privación del sueño ha sido implicada como una causa del aumento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca [105].

Una explicación de la disminución del rendimiento en la privación del sueño es la ocurrencia de microsueños. El microsueño es definido como breves series de actividad teta o delta (varios segundos), que atraviesan la actividad electroencefalográfica beta o alfa de la vigilia. Se ha visto que aumentan durante la privación del sueño. En algunos estudios en que se registra polisomnografía simultáneamente, el microsueño perjudica la continuidad de la función cognitiva y se produce previo a la falla en el rendimiento [106].

En algunos experimentos PET se ha mostrado que sujetos privados del sueño por 24 horas tienen un metabolismo reducido en las áreas prefrontales y las asociativas parietales. Las áreas más importantes para el juicio, el control de impulsos, la atención y la asociación visual son desproporcionadamente hipometabólicas en comparación con las áreas sensoriales y motoras primarias necesarias para recibir y actuar sobre los elementos ambientales. Estos hallazgos conducen a la hipótesis de que las áreas del cerebro más responsables de la cognición de orden superior son, hasta cierto punto, menos funcionales durante la privación del sueño [107].



Existen algunos estudios enfocados en las consecuencias endocrinas y metabólicas de la restricción del sueño han mostrado elevación del cortisol nocturno, aumento en la actividad simpática, disminución en la actividad tirotrópica y disminución en la tolerancia a la glucosa en la condición restringida frente a la extendida del sueño.

Se ha visto que la privación del sueño activa mecanismos de defensa no específicos y eleva ciertas citocinas inflamatorias (IL-6, TNF). Las citocinas IL-6 y TNF $\alpha$  son marcadores de inflamación sistémica que pueden conducir a resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular y osteoporosis. También se ha encontrado que la producción de anticuerpos debida a la vacunación se ve disminuida por la privación del sueño. La alta sensibilidad a la proteína C reactiva (CRP), que es un marcador inflamatorio predictivo de riesgo de enfermedad vascular, aumenta en sujetos privados del sueño [108].

## **7. Hipótesis**

La estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia aplicada al lóbulo frontal izquierdo disminuirá los tiempos de respuesta y aumentará la precisión al realizarse una tarea de memoria de trabajo en sujetos privados del sueño. Esto será evaluado mediante resonancia magnética funcional.

## **8. Objetivos**

### **8.1 Objetivo General**

Describir el efecto de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) de alta frecuencia (5 Hz) en la circunvolución occipital media (AB 19) izquierda en contraste con la estimulación en la circunvolución frontal media (AB 8) izquierda; en sujetos privados del sueño y determinar si existe mejoría en los procesos cognitivos relacionados a memoria de trabajo, mediante las mediciones de tiempos de respuesta y precisión. De igual manera evaluar los cambios en la activación de las redes neuronales relacionadas con memoria de trabajo mediante el uso de imagenología por resonancia magnética funcional; utilizando una tarea de memoria de trabajo n-back.

### **8.2 Objetivos Particulares**

- ✓ Diseñar y probar el paradigma n-back.
- ✓ Evaluar los efectos encontrados mediante el paradigma en experimentos piloto.
- ✓ Evaluar los cambios encontrados en experimentos piloto antes y después de 24 horas de privación del sueño.
- ✓ Evaluar los cambios producidos en la activación de las redes neuronales involucradas con memoria de trabajo a corto plazo, antes y después de la privación del sueño, utilizando la estimulación magnética transcraneal (verdadera o falsa).

## 9. Planeación del proyecto

La estructura metodológica que se planteó seguir se resume en tres etapas. Estas abarcan el ajuste de los parámetros y paradigmas a emplearse en el estudio, las intervenciones de estimulación magnética transcraneal y resonancia magnética funcional; por último se tiene la comparación de los resultados obtenidos para comprobar la hipótesis. En la Tabla 1 se describe cada una de las etapas con sus actividades correspondientes.

1. Diseño del experimento	2. Experimentación	3. Análisis de resultados
<ul style="list-style-type: none"><li>• Experimentos piloto.</li><li>• Ajuste de parámetros.</li><li>• Diseño de las sesiones de estimulación magnética transcraneal (verdadera y falsa).</li><li>• Diseño del paradigma para la resonancia magnética funcional.</li><li>• Selección de la muestra y los participantes.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Obtención de imágenes por resonancia magnética funcional (Toma 1).</li><li>• Privación de sueño (24 horas).</li><li>• Intervenciones por estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia.</li><li>• Obtención de imágenes por resonancia magnética funcional (Toma 2).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estudios estadísticos.</li><li>• Comparación intrasujetos y de segundo nivel.</li><li>• Comprobación de la hipótesis.</li><li>• Discusión de resultados.</li></ul>

Tabla 1. Etapas de la estructura metodológica propuesta para el alcance de objetivos.

### 9.1 Diseño del experimento.

En la primera etapa se llevan a cabo experimentos piloto, para poder determinar los distintos parámetros a utilizar y posteriormente realizar el cálculo de la muestra. Para la realización de los estudios piloto se toman como base algunos trabajos previos realizados en relación con la identificación de redes neuronales de memoria a corto plazo y con estimulación magnética transcraneal, ambos aplicados en pacientes privados de sueño: los cuales son abordados en la sección 5. Memoria de trabajo y privación del sueño.

En esta etapa se definen las variables a emplear en el estudio para la comprobación de la hipótesis. De igual forma se diseñan las sesiones de intervención mediante la estimulación magnética transcraneal, definiendo los tiempos entre pulsos; tanto para el grupo a estudiar como para el grupo control.

También es necesario definir los parámetros de estimulación sham óptimos para evitar sesgos.

Se define detalladamente el paradigma a utilizar para la resonancia magnética funcional, el cual nos permitirá evaluar el impacto de la TMS en las capacidades cognitivas relacionadas con memoria de trabajo. Al comienzo del proyecto se planteó utilizar como paradigma una tarea de

igualación de la muestra demorada (delayed-match-to-sample task) ya que es el más utilizado según la bibliografía, pero debido a que no fue reproducible se cambió por un paradigma n-back.

Por último se recluta a los sujetos de estudio según los criterios de inclusión, asignándolos aleatoriamente a alguno de los grupos: sin estimulación y con estimulación. En la siguiente tabla se muestra la metodología de intervención para cada uno de estos grupos.

Sin estimulación	Con estimulación
<ul style="list-style-type: none"><li>• El sujeto es sometido al paradigma antes de ser privado del sueño.</li><li>• Privación del sueño por 24 horas.</li><li>• Estimulación sham con la bobina a 90°.</li><li>• Se somete al sujeto nuevamente al paradigma.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• El sujeto es sometido al paradigma antes de ser privado del sueño.</li><li>• Privación del sueño por 24 horas.</li><li>• TMS alta frecuencia (5 Hz) en la corteza prefrontal.</li><li>• Se somete al sujeto nuevamente al paradigma.</li></ul>

Tabla 2. Pasos de intervención para los grupos sin estimulación y con estimulación .

## 9.2 Experimentación

En esta etapa se llevan a cabo los experimentos con la estimulación magnética transcraneal y la resonancia magnética funcional.

Una vez que el paciente ha sido seleccionado y asignado a alguno de los grupos, se comenzará con los estudios. Se realiza resonancia magnética funcional tanto antes como después de la privación de sueño, durante la realización de una tarea (paradigma n-back).

Las intervenciones con estimulación magnética transcraneal se realizan según los parámetros descritos en la parte de diseño del experimento. Finalmente se recaban las opiniones de los sujetos de estudio para posibles mejoras a futuro.

El esquema general del experimento es el que se muestra en la Fig. 18.

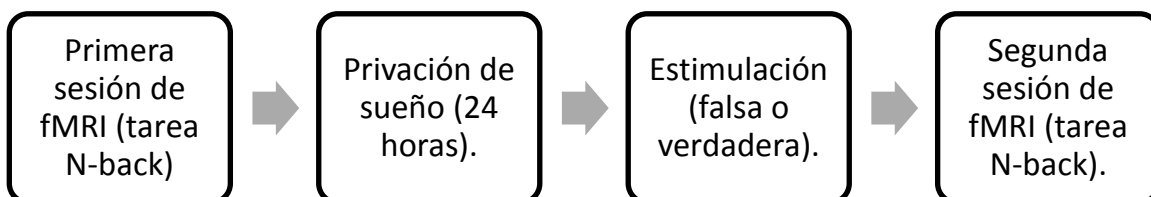


Fig. 18. Esquema general del experimento.

### **9.3 Análisis de resultados**

En esta última etapa del proyecto se analizan todos los datos obtenidos con el fin de comprobar la hipótesis.

Para ello se recurre a pruebas estadísticas definidas en la parte de diseño del experimento y se sacan las conclusiones pertinentes para comprobar la hipótesis. Debido a que se trata de un diseño experimental pre-post prueba, se proponen pruebas estadísticas t pareadas y pruebas ANOVA.

La estructura mostrada anteriormente fue la planeada para llevar a cabo el experimento de forma completa. Debido a que el paradigma delayed-match-to-sample task no fue reproducible fue necesario utilizar otro paradigma por lo cual se decidió dividir el proyecto en dos etapas; la primera etapa cubre la validación del paradigma como una herramienta confiable para la medición de tareas relacionadas a memoria de trabajo. Para la segunda parte se decidió incluir los experimentos relacionados a estimulación magnética transcraneal.

## **10. Metodología**

### **10.1 Reclutamiento**

Para las pruebas con el paradigma n-back, se reclutaron 12 voluntarios sanos, sin enfermedades asociadas al sueño, los cuales dieron su consentimiento por escrito para formar parte del estudio. Todos los voluntarios que se reclutaron son estudiantes de la UAM Unidad Iztapalapa. Los sujetos que participaron en el estudio tenían en promedio  $23.5 \pm 3.75$  años.

En el caso de las primeras pruebas realizadas con el paradigma delayed-match-to-sample task se reclutaron 6 sujetos sanos, cuya edad en promedio fue  $25.5 \pm 2.36$  años.

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética, de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la UAM Iztapalapa. Los sujetos podían abandonar el estudio en cualquier momento si así lo deseaban. La participación en el estudio fue voluntaria y no recibieron una compensación económica.

Durante el reclutamiento se les explicó a los voluntarios las fases del estudio y se les pidió que contestaran un sencillo cuestionario para evaluar la tendencia de la lateralidad dominante (zurdo o diestro) y de esta forma determinar su participación.

A continuación se muestran los criterios de inclusión y exclusión.

#### **10.1.1 Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres

Se seleccionan sujetos tanto hombres como mujeres ya que en los estudios realizados en las referencias revisadas no realizan distinción alguna en sexo ni se menciona alguna diferencia entre ambos grupos.

- Edad de 18 a 35 años

Se seleccionan individuos mayores de edad ya que es necesario que los participantes en el estudio den su consentimiento para ser sometidos a las intervenciones de estimulación. También es necesario que los pacientes cuenten con disponibilidad de tiempo para asistir a las intervenciones.

El límite superior se selecciona de 35 años debido a que es necesario que en los grupos de estudio y control, los participantes compartan características similares en cuanto a nivel cognitivo en tareas en las que se mide el tiempo de respuesta. Esto es debido a que en personas mayores a esta edad, el tiempo de respuesta puede verse disminuido por los procesos naturales de envejecimiento.

- Aceptación de participación en el estudio por medio de la firma del consentimiento informado.

Los sujetos que estén dispuestos a participar en el estudio deben dar su consentimiento por escrito para poder ser admitidos.

- Diestros

Es importante tener un control sobre la laterización en nuestros sujetos de estudio por lo cual se incluye solamente a individuos que sean diestros. Para comprobar que realmente sean diestros se les aplicará el Cuestionario de lateralidad de Edimburgo [114].

- Estudiantes universitarios

Es necesario que los sujetos entiendan las instrucciones y la finalidad de la prueba, por lo cual se incluyen en el estudio a estudiantes universitarios los cuales, se asume, poseen la capacidad intelectual suficiente para entender la naturaleza del estudio y seguir las instrucciones del mismo.

### **10.1.2 Criterios de exclusión**

- Enfermedades asociadas a problemas de sueño

Es necesario descartar que el sujeto de estudios presente algún problema relacionado a trastornos del sueño. Por ello, se excluye a sujetos con historial clínico relacionado a trastornos del sueño.

- Sujetos que presenten alguna característica por lo cual no puedan someterse a pruebas de resonancia magnética.

Se excluye a sujetos que posean tatuajes, implantes metálicos, clips de aneurisma, marcapasos, prótesis o alguna otra condición por la cual esté contraindicado el ingreso al resonador. También se excluye del estudio a mujeres embarazadas.

- Sujetos con problemas graves de la vista.

Es necesario que el sujeto de estudio pueda ver bien dentro del resonador para poder identificar las letras que se le mostrarán. Debido a que cuenta con imanes no es posible introducir lentes metálicos dentro del resonador.

- Sujetos que sufran algún tipo de adicción.

Se excluye a sujetos que reporten adicción al tabaco, alcohol y otras drogas; ya que esto puede alterar los resultados que obtengamos mediante la tarea de memoria de trabajo.

- Sujetos con actividad epiléptica.

Debido a que se trata de estimulación repetitiva a alta frecuencia es necesario descartar que el sujeto presente antecedentes de actividad epiléptica. Para descartar actividad epiléptica se llevarán a cabo estudios de electroencefalografía.

- Bajo medicación que altere el funcionamiento del sistema nervioso

## 10.2 Diseño experimental

Es importante dejar en claro que debido a los tiempos de trabajo el proyecto se dividió en dos partes. En el siguiente esquema se muestra en qué consiste cada parte.

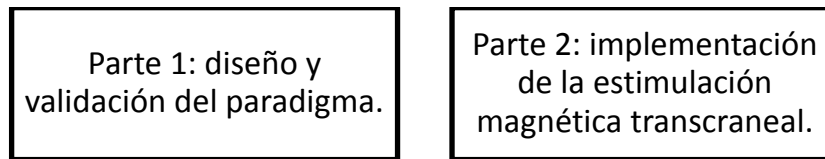


Fig. 19. Partes del proyecto general.

Esta tesis se enfoca principalmente en la parte 1, en la que el objetivo fue llevar a cabo un diseño satisfactorio para evaluar los efectos que tiene la privación del sueño en las distintas áreas o redes neuronales relacionadas a memoria de trabajo. En relación a la parte 2 se realizaron estudios piloto con vista a implementarse como trabajo a futuro.

Cada voluntario se sometió a dos sesiones de un paradigma que evalúa la memoria de trabajo (tarea n-back), mediante resonancia magnética funcional. La primera sesión de fMRI dio inicio a las 8 a.m. (pre privación del sueño), seguida de una fase de vigilia de 24 horas. Después de la privación del sueño se llevó a cabo la segunda sesión de fMRI a la misma hora que el día anterior (8 a.m.). A los sujetos de estudio se les pidió que dejaran de ingerir productos derivados de la cafeína al menos dos días previos al estudio. También se les pidió que llevaran un registro de sus horas de sueño durante una semana antes del estudio. A continuación se muestra el esquema del diseño experimental.

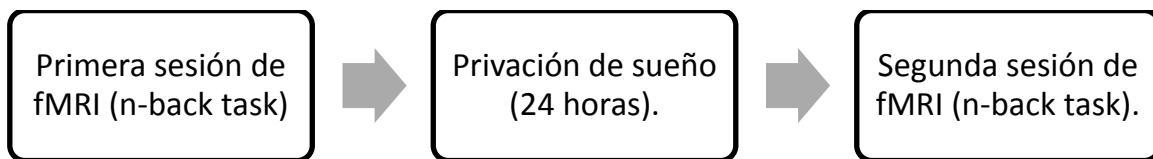


Fig. 20. Esquema general del experimento.

Es necesario asegurarnos de que efectivamente el sujeto está despierto durante 24 horas. Debido a esto y a que inmediatamente después de las 24 horas de privación es necesario comenzar con la estimulación (falsa o verdadera), se le pide al voluntario que permanezca en las instalaciones del Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M), bajo la supervisión de un encargado de mantenerlo despierto y en observación.

Durante las 24 horas de privación del sueño el sujeto no puede ingerir productos derivados de alcohol, cafeína o tabaco. Los voluntarios tienen acceso a internet, películas y videojuegos para mantenerse despiertos.

## 10.3 Diseño del paradigma

Como se indicó anteriormente, al inicio del proyecto se planteó utilizar un paradigma delayed-match-to-sample task, ya que es el más utilizado en los estudios previos relacionados con memoria de trabajo. Sin embargo, nos resultó imposible reproducir este paradigma debido a que



no se pudo decorrelacionar los eventos para el análisis, como se discute en la sección de "Análisis y discusiones" dentro de los resultados, por lo cual se optó por utilizar el paradigma n-back. A continuación se muestra el funcionamiento de ambos paradigmas.

### 10.3.1 Delayed-match-to-sample task

Esta tarea consiste en mostrarle al sujeto de estudio una matriz de letras durante determinado tiempo, posteriormente se le dan algunos segundos para que intente retener las letras y finalmente se le muestra una letra la cual puede pertenecer o no a la matriz original.

A continuación se muestra el diagrama de bloques del paradigma delayed-match-to-sample task.

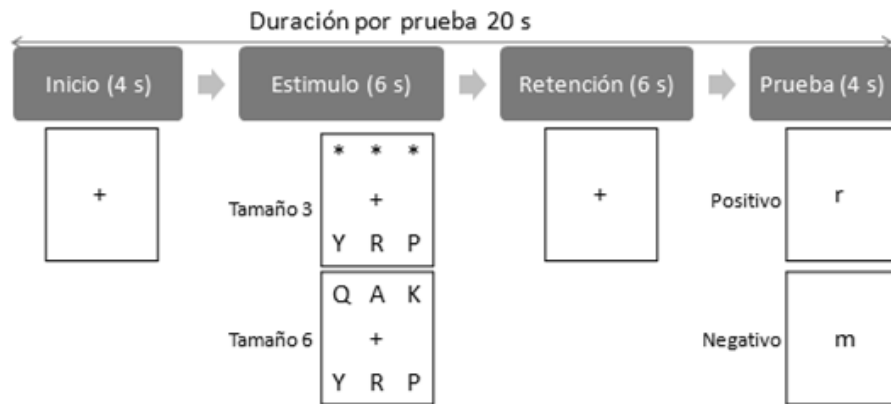


Fig. 21. Diagrama del paradigma delayed-match-to-sample task utilizado.

La secuencia está dada en el siguiente orden:

- Una pantalla en color negro con duración de 4 s marca el inicio. En esta pantalla se encuentra una cruz de referencia al centro (color blanco).
- Después sigue el periodo de estimulación de la tarea y se presenta un arreglo de tres o seis letras mayúsculas (aleatorizadas), durante 6 s. En este segmento de la prueba el orden de aparición de las letras no es relevante. El sujeto tiene que prestar atención a la matriz que se le presenta para posteriormente tratar de recordar las letras contenidas. Las letras son presentadas en color blanco en un fondo de color negro.
- Se retira el estímulo visual (matriz de letras) y se le pide al paciente que se concentre en la pantalla en color negro (cruz de referencia al centro, color blanco) y trate de recordar los elementos del arreglo presentado en la fase de estímulo, por un periodo de 6 s (fase de retención).
- Finalmente se sigue con la fase de prueba que tiene una duración de 4 s, en la cual se muestra una letra minúscula en el centro de la pantalla. Los sujetos deben indicar si la letra coincide con alguna del arreglo presentado en la fase de estimulación, esto mediante una botonera con dos botones (botón azul=sí botón amarillo=no).

- Cada bloque contiene 10 pruebas por cada uno de los 2 tamaños, con 5 respuestas negativas y 5 positivas por cada uno de los 2 tamaños. Se usan 3 bloques en total (10x2x3) obteniendo un total de 60 pruebas por sesión.

Cada prueba dura 20 segundos. Se le pide al sujeto de estudio que trate de responder correctamente en el menor tiempo posible. El sujeto no recibe retroalimentación sobre su rendimiento durante o al finalizar la prueba.

El tiempo total de esta tarea es de 20 minutos y se llevará a cabo antes y después de las 24 horas de privación de sueño. Este paradigma fue programado con el software E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc.).

Mediante este paradigma lo que se busca es relacionar el número de aciertos y el tiempo de respuesta con las áreas activadas observadas mediante la resonancia magnética funcional.

### **10.3.2 Tarea n-back**

Éste es un paradigma de diseño a bloques cuya finalidad es la evaluación de la memoria de trabajo y es muy utilizado en investigación con neuroimagen. La prueba consiste en recordar un estímulo previo presentado (en este caso visualmente) en función de la carga de la n. Es decir, que con una tarea 1-back hemos de recordar el estímulo justo anterior al presentado, cuando sea 2-back hemos de recordar el penúltimo estímulo y así sucesivamente. En el formato de la tarea que hemos adaptado para el estudio, se trata de apretar uno de los botones en función de la carga de la n. La tarea se dividirá en 3 fases de n diferentes (0-back, 1-back, 2-back).

En la primera fase (0-back) se le mostrarán al sujeto letras aleatorias y cada que vea en pantalla la letra "X" debe oprimir el botón que se le da al inicio de la prueba.

En la fase 2 (1-back), una letra aparece por poco tiempo en la pantalla para posteriormente desaparecer y dar paso a otra letra, el sujeto debe señalar si la letra que está viendo actualmente corresponde con la vista anteriormente (1 vez atrás). Por ejemplo se muestra en pantalla la letra "C", posteriormente esta desaparece y aparece la letra "K"; en este caso la última letra ("K") no es la misma que la vista anteriormente ("C"), por lo cual no se presiona el botón. Caso contrario, se muestra en pantalla la letra "C", posteriormente esta desaparece y aparece la letra "C"; en este caso la última letra ("C") es la misma que la vista anteriormente ("C"), por lo cual se presiona el botón.

En la fase 3 (2-back) una letra aparece en la pantalla, desaparece y se muestran dos letras más, en este caso el sujeto debe señalar si la letra que está viendo actualmente corresponde con la vista dos letras atrás. Por ejemplo se muestra en pantalla la letra "D", posteriormente aparecen las letras "L" y "T"; en este caso la última letra ("T") no es la misma que la vista dos letras atrás ("D"), por lo cual no se presiona el botón. Caso contrario, se muestra en pantalla la letra "D", posteriormente aparecen las letras "L" y "D"; en este caso la última letra ("D") es la misma que la vista dos letras atrás ("D"), por lo cual se presiona el botón.

En la siguiente figura se muestra el diagrama de bloques del paradigma n-back y sus tres distintas fases, en donde T= target (respuesta positiva) indica la letra en la que el sujeto debe presionar el botón y NT= non target (respuesta negativa) en donde no se debe presionar el botón.

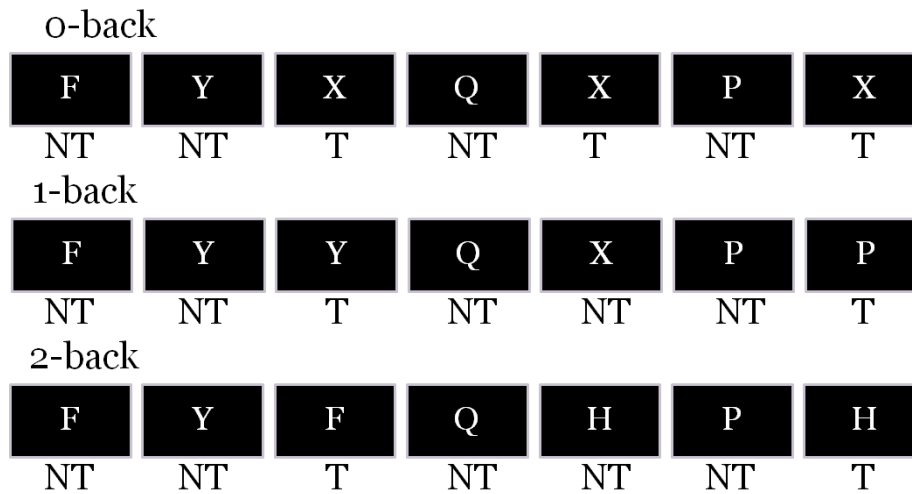


Fig. 22. Diagrama del paradigma n-back usando 3 fases.

Las letras que fueron utilizadas como estímulos se presentaron de una en una. Cada letra se presenta durante 500 ms y existe un intervalo entre estímulos de también 500 ms. Cada una de las fases se presentan individualmente en bloques de 5 minutos. En cada bloque se presentan 300 letras, dentro de las cuales se tiene un total de objetivos: 60 para 0 back, 55 para 1 back y 36 para 2 back. Se muestra una pantalla de instrucción antes de cada bloque, por un tiempo de 8 segundos.

Este paradigma tiene una duración aproximada de 16 minutos tomando en cuenta los tiempos de retraso, y fue programado en Matlab (2007a, The MathWorks Inc.) con el toolbox Cogent 2000 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience).

#### 10.4 Adquisición fMRI

La adquisición de las imágenes resonancia magnética funcional se llevó a cabo en las instalaciones del CI3M. Para la adquisición de las imágenes de fMRI en el caso de ambos paradigmas se utilizó un escáner de resonancia magnética de 3 Teslas modelo Achieva (Philips Medical Systems®), utilizando una antena para cabeza de 8 canales (SENSE head coil 8 canales). Las respuestas y los tiempos de ejecución para ambos paradigmas fueron adquiridos mediante una botonera con dos botones de fibra óptica (Current Designs®).

Al ingresar al sujeto de estudio al equipo de resonancia magnética es necesario seguir un protocolo para garantizar la seguridad y el funcionamiento del procedimiento. Para ello se realizó una lista de verificación para utilizarse con cada sujeto de estudio, la cual se muestra en el Anexo I.

#### **10.4.1 Secuencia delayed-match-to-sample task**

Para la adquisición de las imágenes de este paradigma se utilizó una secuencia EPI fast echo (FE-EPI) con un TR=2 s, FOV=230 mm, 5 dummies y un ángulo de 90°. El paradigma es presentado sobre una manta de color blanco mediante un proyector. Los sujetos son capaces de ver hacia el proyector mediante un espejo localizado dentro del equipo de resonancia. Este espejo es ajustado a cada paciente para que puedan ver la pantalla completa. Para visualizar todos los parámetros de adquisición de esta secuencia consultar el Anexo II.

#### **10.4.2 Secuencia del paradigma n-back**

Se utilizó una secuencia EPI fast echo y una imagen anatómica 3D ponderada en T1. Esta secuencia emplea TR=2 s, FOV= 230 mm, 27 rebanadas, 5 dummies y un ángulo de 90. Para visualizar todos los parámetros de adquisición de esta secuencia y los utilizados para obtener las imágenes anatómicas 3D ponderadas en T1 consultar los Anexo III y IV.

El paradigma se sincronizó electrónicamente con el escáner mediante el uso de 5 dummies. Los estímulos de esta tarea fueron proyectados en una pantalla especial para fMRI (BOLDscreen, Cambridge Research Systems) y los sujetos visualizaban el paradigma mediante un espejo localizado en la cabeza de la bobina del equipo de resonancia magnética.

Ninguno de los voluntarios presentó problemas para visualizar el paradigma dentro del escáner. En total se adquirieron 480 scans por sesión para cada sujeto.

Después de la primera sesión de adquisición fMRI, los sujetos fueron llevados a una sala contigua al área donde se localiza el escáner y permanecieron ahí bajo supervisión durante el resto del día y la noche.

#### **10.5 Estimulación magnética transcraneal**

Los sujetos de estudio son asignados a uno de los tres grupos (con estimulación zona 1, con estimulación zona 2 y estimulación sham). Para aplicar la estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia (rTMS) se usa una bobina en forma de 8 proporcionada por CI3M. Para la estimulación falsa (SHAM), la bobina se coloca de forma perpendicular a la cabeza del sujeto de estudio en un ángulo de 90° con un ala tocando el cuero cabelludo, con esto el sujeto debe ser incapaz de reconocer cuál es la estimulación falsa y cuál la verdadera.

De acuerdo a la bibliografía revisada se escogieron dos zonas de estimulación. La primera zona que se estimula es la circunvolución frontal media (CFM) (dentro de AB 8), debido a que es en esta área donde se encuentran muchas de las redes neuronales relacionadas con memoria de trabajo y a que resultan las áreas más afectadas con la privación del sueño (Fig. 23A). La segunda área de estimulación es la circunvolución occipital media (COM) (dentro de AB 19), ya que en estudios realizados con el paradigma delayed-match-to-sample task se ha encontrado reducción en los tiempos de respuesta en sujetos privados del sueño estimulados en comparación con sujetos no estimulados (Fig. 23B).

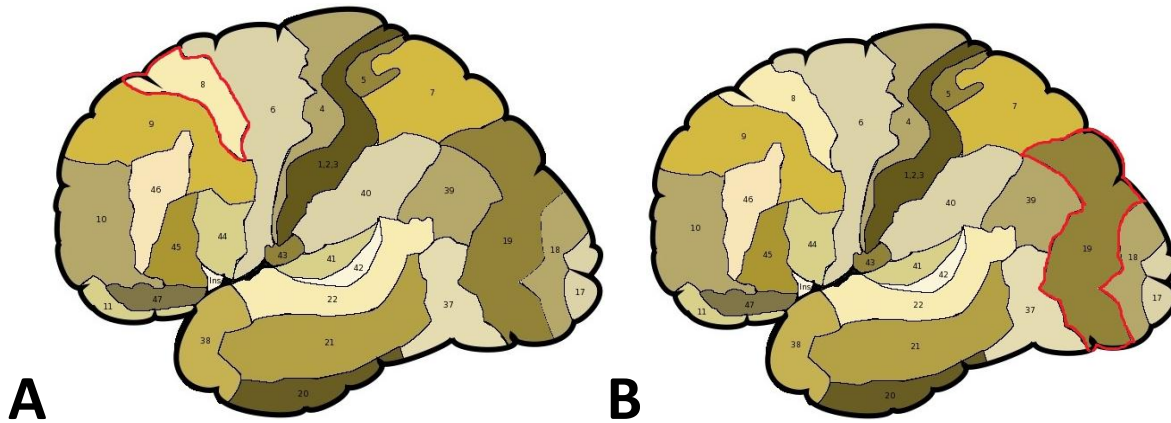


Fig. 23. Zonas de estimulación: A) circunvolución frontal media (AB 8) y B) circunvolución occipital media (AB 19).

La intensidad que se utiliza para la estimulación es del 100% del umbral motor del hemisferio izquierdo. El umbral motor se trata de la intensidad mínima necesitada para evocar potenciales motores en al menos 5 de 10 estimulaciones en el pulgar y para establecerlo se realizan pruebas antes de comenzar la estimulación.

La sesión de estimulación consta de trenes de 50 estímulos por minuto durante 20 minutos en una sola sesión. Los estímulos tienen una frecuencia de 5 Hz (10 s de estimulación, pausa de 50 s por minuto) (Fig. 24), dando un total de 1,000 estímulos totales y se establecieron estos parámetros según un estudio similar realizado por Luber [103].

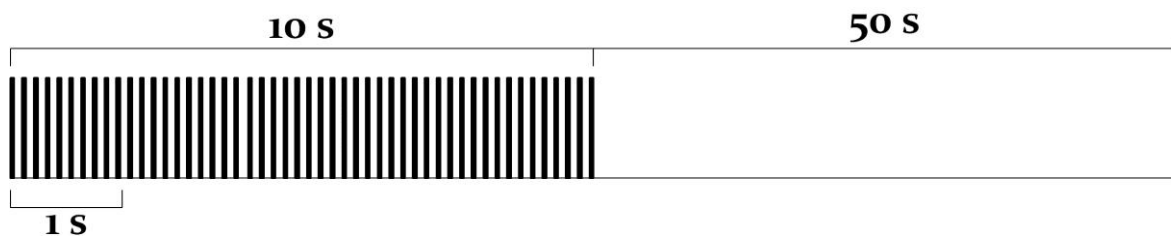


Fig. 24. Secuencia rTMS por minuto a 5 Hz.

Se evalúa el estado de ánimo mediante escalas visuales análogas (EVA) (felicidad, enojo, nerviosismo, tristeza, cansancio, incomodidad, somnolencia y enamoramiento) antes y después de la estimulación, para verificar las diferencias existentes. También se mide la sensación en el cuero cabelludo de cada sujeto en una escala de 1 (sin sensación) a 10 (doloroso) a la mitad de la sesión de estimulación, esto con el fin de determinar si el sujeto es capaz de distinguir si se trata de estimulación verdadera o falsa. Al final de la sesión de estimulación se le piden al sujeto de estudio sus impresiones y sensaciones a lo largo de la prueba de estimulación.

Para llevar a cabo los estudios de estimulación, se contó con la supervisión de un experto en Medicina del Sueño, el Dr. Rafael Santana Miranda, quien llevó a cabo estudios de electroencefalografía para descartar posible actividad epiléptica en los candidatos al estudio y de esta manera seleccionar a quienes cumplieren con los criterios de inclusión. Para situar los puntos

de estimulación se utilizaron referencias anatómicas para cada sujeto, las cuales fueron supervisadas por el Dr. Rafael.

Durante las sesiones de estimulación magnética transcraneal los sujetos de estudio fueron sometidos a observación y las sesiones fueron grabadas en video para, en caso de existir algún inconveniente durante la aplicación de TMS, poder determinar el tipo de actividad suscitada y sus posibles causas.

## **10.6 Análisis de resultados**

Todas las imágenes fueron procesadas con el software SPM8 (Functional Imaging Laboratory, University College London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) y como herramienta de apoyo se utilizó el toolbox xjView (Stanford University, <http://www.alivelearn.net/xjview8>).

Para ambos paradigmas, los datos conductuales recolectados en relación al rendimiento (respuestas correctas/incorrectas y tiempos de respuesta) fueron analizados utilizando pruebas t pareadas (pre-post privación del sueño). También se utilizan pruebas ANOVA para evaluar los posibles efectos de las distintas fases de ambos paradigmas.

### **10.6.1 Análisis del paradigma delayed-match-to-sample task**

Para poder visualizar las áreas de activación relacionadas con las distintas fases de la tarea, es necesario seguir algunos pasos de pre-procesamiento.

- **Realineado:** SPM utiliza una transformación de cuerpo rígido para manipular los scans. Permite solamente movimientos traslacionales y rotacionales. A base de prueba y error el software trata de encontrar la manipulación que minimiza la diferencia entre dos scans. Con este procedimiento se minimiza la suma de cuadrados de las diferencias entre dos scans. Se utiliza la opción estimate & reslice para crear un nuevo mapa de bits con los datos realineados. Los parámetros que se utilizaron para el realineado son los siguientes:
  - Calidad: 0.9
  - Separación: 4
  - Suavizado (FWHM): 5
  - Num passes: register to first.
- **Normalización:** esta función es utilizada para colocar los scans en un espacio estandarizado. Para llevar a cabo esta función, SPM utiliza plantillas de imágenes, las cuales son scans promediados de múltiples sujetos. Al igual que la función de realineado, esta función determina la transformación que minimiza las diferencias entre dos scans al minimizar la suma de cuadrados de las diferencias en intensidades. Se utiliza la opción estimate & write para crear un nuevo mapa de bits con los datos normalizados. Se seleccionan las imágenes realineadas y se escoge el template a utilizar (EPI) y los demás parámetros se dejan como están preestablecidos.

- Suavizado: esta función es usada para difuminar las imágenes funcionales. Sirve para corregir las diferencias restantes funcionales y anatómicas entre sujetos. Al suavizar se pierde resolución. El suavizado se consigue al promediar cada voxel con una suma ponderada de los voxels vecinos, con la ponderación definida por un kernel gaussiano. El tamaño de la gaussiana está dada por su anchura total a la mitad del máximo (FWHM). Está recomendado utilizar una gaussiana con FWHM del doble del tamaño del voxel. Para suavizar estas imágenes se utiliza un FWHM de 8 mm.

Una vez pre-procesadas las imágenes, se procedió a hacer el análisis de primer nivel del paradigma. Dado el diseño del paradigma se tienen diferentes onsets para las 4 fases de la tarea (fix, matriz, retención y prueba), los cuales pueden ser consultados en Anexo V. Estas 4 fases se repiten 59 veces (número total de pruebas).

El análisis de primer nivel se utiliza para especificar el modelo a nivel de un solo sujeto. A continuación se muestran algunos de los parámetros que se utilizaron.

Unidades: scans

Intervalo entre scans: 2

Microtime resolution: 16

Microtime onset: 1

Condiciones:

- Nombre: fix. Onsets: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580. Duración:2.
- Nombre: matriz. Onsets: 2, 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 442, 452, 462, 472, 482, 492, 502, 512, 522, 532, 542, 552, 562, 572, 582. Duración: 3.
- Nombre: retención. Onsets: 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585. Duración: 3.
- Nombre: prueba. Onsets: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88, 98, 108, 118, 128, 138, 148, 158, 168, 178, 188, 198, 208, 218, 228, 238, 248, 258, 268, 278, 288, 298, 308, 318, 328, 338, 348, 358, 368, 378, 388, 398, 408, 418, 428, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, 528, 538, 548, 558, 568, 578, 588. Duración: 2.

Filtro pasa alta: 128.

Una vez que se establecen los onsets y demás parámetros, se obtiene una matriz de diseño para un sujeto en una sesión como la que se muestra en la siguiente figura.

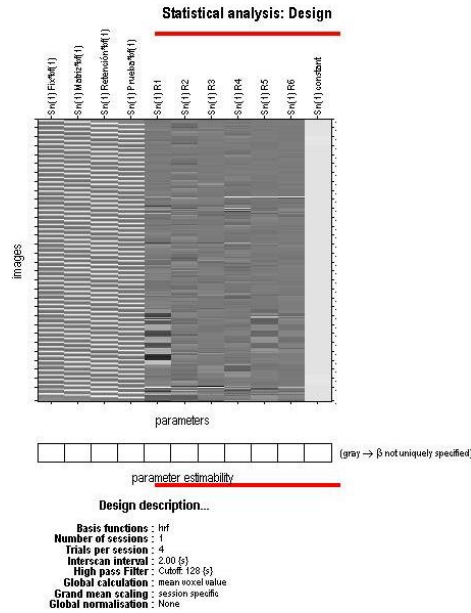


Fig. 25. Matriz de diseño del paradigma delayed-match-to-sample task para una sesión.

Se utilizan distintos contrastes para evaluar las áreas de activación de las diferentes fases de la tarea.

- Contraste de inicio (fix)
- Contraste del estímulo (matriz)

Se define un contraste en la fase de fijación (inicio) del paradigma con un nivel de significancia de 0.01.

Se define un contraste en la fase de presentación del arreglo de letras (matriz),  $p < 0.01$ .

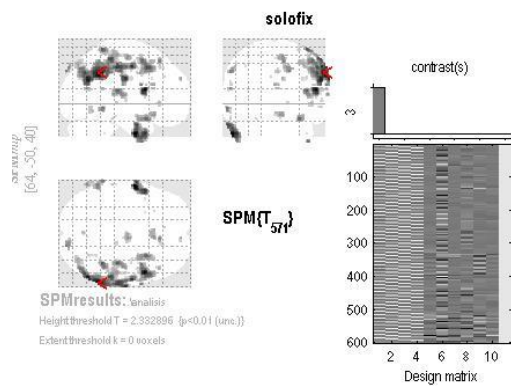


Fig. 26. Contraste en la fase de fijación.

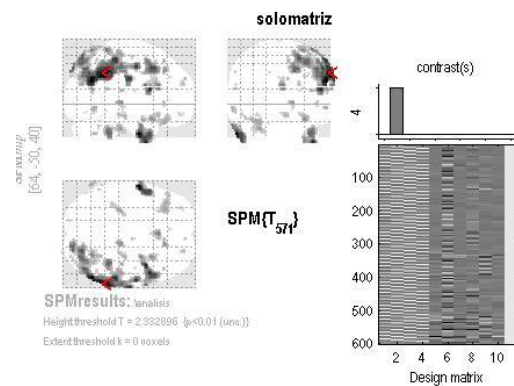


Fig. 27. Contraste en la fase del estímulo.



- Contraste de retención

Se define un contraste en la fase de retención de las letras mostradas. Se espera ver activación de las redes involucradas en el proceso de memoria de trabajo ( $p < 0.01$ )

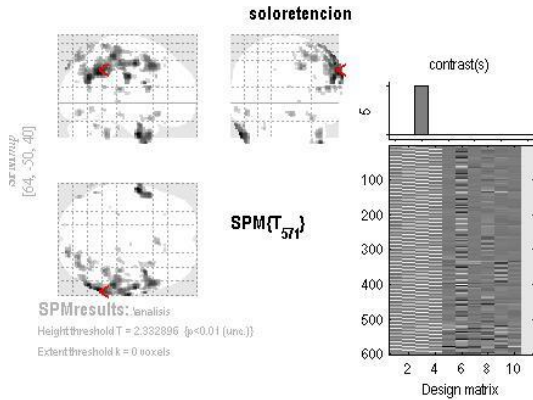


Fig. 28. Contraste en la fase de retención.

- Contraste de la prueba

Se define un contraste en la fase de prueba, en la cual el paciente debe indicar si la letra que se le muestra apareció o no en el arreglo original. Se utiliza un nivel de significancia de 0.01.

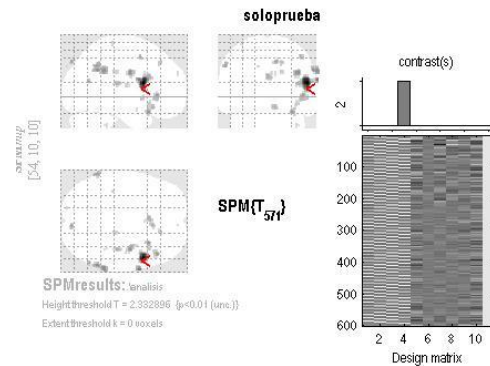


Fig. 29. Contraste en la fase de prueba.

- Contraste fijación vs retención

Se define un contraste comparando la fase de fijación con la fase de retención esto con el fin de definir las áreas de activación relacionadas entre ambas fases. Se utiliza un nivel de significancia de 0.01.

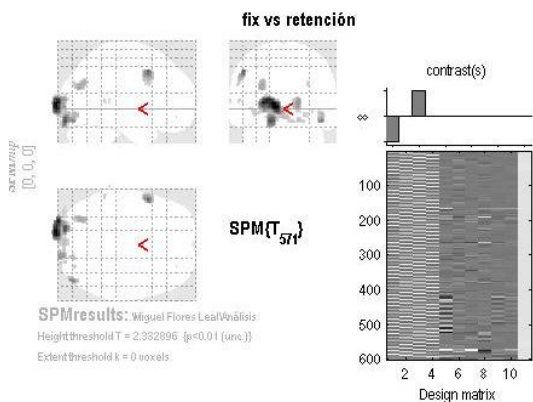


Fig. 30. Contraste fijación vs retención.

- Contraste fijación vs prueba

Se define un contraste comparando la fase de fijación con la fase de prueba esto con el fin de definir las áreas de activación relacionadas entre ambas fases. Se utiliza un nivel de significancia de 0.01.

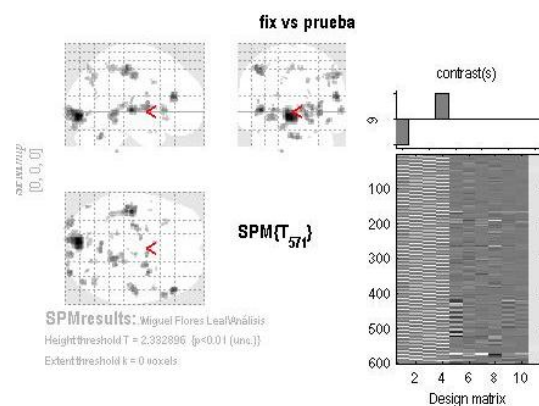


Fig. 31. Contraste fijación vs prueba.

### 10.6.2 Análisis del paradigma n-back

Para el pre-procesamiento, los datos funcionales fueron realineados con respecto a la media de cada sesión (EST&WRITE), después normalizados (EST&WRITE, default) y por último se suavizaron (Kernel gaussiano, [8 8 8]).

Se realizó la matriz de diseño para cada sesión por sujeto (primer nivel) y la matriz de diseño de segundo nivel. Debido a que se trata de un diseño a bloques los onsets para cada sesión son los mismos. Se toma como onset inicial el tiempo de aparición de la primera letra en cada fase. A continuación se muestran los parámetros.

Unidades: scans

Intervalo entre scans: 2

Microtime resolution: 16

Microtime onset: 1

Condiciones:

- Nombre: 0 back. Onsets: 5. Duración: 150.
- Nombre: 1 back. Onsets: 159. Duración 150.
- Nombre 2 back. Onsets: 313. Duración 150.

Filtro pasa alta: 128.

Una vez que se establecen los parámetros, se obtiene una matriz de diseño para un sujeto en una sola sesión como la que se muestra en la siguiente figura.

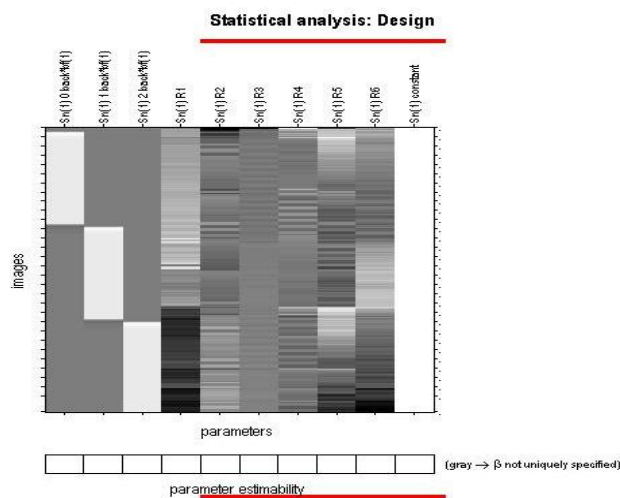


Fig. 32. Matriz de diseño del paradigma n-back para un sujeto en una sesión.

Se utilizaron cinco distintos contrastes para evaluar las áreas cuya activación es estadísticamente significativa pre y post privación del sueño, los cuales se muestran en la figura 32. Los tres primeros contrastes (0 back, 1 back y 2 back) nos muestran las áreas de activación significativas en relación con cada fase, no existe algún tipo de interacción entre fases. Debido a que estos contrastes mencionados esquematizan principalmente la activación producida por la estimulación visual, solo se analizan utilizando primer nivel unisesión para cada sujeto. En los otros dos contrastes restantes (1back>0back y 2back>0back) se visualizan las áreas significativas de las fases 1 back y 2 back en comparación con el control de la tarea (0 back) y son estos los contrastes de interés a analizar en un primer nivel multisesión y segundo nivel.

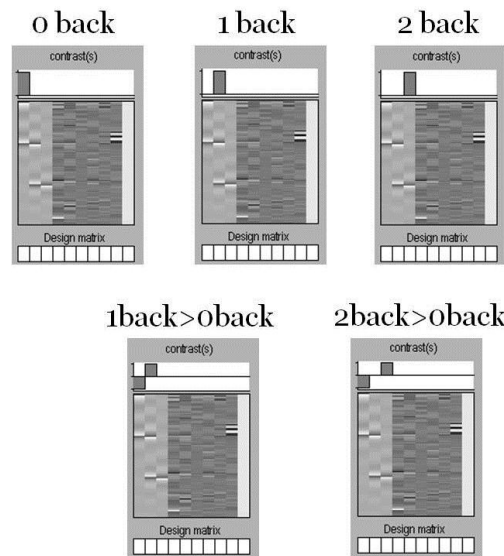


Fig. 33. Contrastes utilizados para el paradigma n-back primer nivel por sesión.

Posteriormente se realizó la matriz de diseño para todos los sujetos en cada uno de los estados: pre y post privación del sueño (primer nivel multisesión), como se puede observar en la figura 34.

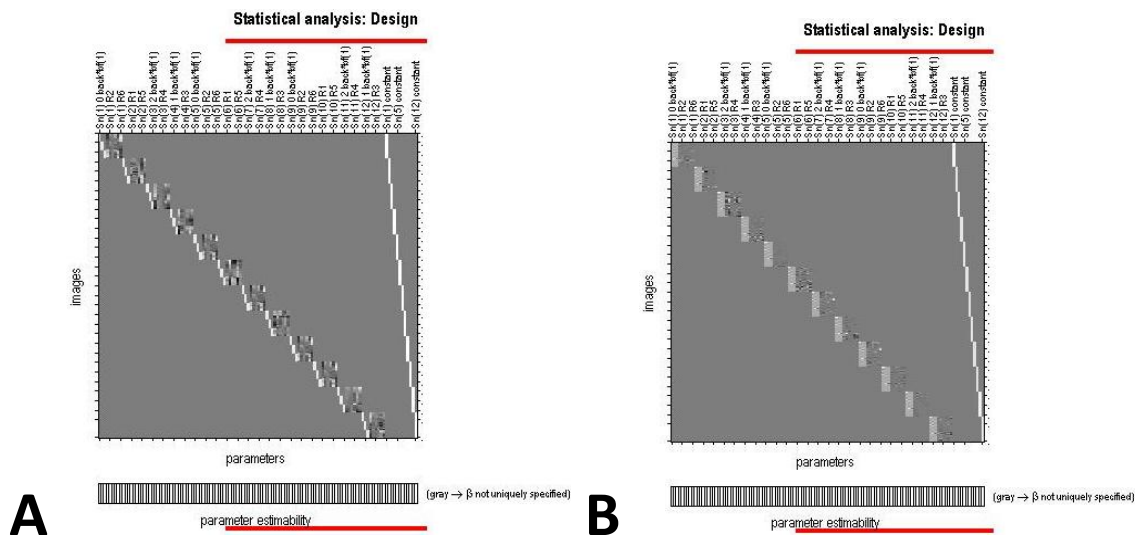


Fig. 34. Matriz de diseño del paradigma n-back multisesión: A) pre y B) post privación del sueño.

Se utilizaron los mismos contrastes que en el análisis por sesión, siendo de especial interés los contrastes  $1back > 0back$  y  $2back > 0back$ ; siempre tomando en cuenta que se trata de un análisis multisesión (12 sujetos). Los contrastes utilizados para pre y post privación del sueño se muestran en la siguiente figura.

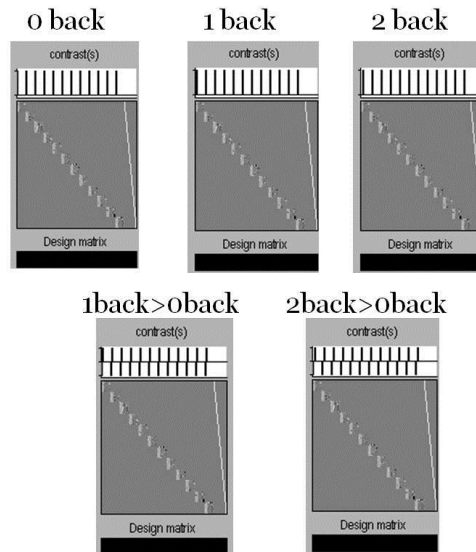


Fig. 35. Contrastes utilizados para el paradigma n-back multisesión.

Por último se llevó a cabo un análisis de segundo nivel para cada uno de los estados (pre y post privación). Para este análisis los contrastes de interés son:  $1back > 0back$  y  $2back > 0back$  ya que como se mencionó anteriormente, es en estos dos contrastes donde podemos ver los componentes relacionados con la memoria de trabajo quitando los elementos visuales. Para el análisis de segundo nivel se utilizó una prueba t con una  $p < 0.001$  y  $n = 12$ .

## 11. Resultados

A continuación se muestran los datos del rendimiento, pruebas estadísticas y las imágenes obtenidas para cada uno de los paradigmas con sus distintas componentes (estados y contrastes).

### 11.1 Paradigma delayed-match-to-sample task

Para llevar a cabo pruebas piloto con este paradigma se reclutó a 6 voluntarios, cuyos datos generales (edades, porcentaje de lateralidad diestra y horas de sueño en promedio) se muestran en la siguiente tabla.

Sujeto	Edad	Test Edimburgo			Horas de sueño
		Derecha	Izquierda	% Diestro	En promedio
1	26	15	5	75	6
2	24	13	4	76.4705882	7
3	23	13	3	81.25	7.5
4	23	13	2	86.6666667	6.5
5	29	14	1	93.3333333	8
6	28	12	3	80	7.5
PROMEDIO	25.5	13.3333333	3	82.120098	7.08333333
DESVIACIÓN	2.36290781	1.03279556	1.41421356	6.8450358	0.735980072

Tabla 3. Datos generales de los 6 sujetos de estudio para el paradigma delayed-match-to-sample task.

#### 11.1.1 Rendimiento

Analizando los datos obtenidos (respuestas correctas y tiempos de respuesta) se puede observar gráficamente (Fig. 36-37) que existen diferencias pre-post privación del sueño para ambos tamaños de matriz (3 y 6).

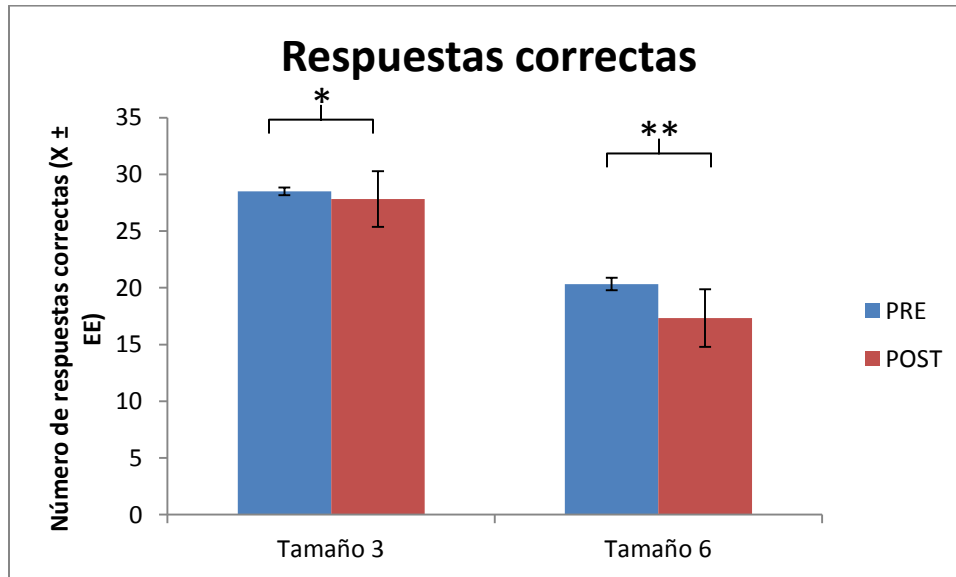


Fig. 36. Gráfica de las respuestas correctas en ambos estados (pre y post). (\*p<0.05,\*\*p<0.01).

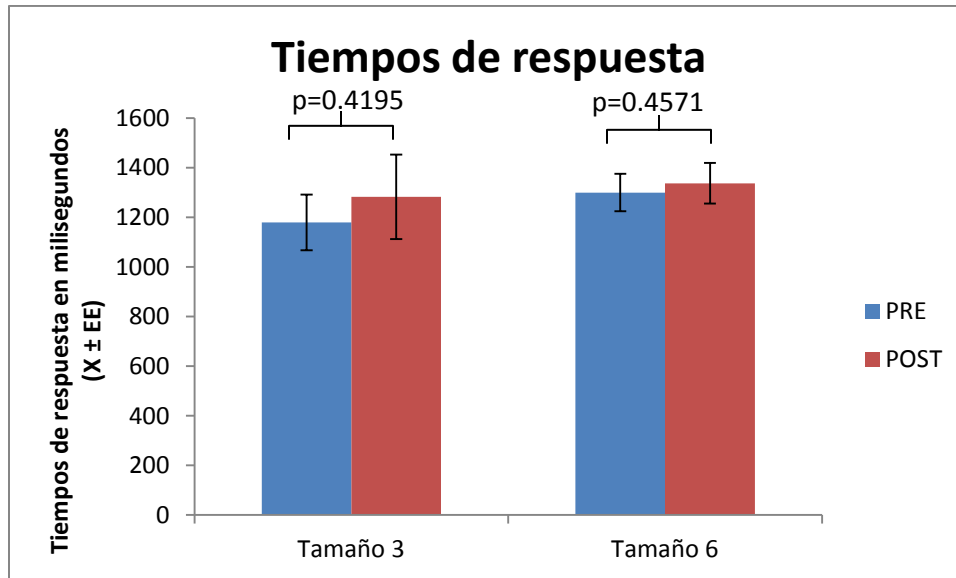


Fig. 37. Gráfica de los tiempos de respuesta en ambos estados (pre y post).

Utilizando pruebas t pareadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas pre-post privación del sueño en las respuestas correctas ( $p= 0.0001999$ ,  $t= 5.4532$ ,  $df= 11$ ) e incorrectas ( $p= 0.0001999$ ,  $t= -5.4532$ ,  $df= 11$ ), pero no en los tiempos de respuesta ( $p= 0.2592$ ,  $t= -1.1897$ ,  $df= 11$ ) utilizando un valor alfa de 0.05.

Se utilizaron también pruebas t pareadas para evaluar las diferencias (pre-post privación) por tamaño de matriz (3 y 6) para el tipo de respuesta (correcta o incorrecta) y para los tiempos de respuesta, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todas las respuestas correctas e incorrectas en ambos tamaños pero no en los tiempos de respuesta, como se puede apreciar en los resultados de la Tabla 4.

	p	t	df
Correctas			
Tamaño 3	0.02044	3.3449	5
Tamaño 6	0.008859	4.1559	5
Incorrectas			
Tamaño 3	0.02044	-3.3449	5
Tamaño 6	0.008859	-4.1559	5
Tiempo de respuesta			
Tamaño 3	0.4195	-0.8793	5
Tamaño 6	0.4571	-0.8054	5

Tabla 4. Prueba t pareada (pre-post privación) por tamaño de matriz.

Un análisis ANOVA multifactorial reveló que el tamaño de la matriz ( $F_{1,20}= 0.3652$ ,  $p= 0.5524$ ) y el estado ( $F_{1,20}= 0.5659$ ,  $p= 0.4607$ ) parecen no tener un efecto importante en los tiempos de respuesta. Otro ANOVA multifactorial mostró que en la precisión de la tarea (respuestas correctas)

se tiene un efecto estadísticamente significativo solamente por parte del estado ( $F_{1,20} = 27.0112$ ,  $p = 4.375e-05$ ) pero no por parte del tamaño de la matriz ( $F_{1,20} = 1.0422$ ,  $p = 0.3195$ ).

### 11.1.2 Análisis y discusiones

Al hacer el análisis de primer nivel por sujeto observamos que los resultados eran inconsistentes ya que se presentaba mucha variabilidad entre sujetos. Debido a esto no fue posible establecer un consenso con respecto a las áreas de activación en ambos estados: pre y post privación del sueño.

En un diseño de eventos relacionados el cambio en la señal BOLD después de la presentación de un solo estímulo es pequeño. Es importante recordar que la respuesta hemodinámica alcanza su pico aproximadamente a los 5 segundos y le sigue una fase de subdisparo y recuperación la cual toma varios segundos más.

La variabilidad observada entre sujetos es resultado de los tiempos tan cortos utilizados para cada una de las cuatro fases de la prueba y de igual forma es debido a la imposibilidad de decorrelacionar, durante el análisis, los eventos ocurridos durante la tarea.

A continuación se muestran las gráficas de las respuestas ajustadas, las cuales muestran la respuesta hemodinámica de cada uno de los contrastes; en donde se puede observar que la señal BOLD de cada evento nunca volvió a su estado basal, por lo cual no se puede asegurar que la respuesta que se está midiendo corresponda al evento de interés y no a un evento contiguo.

Inicio: esta fase tiene una duración de 4 segundos, por lo cual la respuesta hemodinámica no tiene tiempo de volver a su estado basal antes del siguiente estímulo (Fig. 38).

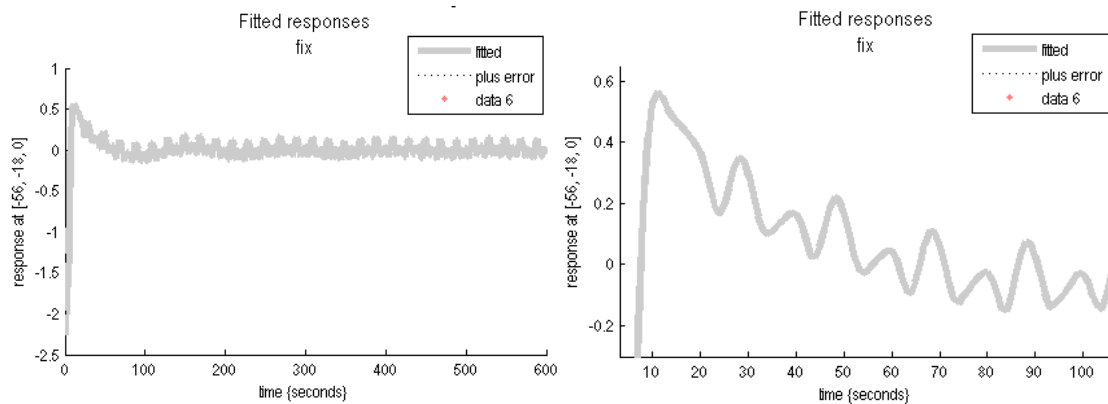


Fig. 38. Gráfica de las respuestas ajustadas para el contraste "inicio".

Estímulo: esta fase tiene una duración de 6 segundos, la respuesta hemodinámica tampoco alcanza su valor inicial (Fig. 39).

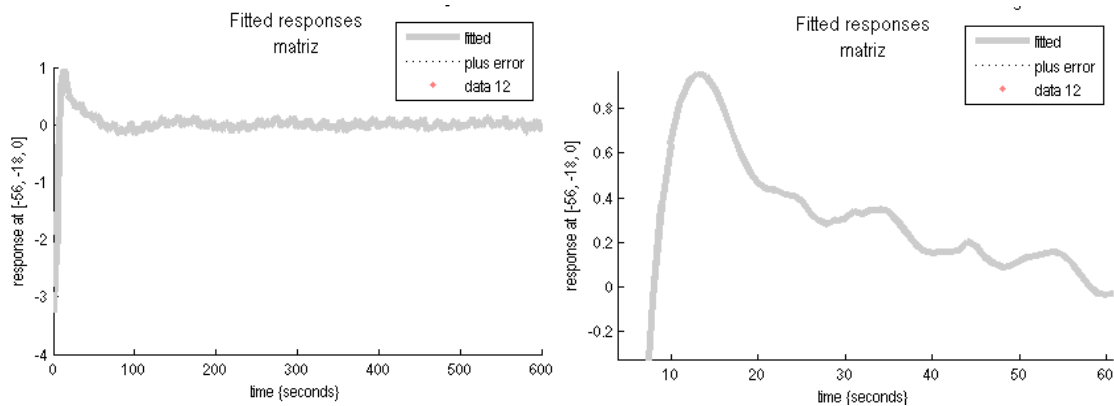


Fig. 39. Gráfica de las respuestas ajustadas para el contraste "estímulo".

Retención: esta fase también tiene una duración de 6 segundos y la respuesta hemodinámica sigue en un estado alto (Fig. 40).

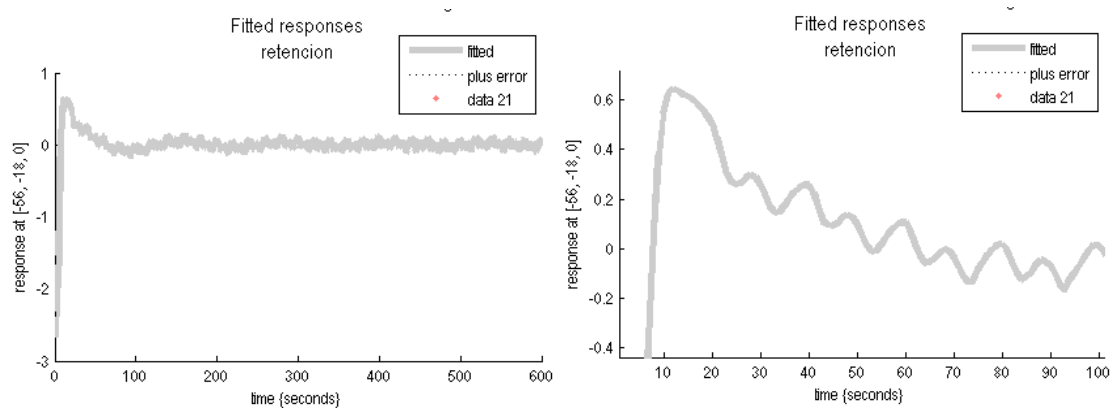


Fig. 40. Gráfica de las respuestas ajustadas para el contraste "retención".

Prueba: se trata de la última fase y tiene una duración de 4 segundos, de igual forma se puede observar que la respuesta hemodinámica se mantiene en estado alto durante la tarea (Fig. 41).

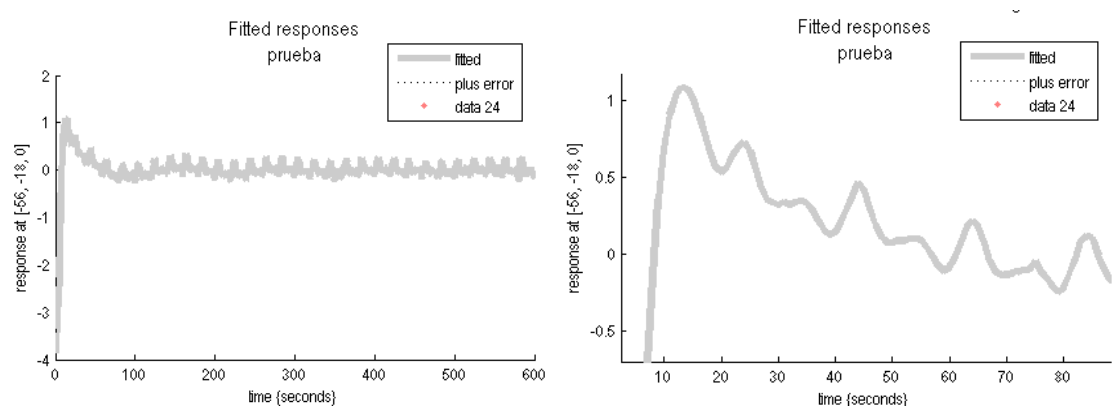


Fig. 41. Gráfica de las respuestas ajustadas para el contraste "prueba".



Debido a la imposibilidad de separar las respuestas a los estímulos, no fue posible realizar algún tipo de análisis de primer nivel multisesión puesto que la variabilidad intra sujetos resultó muy grande al comparar los grupos pre y post privación del sueño. Por lo cual se optó por cambiar el paradigma por un diseño a bloques.

## 11.2 Paradigma n-back

Como se mencionó en la metodología, se reclutaron 12 sujetos para ser sometidos al paradigma n-back. La tabla que se muestra a continuación resume las edades, porcentaje de lateralidad diestra y horas de sueño en promedio de todos los sujetos.

Sujeto	Edad	Test Edimburgo			Horas de sueño
		Derecha	Izquierda	% Diestro	En promedio
1	20	12	5	70.59	6
2	20	12	6	66.67	7.5
3	20	12	2	85.71	7
4	21	11	2	84.62	8
5	21	14	1	93.33	8
6	30	14	1	93.33	7.5
7	27	12	3	80.00	7
8	20	20	4	83.33	7.5
9	22	16	6	72.73	8
10	24	20	3	86.96	6
11	29	23	1	95.83	7
12	28	12	4	75.00	7.7
PROMEDIO	23.50	14.83	3.17	82.34	7.27
DESVIACIÓN	3.92	4.02	1.85	9.53	0.70

Tabla 5. Datos generales de los 12 sujetos de estudio para el paradigma n-back.

### 11.2.1 Rendimiento

Analizando las medias de las respuestas y de los tiempos de respuesta, existe una diferencia importante en relación a la privación del sueño (Fig. 42-43).

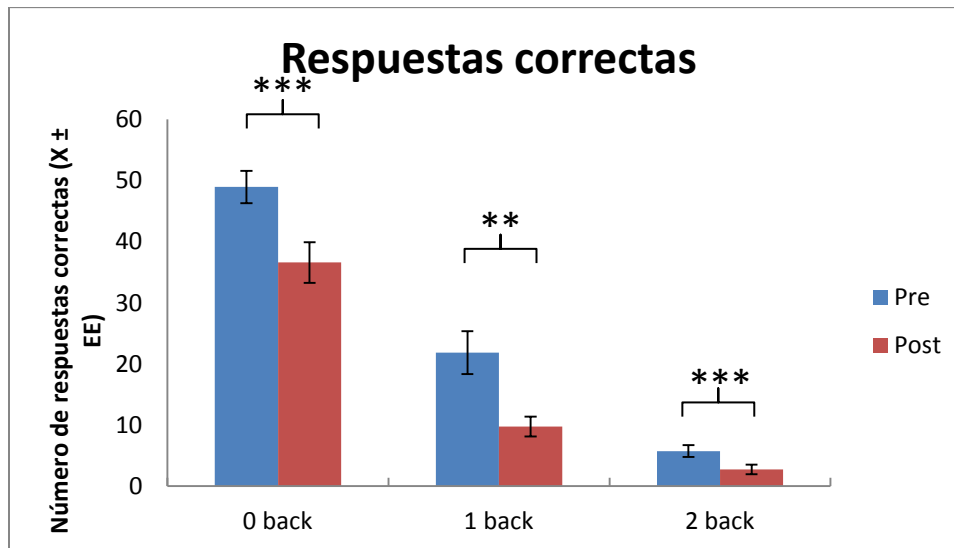


Fig. 42. Gráfica de las respuestas correctas agrupadas por carga en ambos estados (pre y post). (\*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ).

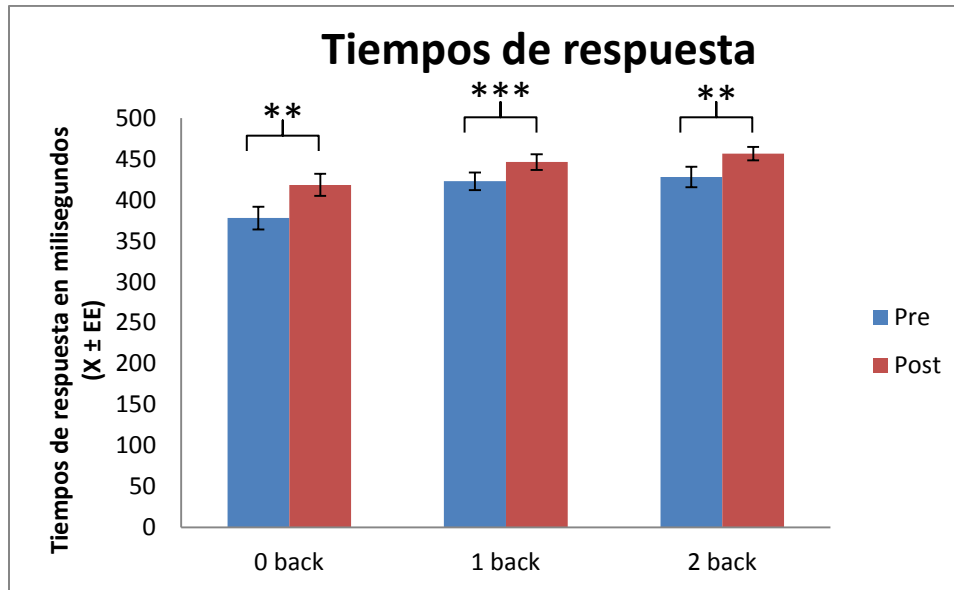


Fig. 43. Gráfica de los tiempos de respuesta agrupados por carga en ambos estados (pre y post). (\*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ).

Se utilizaron también pruebas t pareadas para evaluar las diferencias (pre-post privación) por carga (0, 1 y 2 back) para el tipo de respuesta (correcta o incorrecta) y para los tiempos de respuesta, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todos los casos como se puede apreciar en los resultados de la Tabla 6.

	p	t	df
<b>Correctas</b>			
0 back	0.0007285	4.6299	11
1 back	0.004642	3.5389	11
2 back	0.0007576	4.6059	11
<b>Incorrectas</b>			
0 back	0.0007285	-4.6299	11
1 back	0.004642	-3.5389	11
2 back	0.0007576	-4.6059	11
<b>Tiempo de respuesta</b>			
0 back	0.001479	-4.2027	11
1 back	0.0001989	-5.4563	11
2 back	0.003825	-3.6494	11

Tabla 6. Prueba t pareada (pre-post privación) por carga.

También se analizó la variación en la precisión y en los tiempos de respuesta de la tarea. Los sujetos tuvieron bastantes respuestas incorrectas especialmente en la fase 2-back, tanto pre como post privación del sueño.

Las respuestas correctas disminuyeron post privación del sueño en todas las fases en la misma proporción que las respuestas incorrectas aumentaron: 0-back=20.55% (12.33±9.22), 1 back=21.97% (12.08±11.82) y 2 back=8.33% (3±2.25).

En el caso de los tiempos de reacción se encontró un aumento post privación del sueño en todas las fases: 0-back=8.09% (40.45±33.34), 1 back=4.68% (23.4±14.85) y 2 back=5.74% (28.71±27.26).

Un análisis ANOVA multifactorial reveló que la carga ( $F_{2,66}=8.3119$ ,  $p=0.0006032$ ) y el estado ( $F_{1,66}=10.6827$ ,  $p=0.0017191$ ) tienen un efecto importante en los tiempos de respuesta.

Otro ANOVA multifactorial mostró que en la precisión de la tarea (respuestas correctas) también se tiene un efecto estadísticamente significativo de la carga ( $F_{2,66}=135.1793$ ,  $p=2.2e-16$ ) y el estado ( $F_{1,66}=21.6912$ ,  $p=1.598e-05$ ).

### 11.2.2 Análisis de primer nivel

Primeramente se hizo un análisis de primer nivel multisesión (12 sujetos) para cada uno de los estados: pre y post privación del sueño. En este análisis de primer nivel nos enfocamos en los contrastes 1back>0back y 2back>0back, ya que se busca contrastar las áreas de activación de cada una de las fases (1 back y 2 back) con la fase de control (0back).

A continuación se muestran los resultados de las activaciones neuronales obtenidos para cada una de los estados y sus respectivos contrastes con un valor  $p<0.001$ . Cabe resaltar que las llamadas activaciones son en realidad mapas estadísticos, donde lo que se muestra es una zona de alta inferencia estadística según la prueba estadística utilizada.

En las imágenes se muestra al pie una figura (Fig. 44) donde se pueden observar las coordenadas donde se encuentra el punto de mayor inferencia estadística para la prueba utilizada.

Estas coordenadas están dadas con respecto a la plantilla MNI152, la cual está generada por el promedio de 152 imágenes cerebrales humanas adaptadas a la plantilla MNI305, y actualmente es utilizado como referencia internacional [110] y la intensidad de activación del voxel (inferencia estadística) [111].

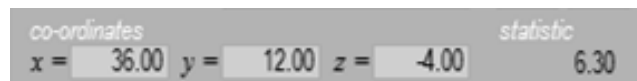


Fig. 44. Representación de las coordenadas (MNI152) e inferencia estadística para un contraste.

### 11.2.2.1 Contraste 1back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 1back con respecto a la fase control (0back). A continuación se muestran los resultados de un análisis primer nivel multisesión para cada uno de los estados: pre y post PS.

Para el análisis pre privación del sueño, el punto máximo de inferencia estadística se encuentra en las coordenadas -46, -38, 56, en donde se encuentran las AB 2 y 40.

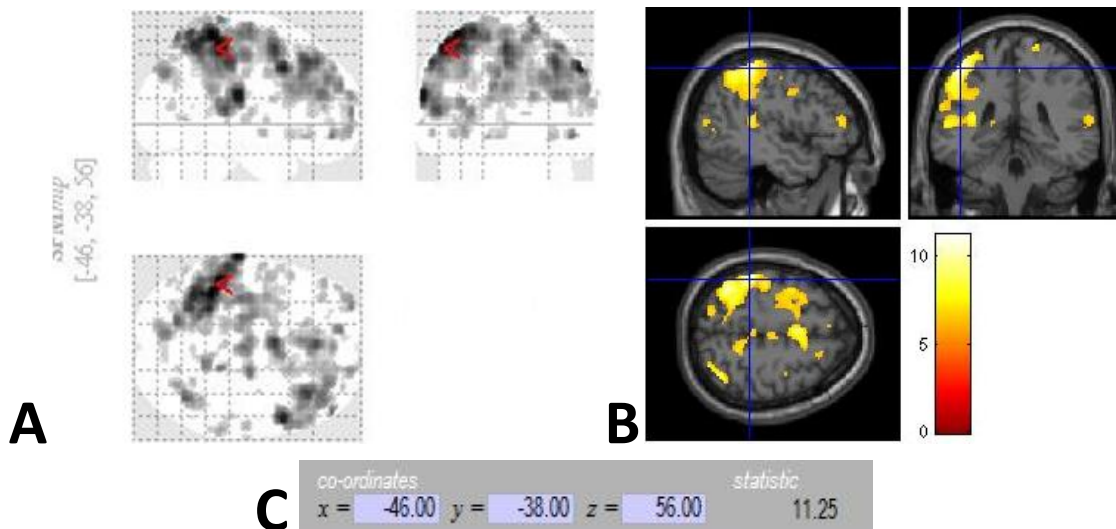


Fig. 45. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis primer nivel.

En el caso del contraste 1back>0back post privación del sueño, se encontró el punto máximo de inferencia estadística en las coordenadas 56, 12, 16, en donde se encuentran las AB 44 y 45.

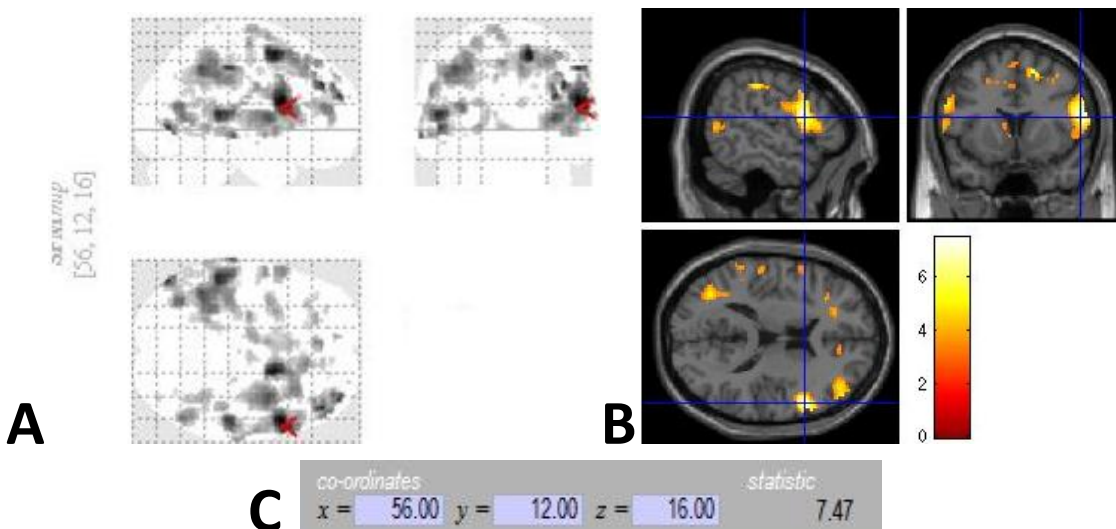


Fig. 46. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis primer nivel.

En las Tablas 7 (pre PS) y 8 (post PS) se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados (consultar Anexo VI y VII).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza somatosensorial asociativa	5 y 7	671
Corteza premotora	6 y 8	1040
Corteza prefrontal	9, 10 y 11	805
Área orbitofrontal	13	23
Corteza visual asociativa	19	57
Área de Wernicke	22, 39 y 40	1044
Área ventral anterior del cíngulo	24	178
Área dorsoposterior del cíngulo	31	59
Área dorsoanterior del cíngulo	32	348
Induseum griseum	33	7
Circunvolución fusiforme	37	9
Corteza auditiva primaria	41	81
Corteza auditiva asociativa	42	57
Áreas de Broca	44 y 45	111
Corteza prefrontal dorsolateral	46	160
Circunvolución prefrontal inferior	47	26

Tabla 7. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (pre privación, 1back>0back). Análisis primer nivel. Total de voxels= 4676.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza somatosensorial asociativa	7	10
Corteza premotora	6 y 8	480
Corteza prefrontal	9 y 10	243
Área orbitofrontal	13	110
Corteza visual asociativa	19	21
Áreas de Wernicke	22, 39 y 40	448
Área ventral anterior del cíngulo	24	29
Área dorsoposterior del cíngulo	31	17
Área dorsoanterior del cíngulo	32	148
Circunvolución fusiforme	37	63
Corteza auditiva primaria	41	57
Corteza auditiva asociativa	42	9
Áreas de Broca	44 y 45	356
Corteza prefrontal dorsolateral	46	126
Circunvolución prefrontal inferior	47	12

Tabla 8. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (post privación, 1back>0back). Análisis primer nivel. Total de voxels= 2129.

### 11.2.2.3 Contraste 2back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 2back con respecto a la fase control (0back). A continuación se muestran los resultados de un análisis primer nivel multisesión para cada uno de los estados: pre y post PS.

Para el análisis pre privación del sueño, el punto máximo de inferencia estadística se encuentra en las coordenadas -36, 28, 28, en donde se encuentra el AB 9.

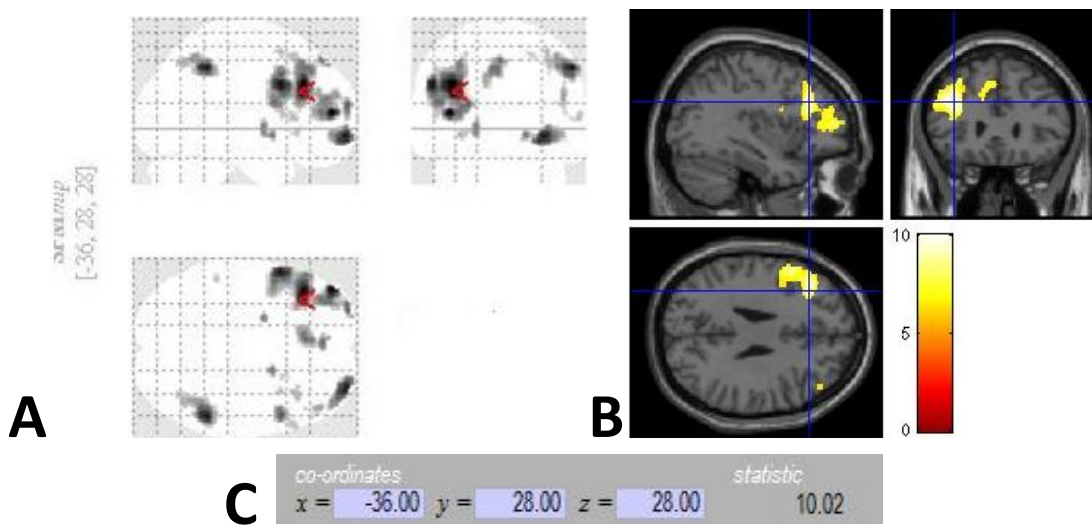


Fig. 47. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis primer nivel.

En el caso del contraste 2back>0back post privación del sueño, se encontró el punto máximo de inferencia estadística en las coordenadas -42, -44, 40, en donde se encuentra el AB 40.

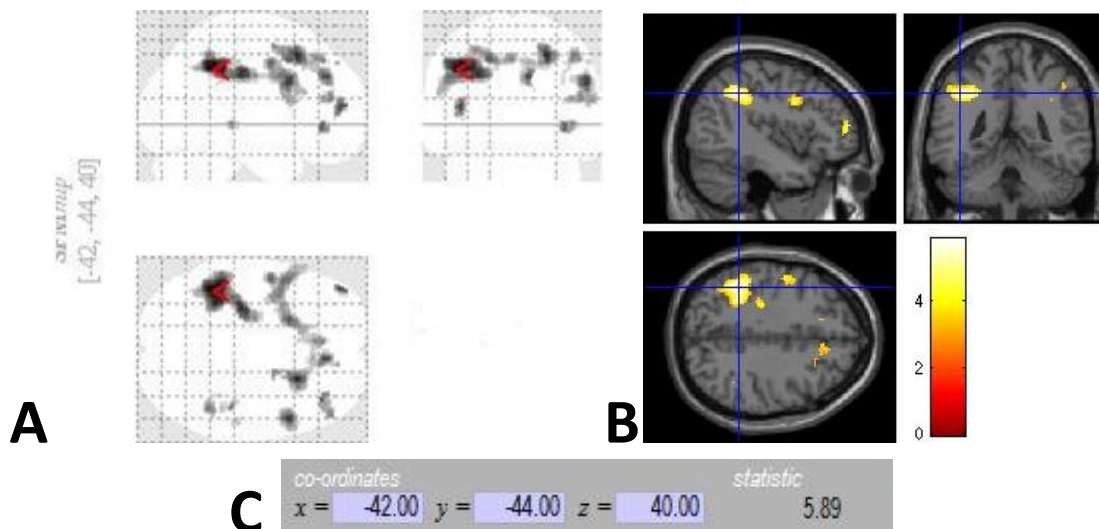


Fig. 48. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis primer nivel.

En las Tablas 9 (pre PS) y 10 (post PS) se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis primer nivel multisesión (consultar Anexo VIII y IX).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza somatosensorial asociativa	7	16
Corteza premotora	6 y 8	158
Corteza prefrontal	9, 10 y 11	419
Área dorsoanterior del cíngulo	32	3
Área de Wernicke	40	181
Áreas de Broca	44 y 45	57
Corteza prefrontal dorsolateral	46	67
Circunvolución prefrontal inferior	47	3
<b>TOTAL</b>		<b>904</b>

Tabla 9. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (pre privación, 2back>0back). Análisis primer nivel.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza premotora	6 y 8	245
Corteza prefrontal	9 y 10	165
Área ventral anterior del cíngulo	24	1
Área dorsoanterior del cíngulo	32	29
Áreas de Wernicke	40	229
Áreas de Broca	44 y 45	58
Corteza prefrontal dorsolateral	46	45
<b>TOTAL</b>		<b>772</b>

Tabla 10. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (post privación, 2back>0back). Análisis primer nivel.

### 11.2.3 Análisis de segundo nivel

Posteriormente se hizo un análisis de segundo nivel para cada uno de los estados (pre y post privación del sueño). Los contrastes utilizados en este análisis son los mismos que los utilizados en el de primer nivel multisesión: 1back>0back y 2back>0back.

A continuación se muestran los resultados de los mapas estadísticos obtenidos para cada una de los estados y sus respectivos contrastes. Para la obtención de estas imágenes se promedian las activaciones mediante una prueba t con  $p < 0.001$  y  $n=12$ . En las imágenes que se muestran a continuación también se pueden observar las coordenadas con respecto al espacio MNI152 y la inferencia estadística del voxel de interés.

#### 11.2.3.1 Pre privación del sueño: contraste 1back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 1back con respecto a la fase control (0back). Este contraste corresponde al estado pre privación del sueño. El punto máximo de inferencia estadística se encuentra en las coordenadas 12, 38, 26, en donde se encuentran las AB 9 y 32.



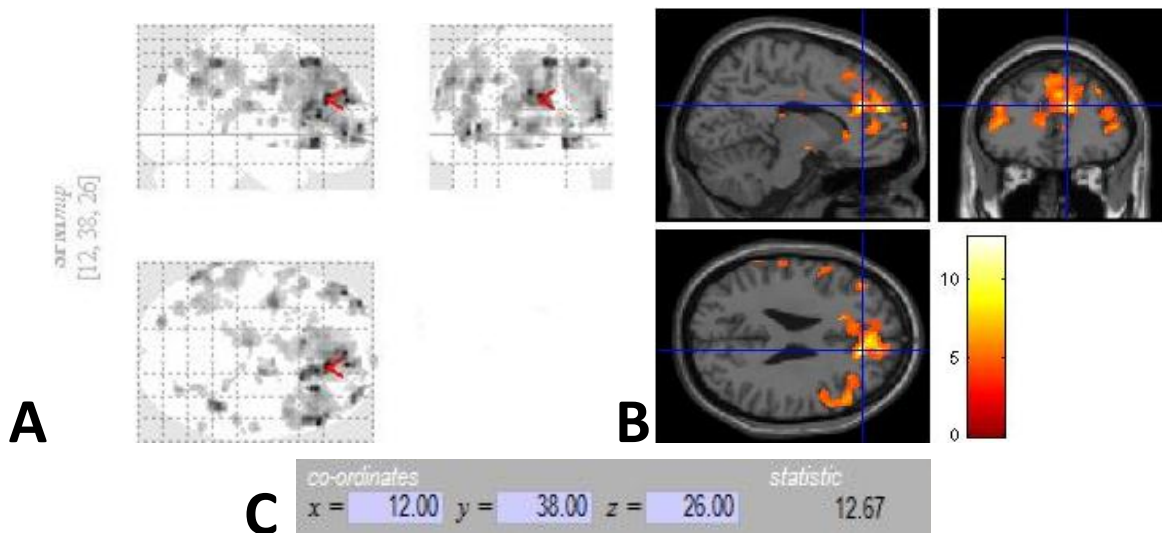


Fig. 49. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis segundo nivel.

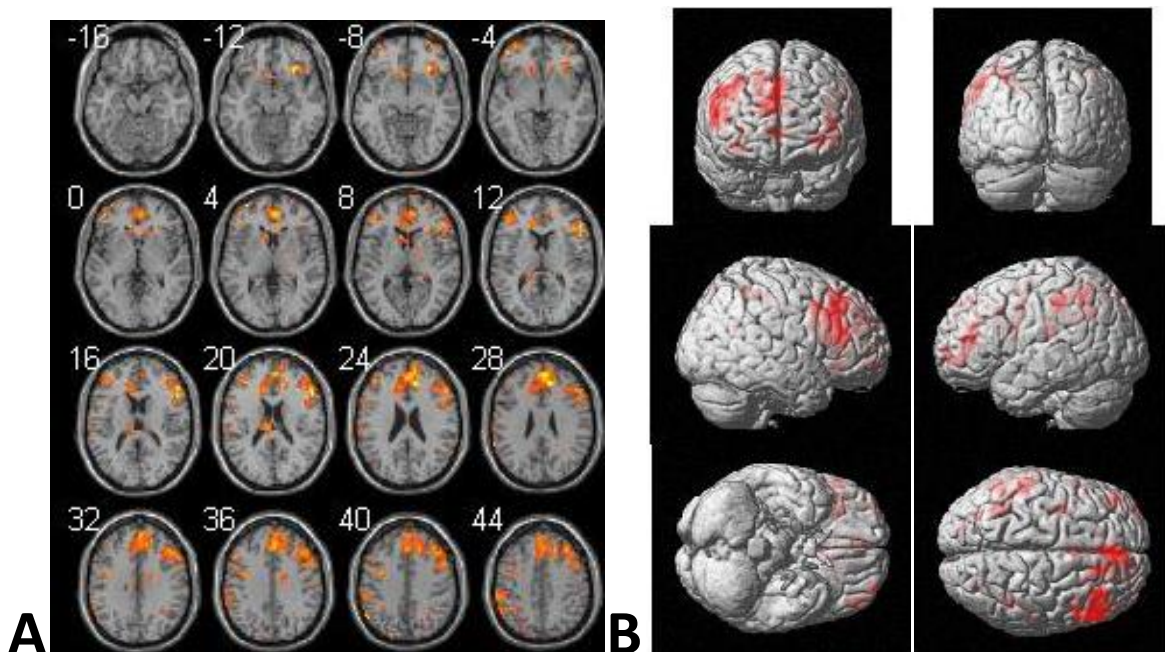


Fig. 50. A) Cortes axiales y B) Superficie 3D de las regiones de alta inferencia estadística (mostradas en color rojo), del contraste 1back>0back pre privación del sueño. Análisis segundo nivel.

Como se puede visualizar en las imágenes anteriores, existe una activación estadísticamente significativa en otras áreas del cerebro. En la siguiente tabla se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis segundo nivel (consultar Anexo X).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza somatosensorial asociativa	5 y 7	95
Corteza premotora	6 y 8	584
Corteza prefrontal	9, 10 y 11	1038
Corteza visual asociativa	19	27
Área ventral posterior del cíngulo	23	1
Área ventral anterior del cíngulo	24	24
Área dorsoanterior del cíngulo	32	358
Áreas de Wernicke	39 y 40	433
Corteza auditiva asociativa	42	5
Áreas de Broca	44 y 45	147
Corteza prefrontal dorsolateral	46	221
Circunvolución prefrontal inferior	47	50
TOTAL		<b>2983</b>

Tabla 11. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (pre privación, 1back>0back). Análisis segundo nivel.

### 11.2.3.2 Post privación del sueño: contraste 1back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 1back con respecto a la fase control (0back). Este contraste corresponde al estado post privación del sueño. El punto máximo de inferencia estadística se encuentra en las coordenadas 14, -2, 54, en donde se encuentra el AB 6.

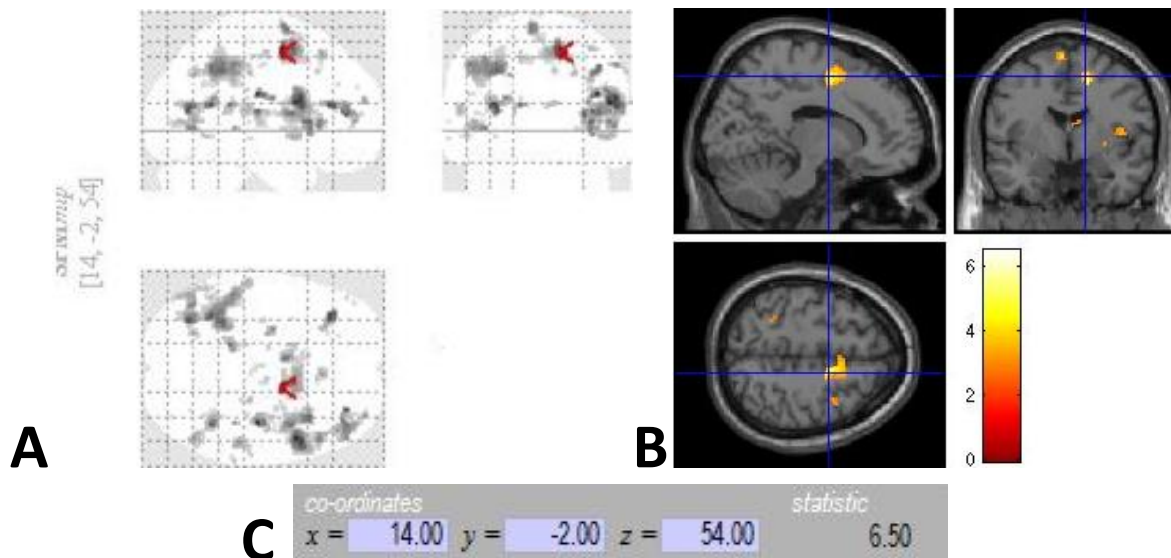


Fig. 51. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis segundo nivel.

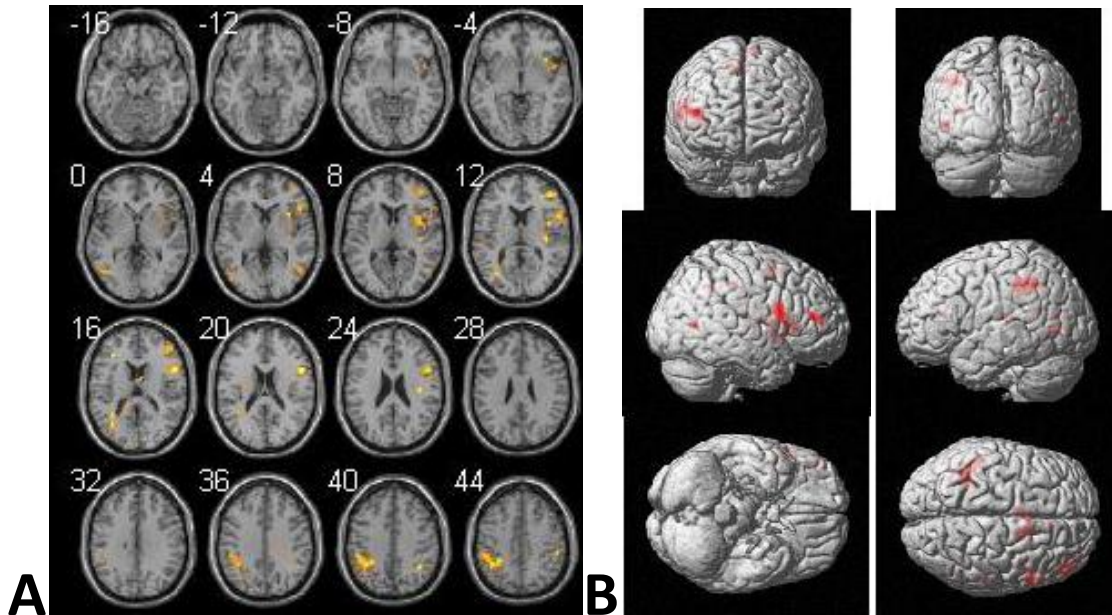


Fig. 52. A) Cortes axiales y B) Superficie 3D de las regiones de alta inferencia estadística (mostradas en color rojo), del contraste 1back>0back post privación del sueño. Análisis segundo nivel.

Como se puede visualizar en las imágenes anteriores, existe una activación estadísticamente significativa en otras áreas del cerebro. En la siguiente tabla se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis segundo nivel (consultar Anexo XI).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza somatosensorial asociativo	7	3
Corteza premotora	6 y 8	131
Corteza prefrontal	10	30
Área orbitofrontal	13	58
Corteza visual asociativa	19	9
Área de Wernicke	22, 39 y 40	228
Área ventral anterior del cíngulo	24	26
Área dorsoposterior del cíngulo	31	2
Área dorsoanterior del cíngulo	32	46
Circunvolución fusiforme	37	50
Polo temporal	38	4
Corteza auditiva primaria	41	9
Corteza auditiva asociativa	42	2
Áreas de Broca	44 y 45	143
Corteza prefrontal dorsolateral	46	57
Circunvolución prefrontal inferior	47	16
<b>TOTAL</b>		<b>814</b>

Tabla 12. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (post privación, 1back>0back). Análisis segundo nivel.

### 11.2.3.3 Pre privación del sueño: contraste 2back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 2back con respecto a la fase control (0back). Este contraste corresponde al estado pre privación del sueño. El punto máximo de inferencia estadística se encuentra en las coordenadas 48, 44, 16, en donde se encuentra las AB 10 y 46.

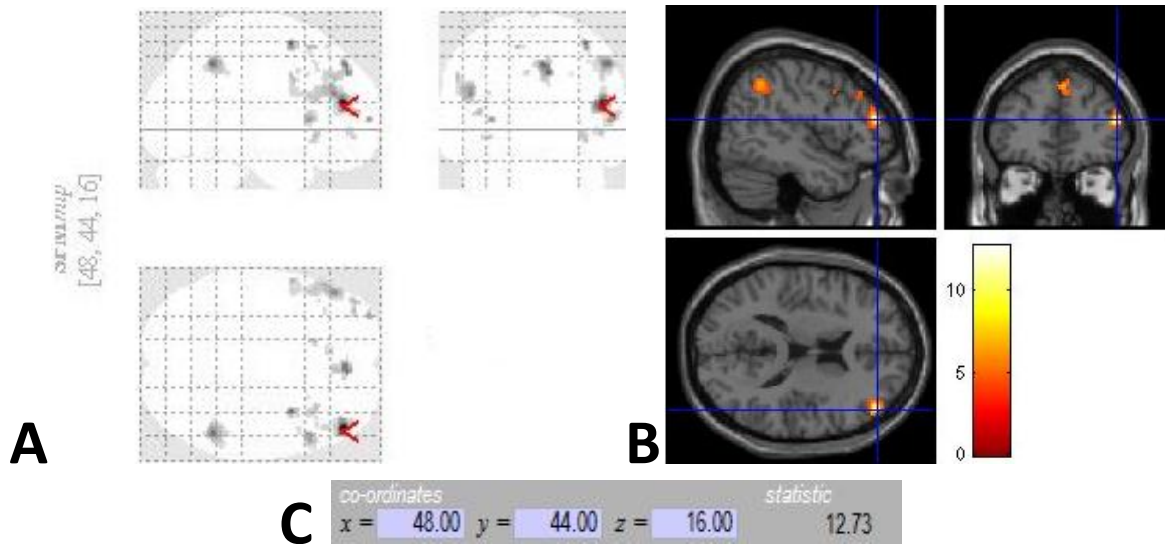


Fig. 53. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis segundo nivel.

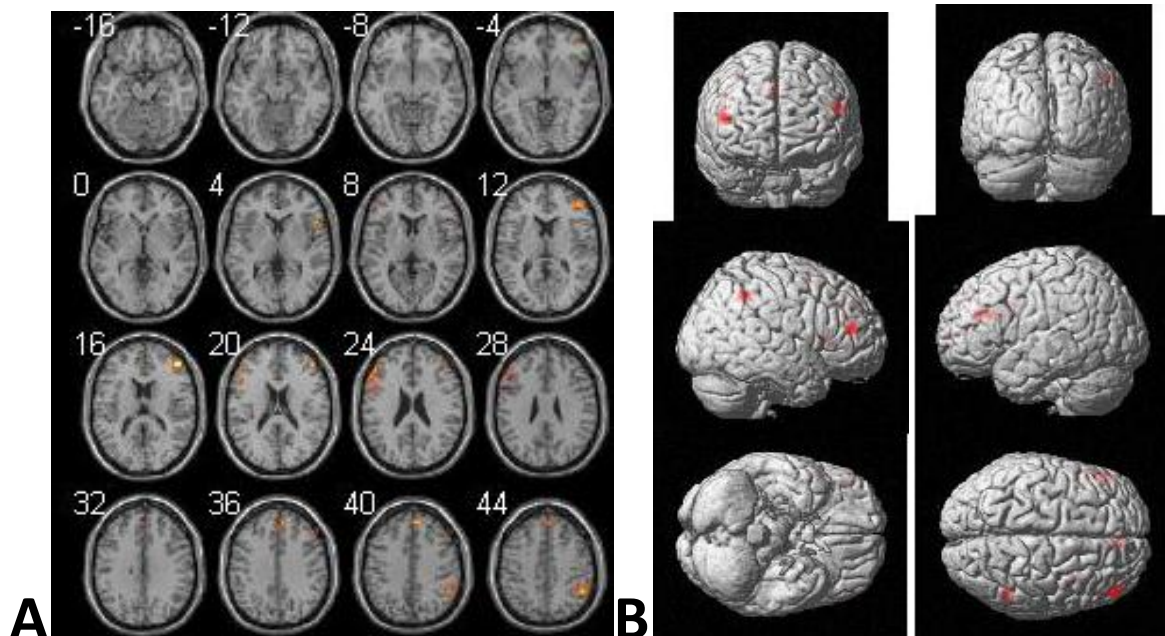


Fig. 54. A) Cortes axiales y B) Superficie 3D de las regiones de alta inferencia estadística (mostradas en color rojo), del contraste 2back>0back pre privación del sueño. Análisis segundo nivel.

Como se puede visualizar en las imágenes anteriores, existe una activación estadísticamente significativa en otras áreas del cerebro. En la siguiente tabla se muestran las áreas relacionadas

con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis segundo nivel (consultar Anexo XII).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza premotora	6 y 8	32
Corteza prefrontal	9 y 10	65
Área de Wernicke	40	69
Áreas de Broca	44 y 45	26
Corteza prefrontal dorsolateral	46	104
Circunvolución prefrontal inferior	47	3
TOTAL		<b>299</b>

Tabla 13. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (pre privación, 2back>0back). Análisis segundo nivel.

#### 11.2.3.4 Post privación del sueño: contraste 2back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 2back con respecto a la fase control (0back). Este contraste corresponde al estado post privación del sueño. El punto máximo de inferencia estadística se encuentra en las coordenadas 38, 36, -4, en donde se encuentra el AB 47.

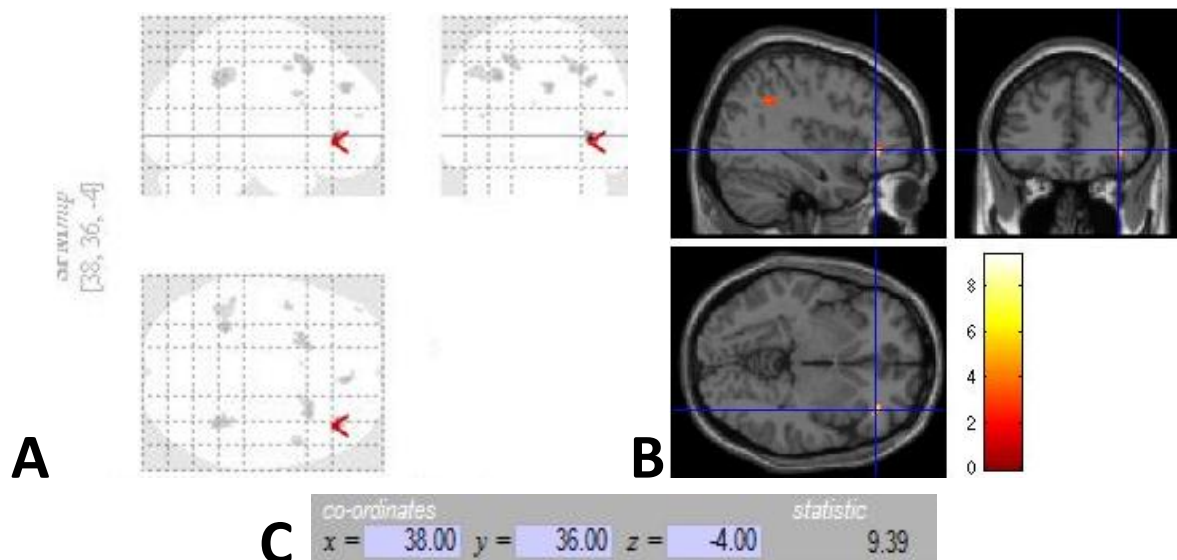


Fig. 55. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis segundo nivel.

Como se puede visualizar en las imágenes anteriores, existe una activación estadísticamente significativa en otras áreas del cerebro. En la Tabla 14 se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis segundo nivel (consultar Anexo XIII).

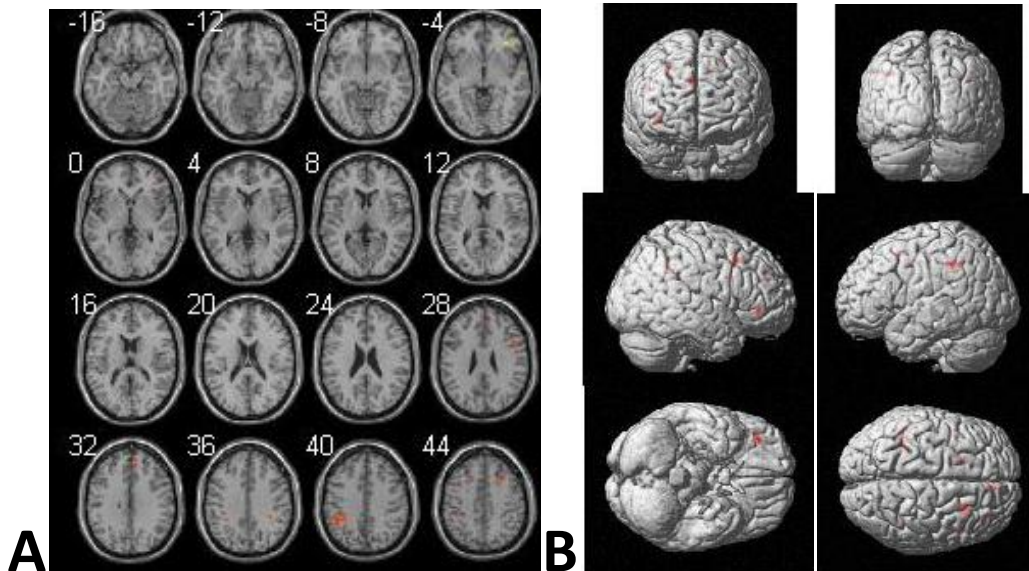


Fig. 56. A) Cortes axiales y B) Superficie 3D de las regiones de alta inferencia estadística (mostradas en color rojo), del contraste 2back>0back post privación del sueño. Análisis segundo nivel.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza premotora	6 y 8	29
Corteza prefrontal	9	11
Área dorsoanterior del cíngulo	32	1
Área de Wernicke	40	31
TOTAL		<b>72</b>

Tabla 14. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (post privación, 2back>0back). Análisis segundo nivel.

#### 11.2.4 Análisis de segundo nivel: prueba t pareada

Se realizó una prueba t pareada en segundo nivel, con el fin de conocer las áreas sensibles a la privación del sueño, mediante una tarea de memoria de trabajo. Esta prueba se realizó tomando los estados pre (1) y post PS (-1), para cada uno de los contrastes: 1back>0back y 2back>0back (Fig. 57). Se utiliza una  $p < 0.001$  y  $n = 12$ .

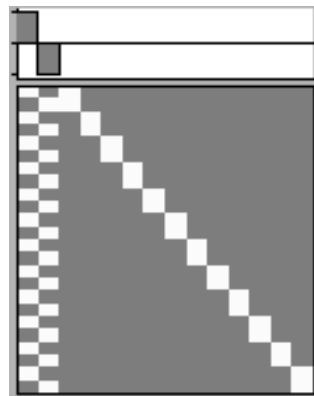


Fig. 57. Matriz de diseño para las pruebas t pareadas de segundo nivel con el paradigma n-back.

Para el caso del contraste 1back>0back se encontró sensibilidad a la privación del sueño en las áreas que se muestran en la Fig. 58 y Tabla 15. Para este contraste todas las activaciones fueron positivas en relación al vector de pesos de contraste (1 -1).

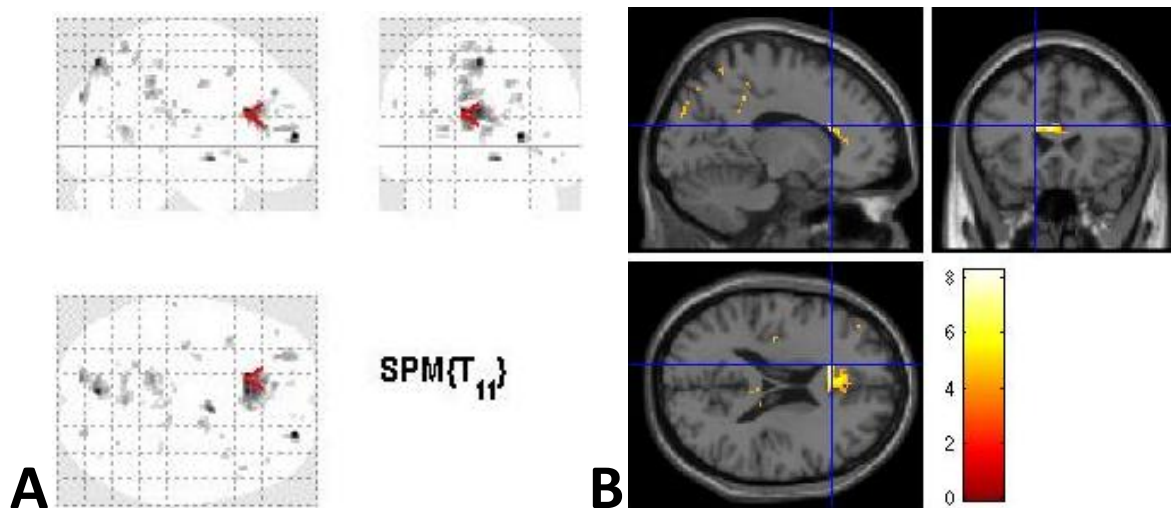


Fig. 58. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back utilizando una prueba t pareada.

Hemisferio	Región	Brodmann	x	y	z	T	Voxels
<b>Derecho</b>	Circunvolución del cíngulo	AB 24 y AB 31	16	-6	38	4.96	14
	Circunvolución frontal superior	AB 10	24	56	4	8.16	24
	Circunvolución subcallosa	AB 24 y AB 34	8	0	-10	6.71	16
	Corteza del cíngulo posterior	AB 29 y AB 30	2	-58	8	5.21	41
	Corteza del cíngulo posterior	AB 23	6	-34	22	4.31	6
	Cúneo	AB 7 y AB 19	24	-86	28	4.86	8
	Precúneo	AB 7	4	-58	60	5.28	9
	Tálamo		14	-28	16	4.76	6
<b>Izquierdo</b>	Circunvolución del cíngulo	AB 7 y AB 31	-12	-40	40	5.44	46
	Circunvolución frontal media	AB 6 y AB 8	-36	12	46	4.88	13
	Circunvolución frontal medial	AB 6 y AB 9	-8	42	32	5.22	9
	Circunvolución frontal superior	AB 10	-26	44	8	5.19	37
	Corteza del cíngulo anterior	AB 24 y AB 31	-14	24	20	8.28	244
	Cúneo	AB 18 y AB 19	-12	-86	30	5.75	24
	Lóbulo paracentral	AB 5 y AB 7	-10	-34	52	4.49	5
	Precúneo	AB 7	-10	-58	62	4.82	26
	Precúneo	AB 5 y AB 7	-20	-50	54	4.65	7

Tabla 15. Resultados de la prueba t pareada en el contraste 1back>0back, mostrando las coordenadas MNI152 de los picos de activación de las regiones sensibles a privación del sueño.

Para el caso del contraste 2back>0back se encontró sensibilidad a la privación del sueño en las áreas que se muestran en las Fig. 59-60 y Tabla 16-17. Para este contraste existieron activaciones en tres puntos negativos y en algunos positivos, en relación al vector de pesos de contraste (1 -1).

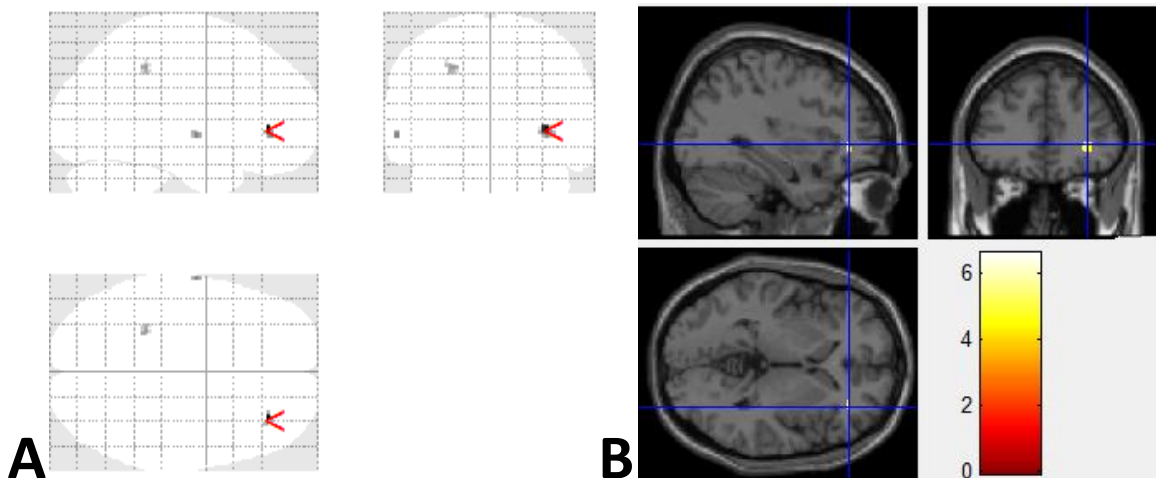


Fig. 59. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones negativas de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back utilizando una prueba t pareada.

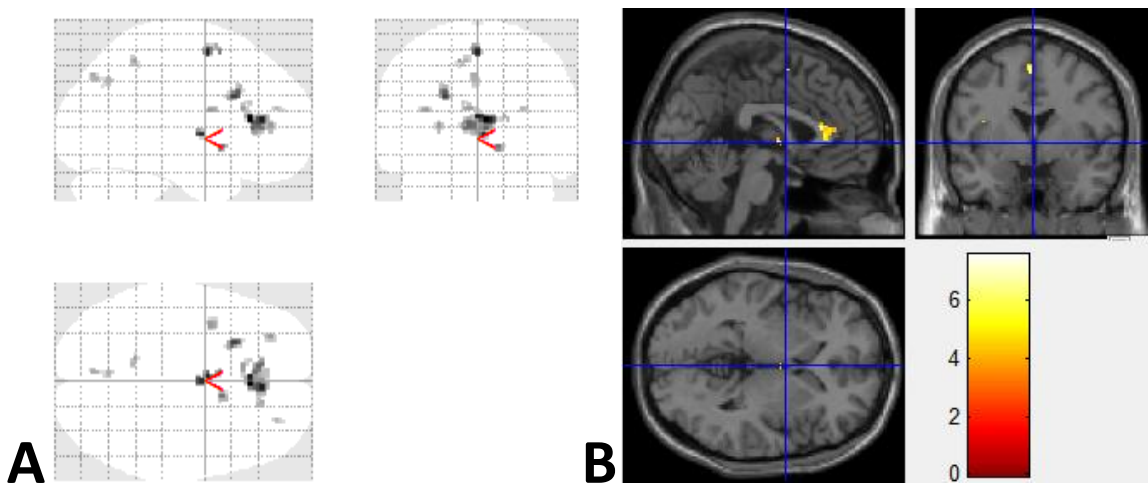


Fig. 60. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones positivas de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back utilizando una prueba t pareada.

Hemisferio	Región	Brodmann	x	y	z	T	Voxels
Derecho	Circunvolución frontal media		34	38	0	6.59	19
Izquierdo	Circunvolución frontal media	AB 21 y AB 22	-62	-8	-4	5.02	5
	Sub-giro		-26	-40	42	4.81	17

Tabla 16. Resultados de la prueba t pareada en el contraste 2back>0back, mostrando las coordenadas MNI152 de los picos de activación negativa de las regiones sensibles a la privación del sueño.



Hemisferio	Región	Brodman	x	y	z	T	Voxels
<b>Derecho</b>	Corteza del cíngulo anterior	AB 24 y AB 32	4	28	12	7.6	208
	Circunvolución frontal media	AB 10	28	46	20	4.69	6
	Circunvolución subcallosa	AB 34	12	10	-6	5.71	13
	Tálamo		2	-4	2	6.79	16
<b>Izquierdo</b>	Circunvolución frontal medial	AB 6	-2	0	58	6.95	24
	Insula	AB 13	-36	2	18	5.15	21
	Precúneo	AB 7	-14	-48	52	5.06	11
	Precúneo	AB 7	-4	-76	42	4.89	12
	Precúneo	AB 7	-4	-66	38	4.74	11
	Sub-giro		-24	18	28	6.5	41
	Sub-giro	AB 10	-28	42	8	5.1	14

Tabla 17. Resultados de la prueba t pareada en el contraste 2back>0back, mostrando las coordenadas MNI152 de los picos de activación positiva de las regiones sensibles a la privación del sueño.

### 11.2.5 Discusiones

Se puede observar una disminución general en el rendimiento de los sujetos una vez que han sido privados del sueño. Esto nos indica que al estar privados del sueño son más propensos a cometer errores en la tarea de memoria de trabajo implementada, tal como se ha reportado en otros estudios [102, 109]. Los errores aumentaron significativamente en todas las fases (0, 1 y 2 back) post PS.

La fase en la que menos cambios se encontraron pre-post PS en el rendimiento fue la 2 back, mostrando una tasa de cambio de 8.33%. Es posible atribuir esto a que, desde el inicio del experimento (pre PS), los sujetos en general mostraron bajo rendimiento en esta fase, debido a que se trata de la fase más complicada y la última del paradigma. A pesar del bajo rendimiento encontrado tanto pre como post PS, los errores aumentan significativamente post PS y esto puede implicar un déficit debido al control ejecutivo [79, 97].

Para el caso de los tiempos de respuesta se puede observar que aumentó de forma estadísticamente significativa post PS en todas las fases de la tarea, dando a entender que los sujetos privados del sueño son más lentos al responder en tareas de memoria de trabajo. Los tiempos de respuesta más largos indican que los procesos relacionados con el escaneo de la información almacenada en memoria de trabajo, son menos eficientes que en el estado basal [79, 80, 100]. Para el caso de los tiempos de respuesta la tasa de cambio no fue tan elevada como en el caso de las respuestas correctas/incorrectas, encontrándose el mayor cambio en la fase 0 back (8.09%).

Como resultado de las pruebas ANOVA realizadas se puede concluir que tanto la precisión como los tiempos de respuesta, se ven altamente influenciados por la carga (0, 1 y 2 back) y por el estado en el que realizaron la tarea (pre o post PS).

De igual forma es importante mencionar que los sujetos tuvieron más respuestas al azar después de ser privados del sueño, en comparación con el estado basal; y también se observa que no se encuentra un patrón establecido en la aparición de respuestas correctas/incorrectas.

La relación que existe entre la actividad encontrada en la corteza prefrontal dorsolateral y los datos conductuales parece representar la existencia de un sustrato neuronal entre el escaneo de la memoria y el proceso de evocación de memoria, que da inicio en la etapa de prueba dentro de la tarea [79, 81]. Los resultados de los datos conductuales nos indican que la privación del sueño tiene un efecto negativo en los procesos involucrados en el mantenimiento, escaneo y evocación de información, dentro de una tarea de memoria de trabajo; tal y como se ha descrito en otros estudios [79, 81, 109].

En relación al análisis de segundo nivel con las pruebas t, para el contraste 1back>0back pre PS se encontró activación en la corteza somatosensorial asociativa (AB 5 y 7), en la corteza premotora (AB 6 y 8), en la corteza prefrontal (AB 9-11), en el área orbitofrontal (AB 13), en la corteza visual asociativa (AB 19), en el área de Wernicke (22, 39 Y 40), en el área ventral posterior y anterior del cíngulo (AB 23 y 24), en el área dorsal posterior y anterior del cíngulo (AB 31 y 32), en la circunvolución fusiforme (AB 37), en el polo temporal (AB 38), en la corteza auditiva primaria y asociativa (AB 41 y 42), en el área de Broca (AB 44 y 45), en la corteza prefrontal dorsolateral (AB 46) y en la circunvolución prefrontal inferior (AB 47). Sin embargo, la mayoría de las regiones que mostraron activación en relación a la memoria de trabajo, disminuyeron post PS. Solamente algunas áreas mostraron incremento en su activación, como se muestra en la Tabla 18.

Área o lóbulo	Área de Brodmann	Voxels			CAMBIO
		PRE	POST	PRE-POST	
Lóbulo frontal	6, 8-11 y 44-47	2040	377	1663	Disminuye
Lóbulo occipital	19 y 23	28	9	19	Disminuye
Lóbulo parietal	5 y 7	95	3	92	Disminuye
Lóbulo temporal	41-42	14	2	12	Disminuye
Circunvolución temporal superior	22 y 39-40	433	228	205	Disminuye
Circunvolución del cíngulo anterior	23 y 32	359	46	313	Disminuye
Área orbitofrontal	13	0	58	58	Aumenta
Área ventral anterior del cíngulo	24	24	26	2	Aumenta
Área dorsoposterior del cíngulo	31	0	2	2	Aumenta
Circunvolución fusiforme	37	0	50	50	Aumenta
Polo temporal	38	0	4	4	Aumenta

Tabla 18. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y sus cambios pre-post privación del sueño en el contraste 1back>0back. Segundo nivel, prueba t,  $p < 0.001$ .

En este contraste pre PS encontramos el punto máximo en el lóbulo frontal, más específicamente en la corteza prefrontal dorsolateral derecha (AB 9/46). Esta activación de la CPF dorsolateral está relacionada con los procesos intrínsecos de la memoria de trabajo. También se observa activación

significativa en la corteza prefrontal ventrolateral derecha (AB 45/47), lo cual se relaciona con el almacenamiento de la información. Encontramos activación en el lóbulo parietal izquierdo, lo cual implica procesamiento de codificación lingüística, debido al tipo de tarea [80]. También se encontró activación en regiones del lóbulo parietal (AB 7 y 40).

Post PS se encontró activación significativa en el lóbulo frontal (AB 6, 8-11 y 44-47), en el lóbulo occipital (AB 19), en el lóbulo parietal (AB 5, 7 y 40), en el lóbulo temporal (AB 37-38 y 42), en la corteza insular (AB 13), en la circunvolución temporal superior (AB 22 y 39), en la circunvolución del cíngulo anterior (AB 24 y 32) y en parte de la circunvolución del cíngulo posterior (AB 31).

El punto máximo post PS se encuentra en la corteza premotora, indicando con esto que el área motora tuvo una mayor probabilidad de estar asociada con la privación del sueño. Sin embargo encontramos también activaciones significativas en el área de Broca y en menor medida, en una porción de la corteza prefrontal dorsolateral (AB 9) y en la corteza prefrontal ventral (AB 47), lo cual indica que los sujetos privados del sueño siguen llevando a cabo los procesos intrínsecos, de codificación, mantenimiento y evocación de elementos almacenados en la memoria de trabajo; indicando así que los sujetos intentaron mantener la atención a lo largo de las distintas etapas de la tarea [79].

La corteza prefrontal ventrolateral disminuye en número de voxels de 150 (pre PS) a 52 (post PS). La corteza prefrontal dorsolateral disminuye de 929 (pre PS) a 57 (post PS). La corteza prefrontal dorsolateral media la eficiencia de la codificación de información, por lo cual su disminución post PS se traduce como un bajo nivel de eficiencia en la tarea de memoria de trabajo.

El proceso de mantenimiento está distribuido bilateralmente. Sin embargo, el mantenimiento de material verbal relacionado con la tarea de memoria de trabajo se encuentra en la corteza prefrontal posteroinferior izquierda, muy cercana al área de Broca [81]. Se puede observar que la activación post PS en el área de Broca presenta una mínima disminución, que no resulta significativa en cuanto a número de voxels; esto nos indica que las funciones relacionadas con procesamiento lingüístico permanecen casi intactas, concluyendo así que la disminución en el rendimiento se debe principalmente a deficiencias en el funcionamiento del control ejecutivo de la memoria de trabajo.

Para el caso del contraste 2back>0back se encontraron áreas de activación más específicas relacionadas con memoria de trabajo. Las áreas de activación previas a la privación del sueño se encontraron en el lóbulo frontal (AB 6, 8-10 y 44-47), principalmente en la corteza prefrontal dorsolateral (AB 9/46), y en el lóbulo parietal derecho (AB 40).

Una vez privados del sueño los sujetos mostraron activación en el lóbulo frontal (AB 6 y 8-10), en la circunvolución del cíngulo anterior (AB 32) y en el lóbulo parietal derecho (AB 40). En este contraste también se encontró una disminución importante post PS en las áreas relacionadas a memoria de trabajo.

Área	Área de Brodmann	Voxels			CAMBIO
		PRE	POST	PRE-POST	
Corteza premotora	6 y 8	32	29	3	Disminuye
Corteza prefrontal	9 y 10	65	11	54	Disminuye
Área dorsoanterior del cíngulo	32	0	1	1	Aumenta
Área de Wernicke	40	69	31	38	Disminuye
Áreas de Broca	44 y 45	26	0	26	Disminuye
Corteza prefrontal dorsolateral	46	104	0	104	Disminuye
Circunvolución prefrontal inferior	47	3	0	3	Disminuye
TOTAL		299	72	229	

Tabla 19. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y sus cambios pre-post privación del sueño en el contraste 2back>0back. Segundo nivel, prueba t,  $p < 0.001$ .

En este contraste encontramos también una disminución significativa en la corteza prefrontal dorsolateral, corteza prefrontal ventrolateral y área de Broca; lo cual indica que la privación del sueño provoca déficit en el control ejecutivo y en el mantenimiento a lo largo de la tarea de memoria de trabajo [79, 80, 120].

Existen estudios que reportan activación en regiones del lóbulo parietal (AB 7 y 40) en tareas de memoria de trabajo y se cree que su activación inicia cuando el almacenamiento a corto plazo de memoria verbal se requiere. También se ha visto que la memoria de trabajo espacial puede considerarse en términos de almacenamiento separable y componentes de ensayo en donde el lóbulo parietal posterior derecho forma parte de una red que favorece a la evocación [120].

Estudios realizados por Ravizza indican que la corteza parietal inferior puede estar involucrada en procesos básicos del lenguaje como discriminación fonológica y tareas de identificación [121]. Como se puede observar en la Tabla 19, esta área (AB 40) disminuye post PS, indicando que esta región es sensible por efectos de la privación del sueño en cuanto a la cantidad de información fonológica codificada y decodificada.

La mayoría de las regiones cerebrales que mostraron activación en relación a la memoria de trabajo disminuyeron post privación del sueño, para ambos contrastes. En general se encontró un patrón de disminución con la tarea n-back: para el contraste 1back>0back la activación disminuyó 73% y para el contraste 2back>0back disminuyó 76%.

Como se mencionó en la sección "Memoria de trabajo y privación del sueño", tanto la atención como la memoria de trabajo están relacionados al funcionamiento de los lóbulos frontales y estos lóbulos se ven severamente afectados durante la privación del sueño [72]. Se realizaron pruebas t pareadas (pre-post PS) para ambos contrastes y las áreas de activación más significativas se encontraron en:

- Lóbulo frontal: se encontró una disminución en la activación de la circunvolución frontal media, circunvolución frontal medial, circunvolución frontal superior y lóbulo paracentral.

- Sistema límbico: las áreas que mostraron disminución post PS en este lóbulo son la circunvolución subcallosa, circunvolución del cíngulo, la corteza del cíngulo anterior y la corteza del cíngulo posterior.
- Se encontró que otras áreas localizadas en distintos lóbulos también son vulnerable a la privación del sueño: cúneo, ínsula, precúneo, sub-giro y el tálamo.

Las circunvoluciones frontal media, frontal medial y frontal superior están encargadas de distintas funciones de atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas [72, 79, 120]. La circunvolución frontal superior juega un rol importante en revisar los componentes de memoria de trabajo y evocar los elementos comprendido en memoria de trabajo para completar tareas cognitivas [79, 80]; de igual forma involucra movimientos voluntarios como los utilizados por los sujetos para responder a la tarea mediante el uso de botones.

La disminución de actividad en esas áreas, en especial en la circunvolución frontal superior, nos indica que la privación del sueño afecta la comparación y recuperación de objetos codificados con anterioridad [98, 120].

El sistema límbico se ve involucrado en diferentes funciones como memoria, procesamiento sensorial, atención y emociones; y se ha reportado estar vinculado con la corteza prefrontal. La circunvolución subcallosa afecta al humor y la ansiedad, además de participar en la consolidación de la memoria y en el procesamiento de la tristeza [123].

En cuanto a la circunvolución del cíngulo se sabe que forma parte de la red de control y está involucrada en los procesos de memoria, motivación, funciones ejecutivas y control respiratorio. La corteza del cíngulo anterior está a cargo de la detección de errores y se encuentra muy activa durante las respuestas correctas [120]. La corteza del cíngulo posterior mantiene conexiones de alto nivel e interacciones entre emociones y memoria; y tiene un rol importante en la memoria espacial [120].

Debido a las funciones que albergan las áreas encontradas relacionadas con el sistema límbico es posible pensar que con la privación del sueño la activación de las redes que involucran procesos de detección de errores se ve disminuida, por lo cual los errores aumentan. De igual forma el sistema límbico se ve afectado por la privación del sueño a nivel emocional: post PS los sujetos se mostraron irritados y algunos ansiosos.

Se ha sugerido también que existe una red de actividad común entre regiones frontales, parietales, corteza del cíngulo y tálamo, la cual se da durante la recuperación episódica y la atención visual reflejando procesos generales de atención [98].

El cúneo tiene una participación importante en el procesamiento visual básico. El precúneo está involucrado en procesos de memoria episódica, memoria de trabajo y junto con la corteza

prefrontal izquierda participa en la recuperación de recuerdos episódicos y es importante para la atención. La ínsula está relacionada con sensaciones de necesidad y disgusto [98].

El tálamo resulta ser clave para mantener la actividad cortical: a través de él pasa la mayoría de información sensorial que alcanza la corteza cerebral, transmite a la corteza información procedente del hipotálamo y es fundamental para transmitir al nivel cortical las señales del cerebelo y de estructuras subcorticales que participan en funciones motoras modulando las vías descendentes de la corteza [123].

La disminuida actividad en el precúneo es indicador de que tras la privación del sueño falla en mantener los niveles de atención basales y esto se ve reflejado en un bajo rendimiento cognitivo. La activación encontrada en el tálamo muestra que la actividad cortical se ve reducida por los efectos de la privación del sueño y afecta especialmente a funciones motoras, pudiendo verse reflejado en tiempos de respuesta más largos.

El comportamiento observado en la ínsula refleja lo reportado por los sujetos de estudio: la necesidad de, en este caso, dormir se volvió fundamental y el disgusto presentado aumentó en relación a la pre privación del sueño.

La disminución en activación de las regiones frontales, parietales, corteza del cíngulo y tálamo indican que los procesos generales de atención se ven afectados por la privación del sueño.

En la prueba t pareada para ambos contrastes ( $1_{back} > 0_{back}$  y  $2_{back} > 0_{back}$ ), la actividad del cíngulo resulta ser mayor en el estado pre PS, lo que implica un mayor control ejecutivo en este estado.

De igual forma es importante resaltar que en el contraste  $2_{back} > 0_{back}$  se encontraron activaciones "negativas" según la configuración del vector de pesos de contraste (1 -1), es decir se encontraron regiones en las que la activación es mayor post PS. Estas regiones son la circunvolución frontal media, la circunvolución frontal superior y el sub-giro. Esta activación mayor en post PS implicaría un mayor esfuerzo en los procesos de monitoreo y evocación de información, tratando de compensar los efectos de la privación del sueño. Sin embargo, los resultados conductuales en esta fase indican que el desempeño fue pobre.

Para ambos contrastes, no se encontró participación de las AB 44-45, lo cual puede ser un indicador de que el proceso que se ve más afectado con la privación del sueño es el control ejecutivo y no la carga de memoria de trabajo, haciendo así más lentos los procesos y afectando el desempeño.

El análisis utilizado en este estudio nos muestra que el rendimiento de las variables evaluadas en una tarea de memoria de trabajo son influenciadas por la privación del sueño. Esto se debe a la aparición de microsueños y se cree que estos se originan en los sistemas subcorticales de iniciación del sueño cuando los mecanismos de iniciación del sueño interfieren repetidamente con la vigilia resultando en la variabilidad del rendimiento neurocognitivo (inestabilidad del estado de vigilia) [69, 111].

Se realizó un análisis por región de interés (ROI) en algunas zonas relacionadas con memoria de trabajo. A continuación se muestra la correlación en la CPF dorsolateral y ventrolateral (izquierda) de las respuestas correctas y los tiempos de respuesta con el cambio en la señal BOLD (Fig. 61-62). El análisis de otras regiones de interés se puede encontrar en el Anexo XIV.

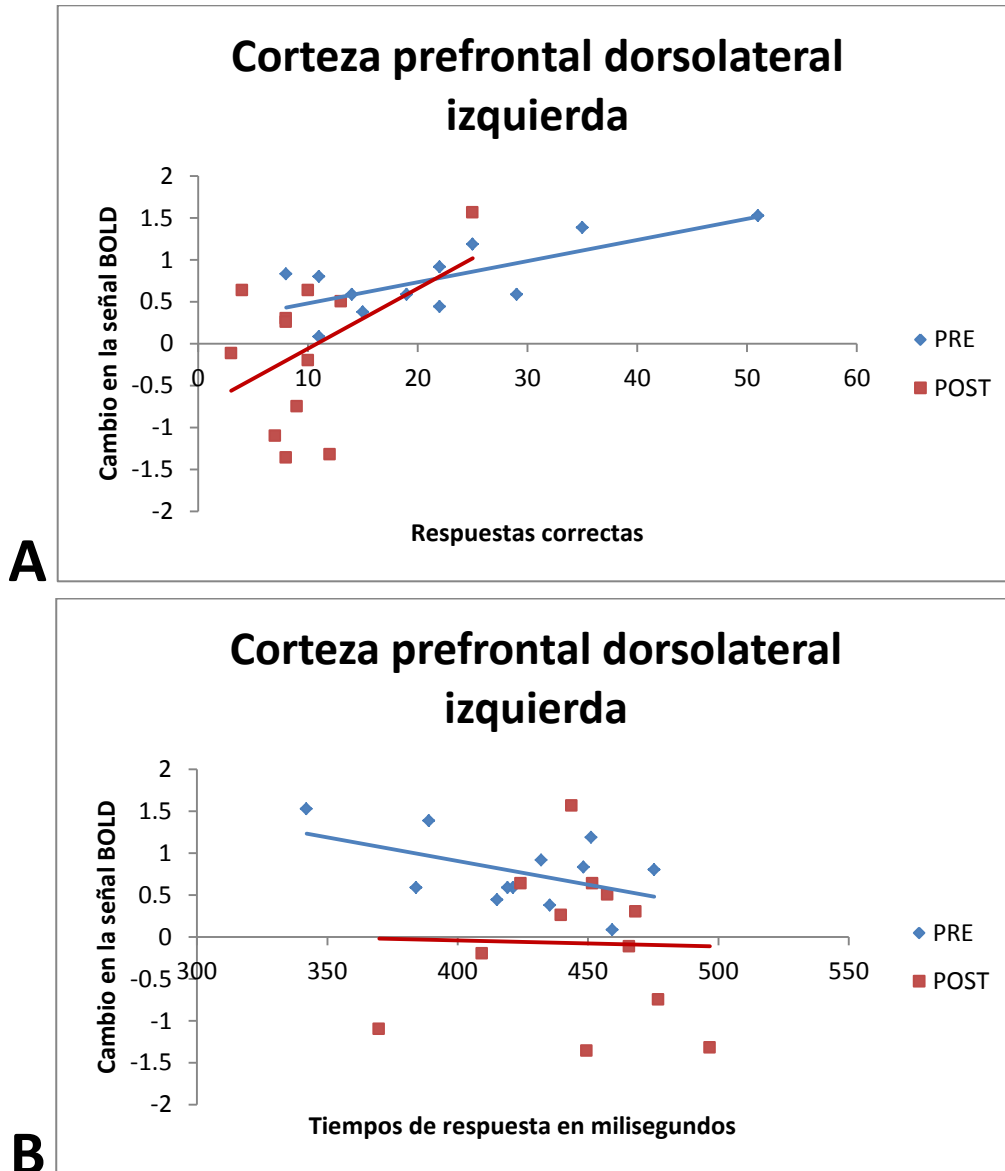


Fig. 61. Correlación entre el cambio en la señal BOLD y los datos conductuales en la CPF dorsolateral izquierda (1back>0back). A) Respuestas correctas y B) tiempos de respuesta.

Como se puede observar en los diagramas de dispersión, existe una relación entre los cambios en la señal BOLD y las respuestas correctas tanto en la CPF dorsolateral como ventrolateral. Es decir, se observa un mayor número de respuestas en valores de cambio más altos y esto se puede observar en ambos estados (pre y post PS). Esto nos indica que el rendimiento se ve afectado por

la privación del sueño en ambas regiones. La incapacidad de mantener los mismos niveles de activación post PS en estas regiones conlleva a un menor número de aciertos.

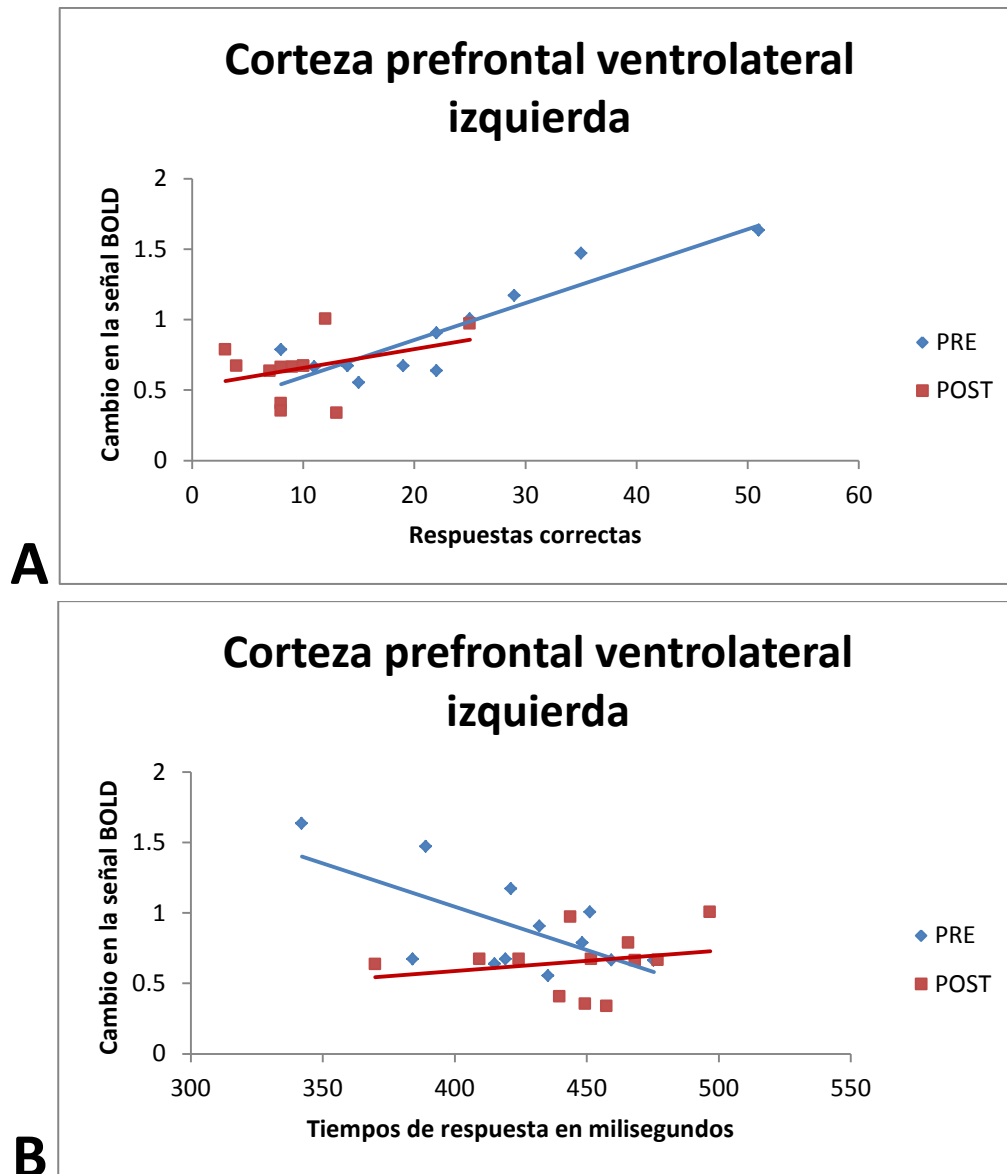


Fig. 62. Correlación entre el cambio en la señal BOLD y los datos conductuales en la CPF ventrolateral izquierda (1back>0back). A) Respuestas correctas y B) tiempos de respuesta.

Para el caso de los tiempos de respuesta en la CPF dorsolateral izquierda, se puede observar que su relación con los cambios en la señal BOLD no es tan evidente. Debido a ello no podemos asegurar que los cambios en la actividad en esta región sean los causantes de tiempos de respuesta más largos. En cambio en la CPF ventrolateral izquierda la relación entre tiempos de respuesta y cambios en la señal BOLD nos indica que menores cambios en la señal BOLD conllevan a tiempos de respuesta más largos. Es decir, debido a los pocos cambios en activación entre el estado basal con la fase 1-back de la tarea, se obtienen tiempos de respuesta más largos.



Si comparamos los resultados obtenidos con el paradigma n-back con uno de los paradigmas más utilizados para evaluar memoria de trabajo delayed-match-to-sample task, se encuentran diferencias en tres áreas específicas: área dorsoanterior del cíngulo (AB 32), circunvolución fusiforme (AB 37) y polo temporal (AB 38).

En el caso del área dorsoanterior del cíngulo (AB 32) se observa aumento en la activación con el paradigma delayed-match-to-sample task y en los resultados obtenidos con la tarea n-back se observa una disminución del 87%.

Con el paradigma delayed-match-to-sample task se observa disminución de la circunvolución fusiforme (AB 37) y del polo temporal (AB 38), pero en nuestros resultados encontramos un aumento: no se encontró activación en esta área pre privación del sueño.

<b>Brodmann</b>	<b>Delayed-match- to- sample task</b>	<b>N-back</b>
7	Disminuye	Disminuye
19	Disminuye	Disminuye
32	Aumenta	Disminuye
37	Disminuye	Aumenta
38	Disminuye	Aumenta
39	Disminuye	Disminuye
40	Disminuye	Disminuye

Tabla 20. Tabla de comparación de los resultados obtenidos mediante dos paradigmas distintos.

La activación de regiones temporales ha sido identificada en el procesamiento de localización de objetos. Habeck et al. sugieren que la disminución encontradas en estas áreas post PS en sus estudios se debe a que la privación del sueño afecta la recuperación de objetos previamente codificados al interrumpir el procesamiento perceptual al comparar los objetos recordados [106]. En los resultados obtenidos se observa un incremento en las regiones temporales, lo cual puede ser atribuido a un fenómeno de compensación para tratar de remediar los efectos producidos por la privación del sueño.

Para el caso del área dorsoanterior del cíngulo (AB 32) los autores sugieren que la privación del sueño provoca que aumente la demanda en el monitoreo de información para poder contestar correctamente en la fase de prueba [106]. Con la tarea n-back la actividad disminuye indicando que los sujetos privados del sueño no son capaces de mantener los procesos de monitoreo para elegir la respuesta correcta y esto conlleva a un mayor número de errores.

Es importante recordar también que se tratan de tareas con diseños distintos, mientras que el paradigma delayed-match-to-sample task utiliza tiempos de repetición cortos (eventos relacionados) la tarea n-back utiliza bloques de 5 minutos (diseño a bloques). Por lo cual es probable que en la tarea con diseño a bloques se encuentren mezclados distintos procesos referentes a las distintas etapas de la tarea (estímulo, retención y prueba), mientras que en la tarea de eventos relacionados es posible analizar cada una de estas etapas por separado.

### 11.3 Estimulación magnética transcraneal

Se hicieron algunos estudios piloto con estimulación magnética transcraneal, en vista de implementar a futuro la Parte 2: implementación de la estimulación magnética transcraneal. Para ello se reclutaron a 6 sujetos que cumplieran los criterios de inclusión. La tabla que se muestra a continuación resume las edades, porcentaje de lateralidad diestra y horas de sueño en promedio de todos los sujetos.

Sujeto	Edad	Test Edimburgo			Horas de sueño
		Derecha	Izquierda	% Diestro	En promedio
1	21	16	1	94.11764706	7
2	28	13	1	92.85714286	7.5
3	27	17	5	77.27272727	7
4	25	15	4	78.94736842	7.4
5	26	11	7	61.11111111	7
6	23	13	0	100	7.5
PROMEDIO	25	14.16666667	3	84.05099945	7.233333333
DESVIACIÓN	2.607680962	2.228601953	2.75680975	14.36305451	0.25819889

Tabla 21. Datos generales de los 6 sujetos de estudio para estimulación magnética transcraneal.

#### 11.3.1 Rendimiento

Analizando las medias de las respuestas existe una diferencia importante en relación a la privación del sueño, tal cual se observó en los experimentos de validación del paradigma (Fig. 63-64). En cuanto a los tiempos de respuesta se observa que, en todas las cargas, los tiempos aumentan post privación del sueño; a excepción de la carga 2-back, en donde el promedio de los tiempos de respuesta es menor en relación a la etapa pre privación del sueño.

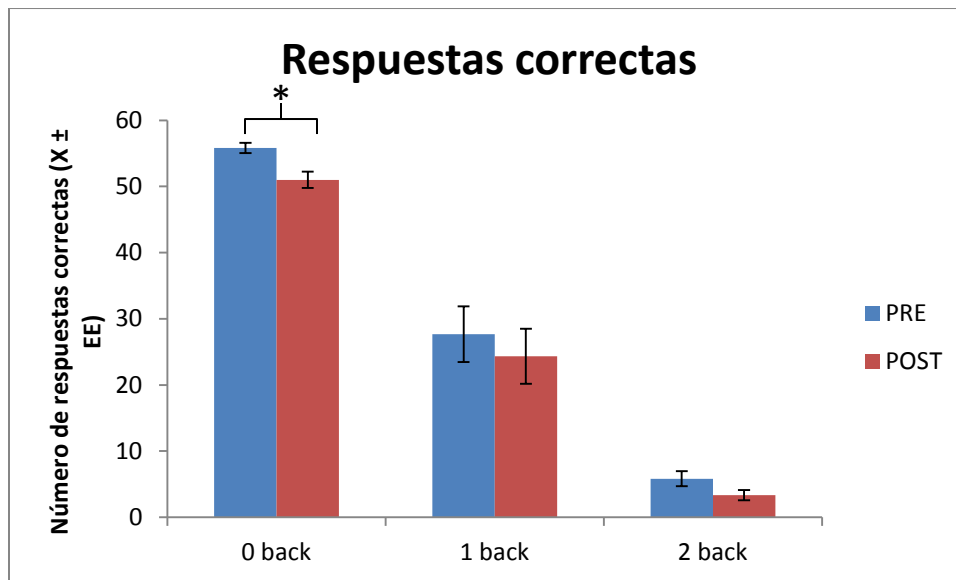


Fig. 63. Gráfica de las respuestas correctas agrupadas por carga en ambos estados (pre y post) para los estudios piloto de estimulación magnética transcraneal. (\*p<0.05).

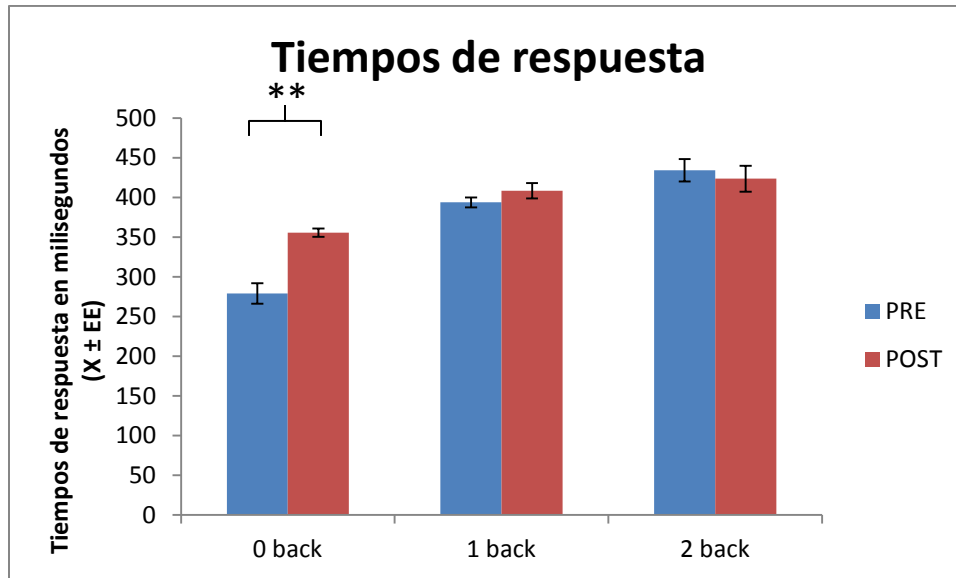


Fig. 64. Gráfica de los tiempos de respuesta agrupados por carga en ambos estados (pre y post) los estudios piloto de estimulación magnética transcraneal. (\*\* $p < 0.01$ ).

Utilizando pruebas t pareadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas pre-post privación del sueño en las respuestas correctas ( $p = 0.02443$ ,  $t = 2.4693$ ,  $df = 17$ ) e incorrectas ( $p = 0.02443$ ,  $t = -2.4693$ ,  $df = 17$ ), pero no en los tiempos de respuesta ( $p = 0.08628$ ,  $t = -1.8208$ ,  $df = 17$ ) con un valor alfa de 0.05.

Se utilizaron también pruebas t pareadas para evaluar las diferencias (pre-post privación) por carga (0, 1 y 2 back) para el tipo de respuesta (correcta o incorrecta) y para los tiempos de respuesta, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en las respuestas y en los tiempos de la carga 0 back, como se puede apreciar en los resultados de la Tabla 22.

	p	t	df
<b>Correctas</b>			
0 back	0.03901	2.7777	5
1 back	0.4103	0.898	5
2 back	0.255	1.2853	5
<b>Incorrectas</b>			
0 back	0.03901	-2.7777	5
1 back	0.4103	-0.898	5
2 back	0.255	-1.2853	5
<b>Tiempo de respuesta</b>			
0 back	0.003213	-5.2922	5
1 back	0.5218	-0.6885	5
2 back	0.7112	0.392	5

Tabla 22. Prueba t pareada (pre-post privación) por carga .

También se analizó la variación en la precisión y en los tiempos de respuesta de la tarea. Las respuestas correctas disminuyeron post privación del sueño en todas las fases en la misma proporción que las respuestas incorrectas: 0-back=8.06% (4.83±4.26), 1 back=6.06% (3.33±9.09) y 2 back=6.94% (2.5±4.76).

En el caso de los tiempos de reacción se encontró un aumento post privación del sueño en 0-back=15.31% (76.55±35.43) y 1 back=2.91% (14.53±51.71), sin embargo se encontró un decremento en 2 back=2.14% (10.71±66.94).

Un análisis ANOVA multifactorial reveló que la carga ( $F_{2,30}=40.7165$ ,  $p=2.829e-09$ ), el estado ( $F_{1,30}=6.5149$ ,  $p=0.016027$ ) y la interacción de la carga junto con el estado ( $F_{2,30}=6.1008$ ,  $p=0.005983$ ) tienen un efecto importante en los tiempos de respuesta.

Otro ANOVA multifactorial mostró que en la precisión de la tarea (respuestas correctas) también se tiene un efecto estadísticamente significativo de la carga ( $F_{2,30}=156.3439$ ,  $p<2e-16$ ) pero no del estado ( $F_{1,30}=2.4740$ ,  $p=0.1262$ ).

A pesar de que en promedio el rendimiento se vio disminuido con la privación del sueño, pudimos encontrar algunas diferencias en el rendimiento con respecto a los sitios de estimulación.

Recordemos que se aplicaron 3 tipos de estimulación: estimulación falsa (SHAM), verdadera en la circunvolución frontal media (CFM) y verdadera en la circunvolución occipital media (COM).

% CORRECTAS			
TMS	0 back	1 back	2 back
CFM	82.5	48.8888889	25
COM	90.8333333	78.8888889	55
SHAM	81.6666667	34.4444444	20
% INCORRECTAS			
TMS	0 back	1 back	2 back
CFM	17.5	51.1111111	75
COM	9.1666667	21.1111111	45
SHAM	18.3333333	65.5555556	80

Tabla 23. Porcentaje de respuestas correctas e incorrectas post privación del sueño en cada uno de los sitios de estimulación.

TIEMPOS POST			
TMS	0 back	1 back	2 back
CFM	352.909518	405.993238	430.37415
COM	344.233645	385.632286	380.716629
SHAM	369.802433	433.006881	459.363269

Tabla 24. Tiempos de respuesta post privación del sueño en cada sitio de estimulación.

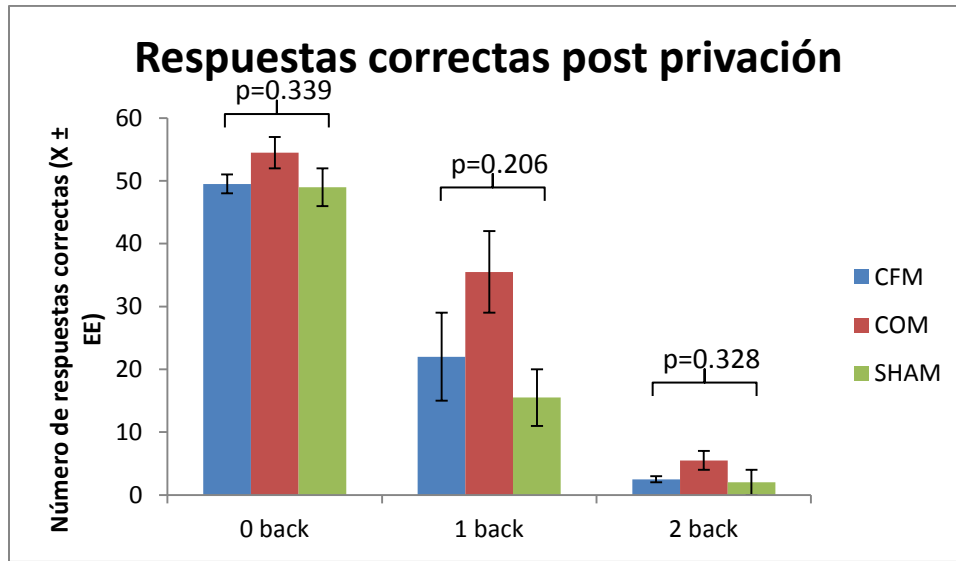


Fig. 65. Gráfica de las respuestas correctas (post privación) agrupadas por carga en cada uno de los sitios de estimulación (CFM, COM y SHAM) para los estudios piloto de estimulación magnética transcranial.

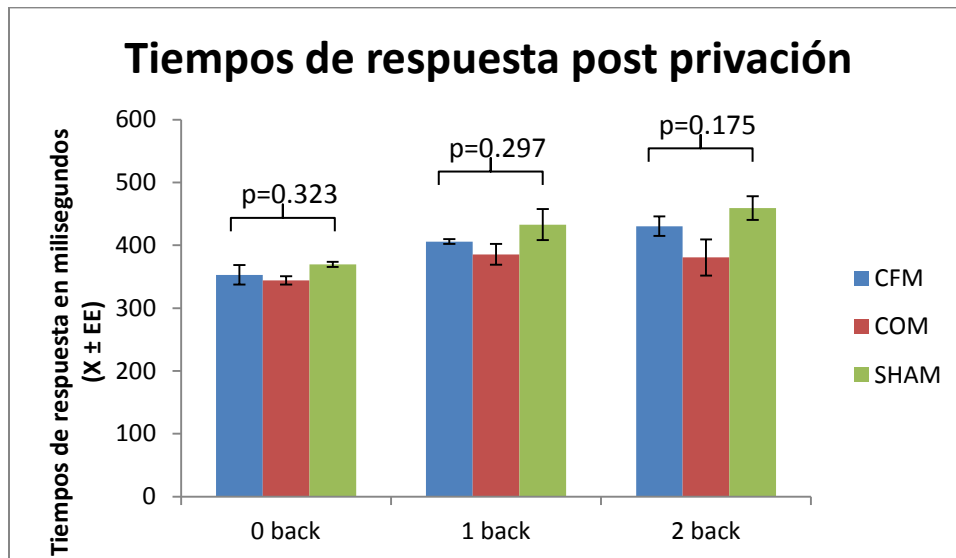


Fig. 66. Gráfica de los tiempos de respuesta (post privación) agrupados por carga en cada uno de los sitios de estimulación (CFM, COM y SHAM) para los estudios piloto de estimulación magnética transcranial.

Como se puede observar en las tablas y figuras anteriores el mejor rendimiento, tanto en precisión y tiempos de respuesta, se encontró en los sujetos estimulados en la corteza occipital media. Debido al tamaño de la muestra por grupo ( $n=2$ ) no podemos decir que estas diferencias sean estadísticamente significativas, pero son un indicio del camino a seguir en trabajos a futuro.

A mitad de la sesión de estimulación se le pidió al voluntario que indicara la sensación en el cuero cabelludo en una escala de 1 (sin sensación) a 10 (doloroso), en promedio la sensación fue de 3

( $\pm 1.9$ ), lo cual nos indica que los voluntarios no fueron capaces de distinguir si se trataba de estimulación verdadera y falsa. Como se mencionó en la parte de metodología, pre y post TMS al sujeto de estudio se le evaluó mediante escalas visuales análogas (1: mínimo y 10: máximo) en las categorías: felicidad, enojo, nerviosismo, tristeza, cansancio, incomodidad, somnolencia y enamoramiento. En las siguientes figuras se observa los resultados de estas escalas agrupados por sitio de estimulación.

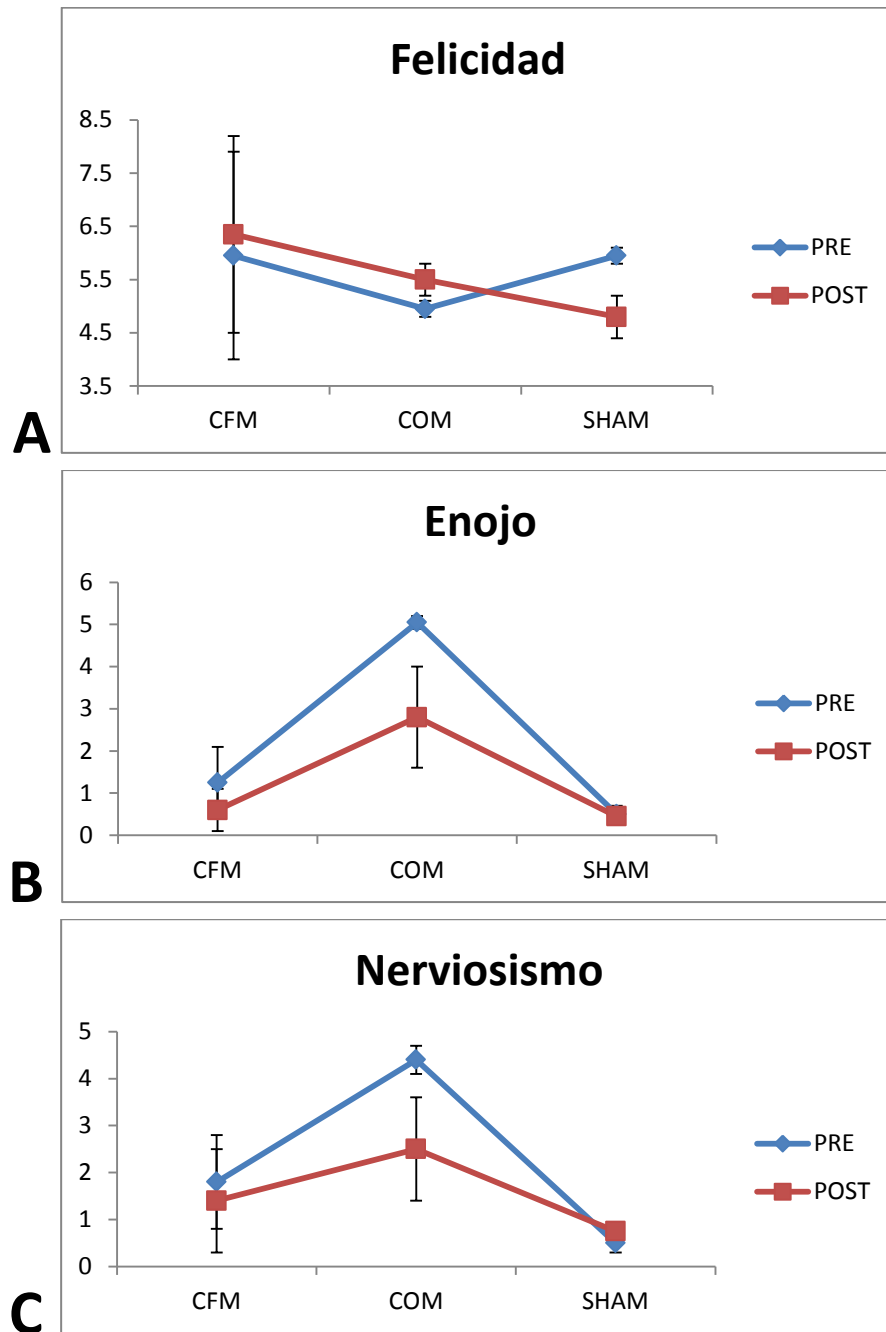


Fig. 67. EVA en las categorías A) felicidad, B) enojo y C) nerviosismo agrupadas por sitio de estimulación.

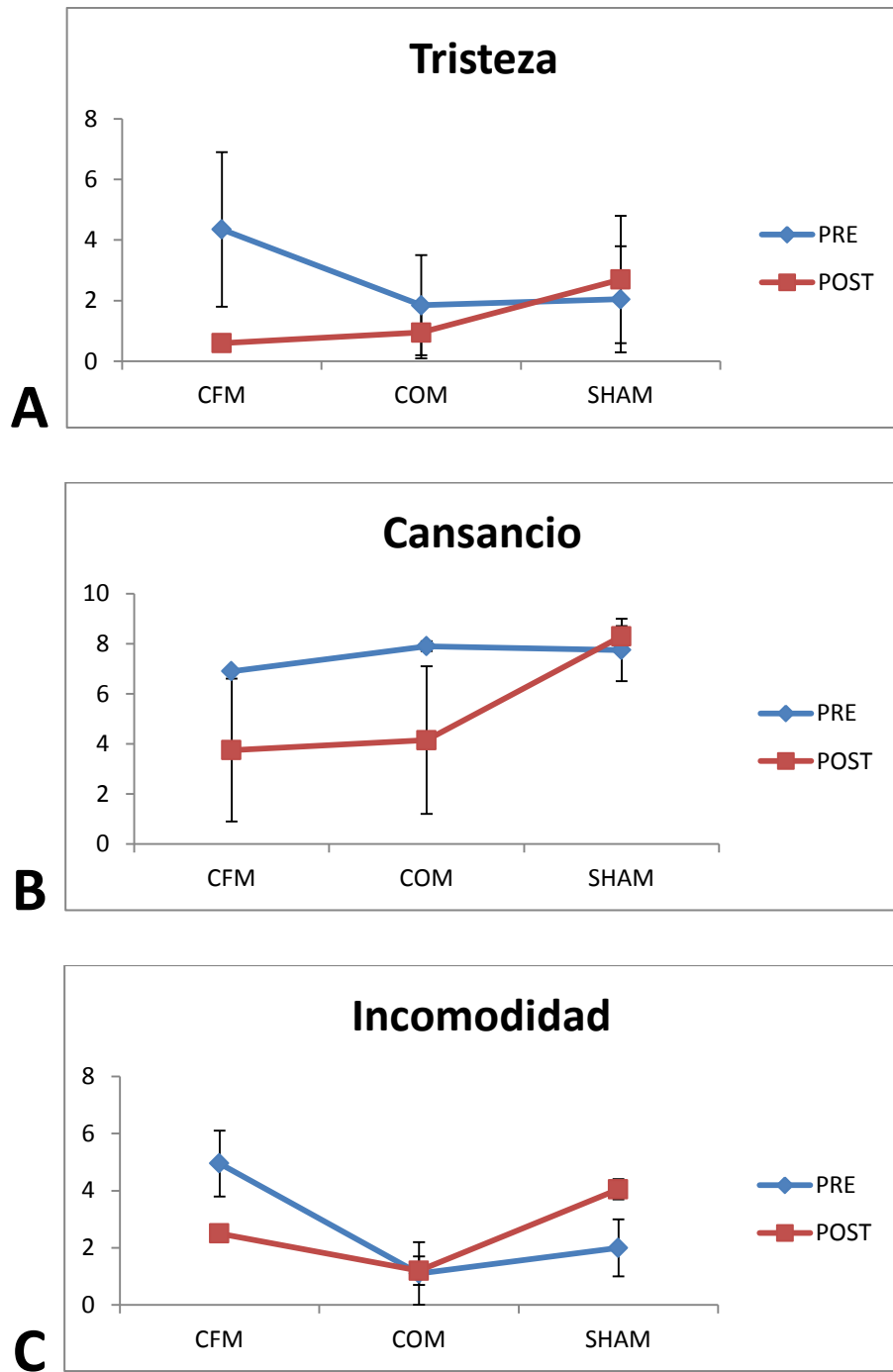


Fig. 68. EVA en las categorías A) tristeza, B) cansancio y C) incomodidad agrupadas por sitio de estimulación.

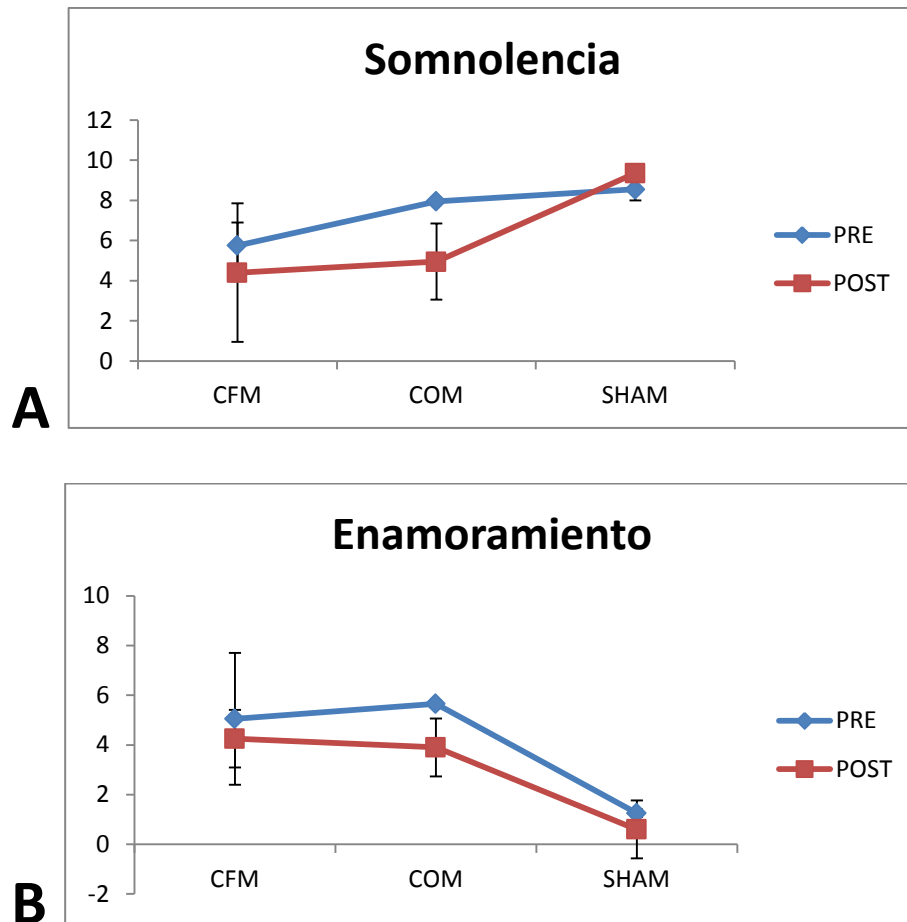


Fig. 69. EVA en las categorías A) somnolencia y B) enamoramiento agrupadas por sitio de estimulación.

En la categoría felicidad se encontró un aumento post TMS en la estimulación CFM y COM (mayor incremento), pero una disminución en SHAM. En relación al enojo se encontró una disminución en todos los sitios de estimulación y el mayor decremento se dio en COM. En la percepción del nerviosismo se encontró disminución en CFM Y COM (mayor disminución) y un incremento en SHAM.

En la categoría tristeza se observa decremento tanto en CFM (mayor decremento) como en COM y hay un incremento en SHAM. En cuanto al cansancio se tiene una disminución en CFM y COM (mayor disminución) y en SHAM se observa un incremento. En la categoría incomodidad observamos disminución solamente en CFM y el mayor incremento se observa en SHAM.

Observamos que la estimulación tanto en CFM como en COM disminuyen la percepción de somnolencia en los voluntarios, especialmente en COM, mientras que la estimulación SHAM la aumenta. En algunas escalas visuales análogas se evalúa también el nivel de enamoramiento, en nuestra prueba observamos que la percepción de enamoramiento disminuye post TMS en todos los grupos de estimulación, y lo hace en mayor medida en COM.



### 11.3.2 Análisis de primer nivel

Como se mencionó en la metodología, específicamente en el apartado "10.5 Estimulación magnética transcraneal", para los estudios piloto aplicando la TMS los seis voluntarios fueron asignados a alguno de los tres grupos: CFM, COM y SHAM; por lo cual cada grupo quedó conformado por dos sujetos de estudio.

Se llevó a cabo un análisis de primer nivel multisesión para cada uno de los grupos de estimulación (CFM, COM y SHAM) en los estados pre y post privación del sueño. Es decir, se muestran las áreas de activación PRE y POST PS para el grupo CFM, para el grupo COM y para el grupo SHAM. Este análisis busca observar las diferencias existentes entre los distintos grupos de estimulación.

Para este análisis se utilizan los contrastes 1back>0back y 2back>0back y se enlistan las áreas de interés obtenidas con un valor de  $p < 0.001$ . A continuación se muestran los resultados de las activaciones neuronales obtenidos para cada una de los estados y sus respectivos contrastes, con un valor  $p < 0.001$  y  $n = 2$  por grupo de estimulación.

#### 11.3.2.1 Estimulación al grupo CFM: contraste 1back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 1 back con respecto a la fase control (0 back) en el grupo estimulado en la circunvolución frontal media. Este contraste corresponde al estado pre privación del sueño. El punto máximo de inferencia estadística pre privación del sueño se encuentra en las coordenadas -26, 20, 12, en donde se encuentran las AB 13 y la circunvolución frontal inferior.

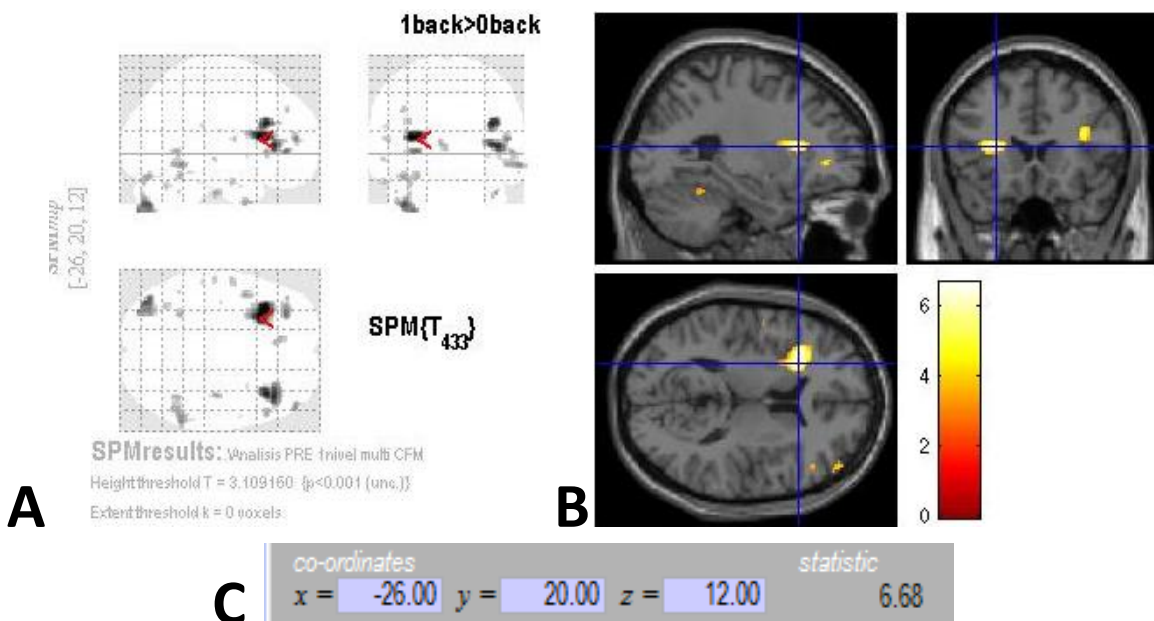


Fig. 70. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación CFM, contraste 1back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

El punto máximo de inferencia estadística post privación del sueño se encuentra en las coordenadas 30, 68, -4, en donde se encuentran las AB 10, circunvolución frontal superior y la circunvolución frontal media.

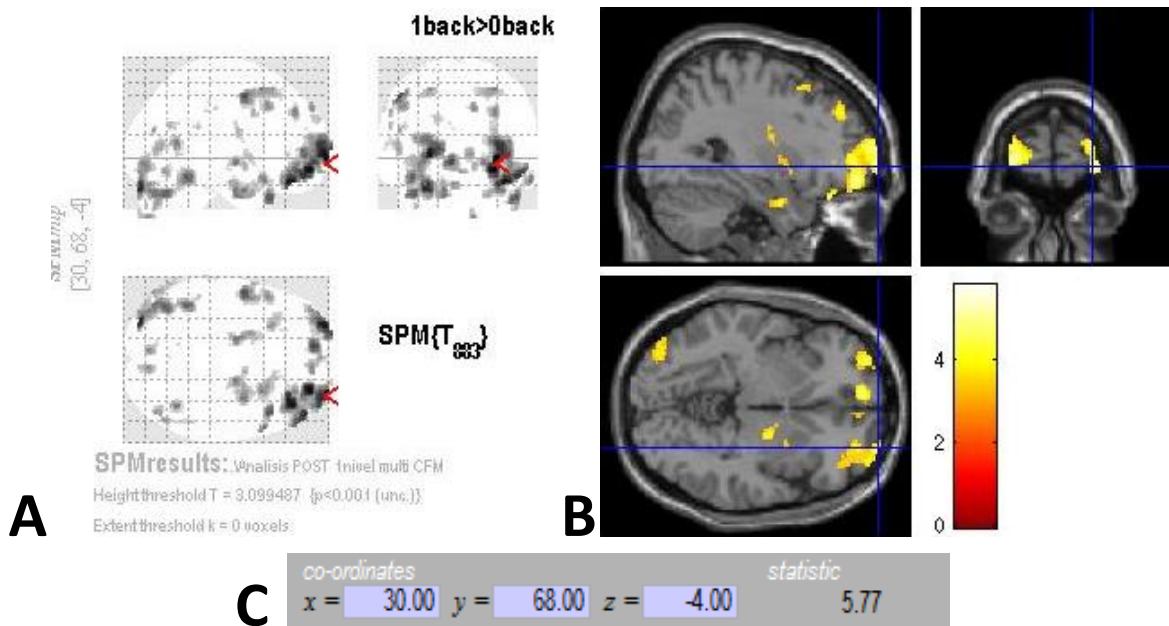


Fig. 71. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación CFM, contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

En la Tabla 25 se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis primer nivel multisesión en el grupo de estimulación CFM con el contraste 1back>0back para cada uno de los estados: pre y post privación del sueño.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Córtex premotor	6	7
Córtex prefrontal	9 y 10	6
Circunvoluciones homeostacicas	13	33
Córtex visual asociativo	19	13
Lóbulo temporal inferior	20	6
Área ventral anterior del cíngulo	24	6
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	24
Polo temporal	38	5
Áreas de Broca	45	1
Corteza prefrontal dorsolateral	46	12
Circunvolución frontal inferior	47	17
Circunvolución occipital media		2
Circunvolución frontal media		60
<b>TOTAL</b>		<b>192</b>

Tabla 25. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación CFM, pre privación, 1back>0back).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Córtex premotor	6 y 8	177
Córtex prefrontal	9, 10 y 11	852
Córtex visual secundario	18	86
Córtex visual asociativo	19	46
Lóbulo temporal inferior	20	4
Áreas de Wernicke	22 y 39	40
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	63
Polo temporal	38	45
Circunvolución frontal inferior	47	57
Circunvolución frontal media		1205
Circunvolución occipital media		110
TOTAL		2685

Tabla 26. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación CFM, post privación, 1back>0back).

### 11.3.2.2 Estimulación al grupo CFM: contraste 2back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 2 back con respecto a la fase control (0 back) en el grupo estimulado en la circunvolución frontal media. El punto máximo de inferencia estadística pre privación del sueño se encuentra en las coordenadas -26, 20, 12, en donde se encuentran la AB 13 y la circunvolución frontal inferior.

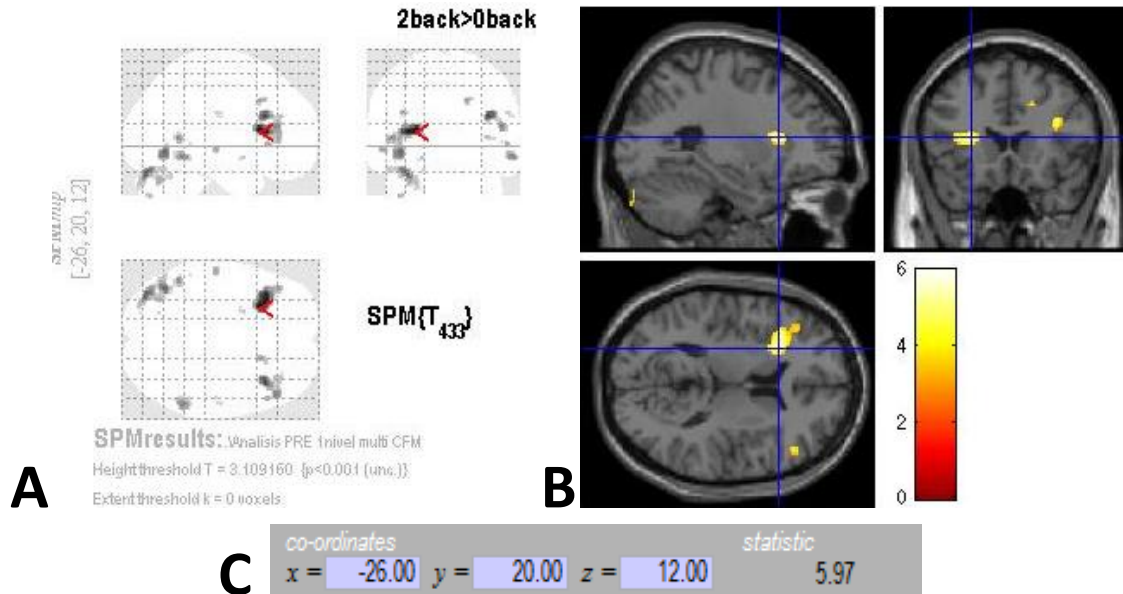


Fig. 72. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación CFM, contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

El punto máximo de inferencia estadística post privación del sueño se encuentra en las coordenadas -38, 54, 12, en donde se encuentran las AB 10, AB 46, la circunvolución frontal media y la circunvolución frontal superior.

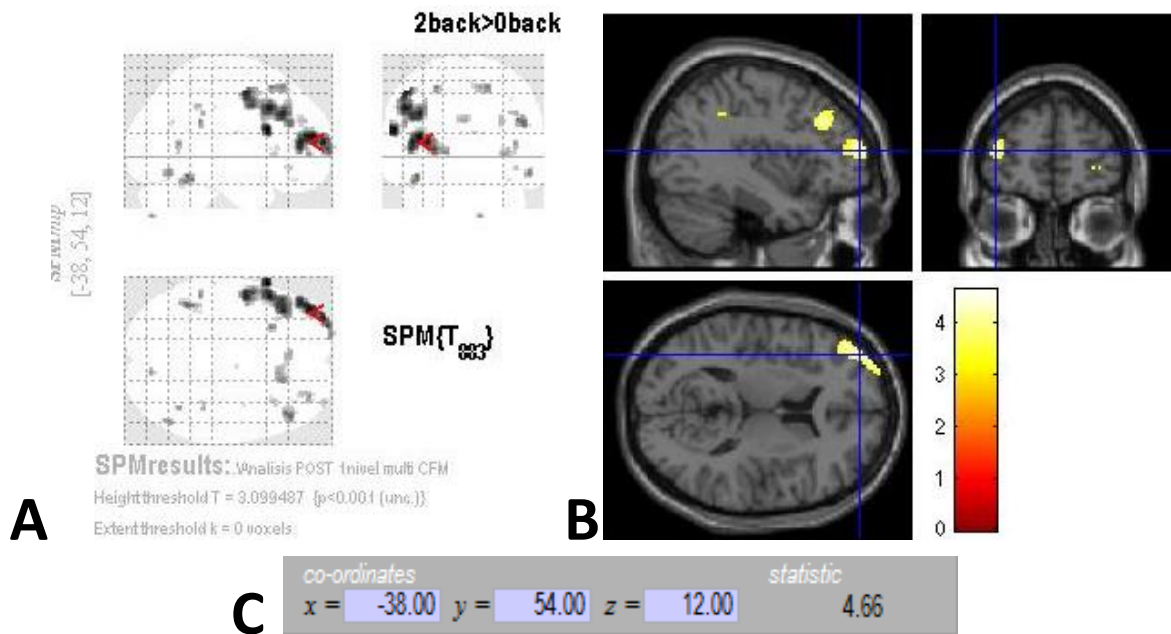


Fig. 73. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación CFM, contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

En la siguiente tabla se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis primer nivel multisesión en el grupo de estimulación CFM con el contraste 2back>0back para cada uno de los estados: pre y post privación del sueño.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Circunvoluciones homeostáticas	13	40
Corteza visual asociativo	19	12
Área dorsoanterior del cíngulo	32	1
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	14
Áreas de Wernicke	39	2
Áreas de Broca	45	7
Córtex prefrontal dorsolateral	46	14
Circunvolución frontal inferior	47	6
Circunvolución occipital media		25
Circunvolución frontal media		47
TOTAL		168

Tabla 27. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación CFM, pre privación, 2back>0back).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Córtex premotor	6 y 8	16
Córtex prefrontal	9, 10 y 11	0
Circunvoluciones homeostáticas	13	2
Área dorsoanterior del cíngulo	32	14
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	17
Áreas de Wernicke	40	3
Áreas de Broca	44 y 45	0
Córtex prefrontal dorsolateral	46	25
Circunvolución frontal inferior	47	3
Circunvolución frontal media		906
Circunvolución occipital media		16
TOTAL		1002

Tabla 28. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación CFM, post privación, 2back>0back).

### 11.3.2.3 Estimulación al grupo COM: contraste 1back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 1 back con respecto a la fase control (0 back) en el grupo estimulado en la circunvolución occipital media. El punto máximo de inferencia estadística pre privación del sueño se encuentra en las coordenadas -36, 26, 44, en donde se encuentran la AB 8, la circunvolución frontal media y la circunvolución frontal superior.

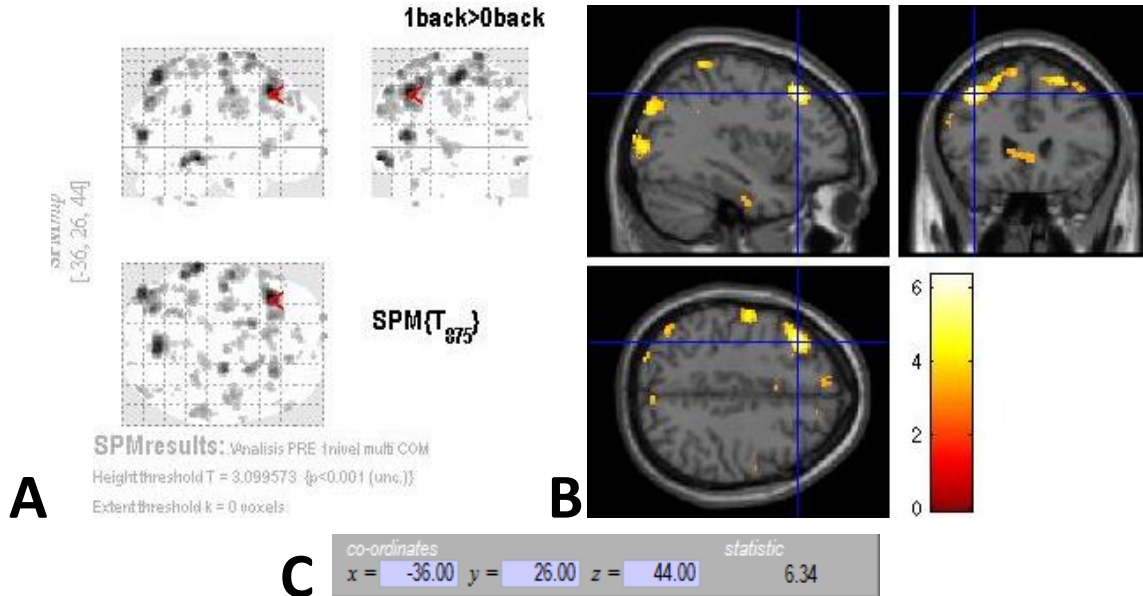


Fig. 74. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación COM, contraste 1back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

El punto máximo de inferencia estadística post privación del sueño se encuentra en las coordenadas 10, 4, 70, en donde se encuentran la AB 6 y la circunvolución frontal superior.

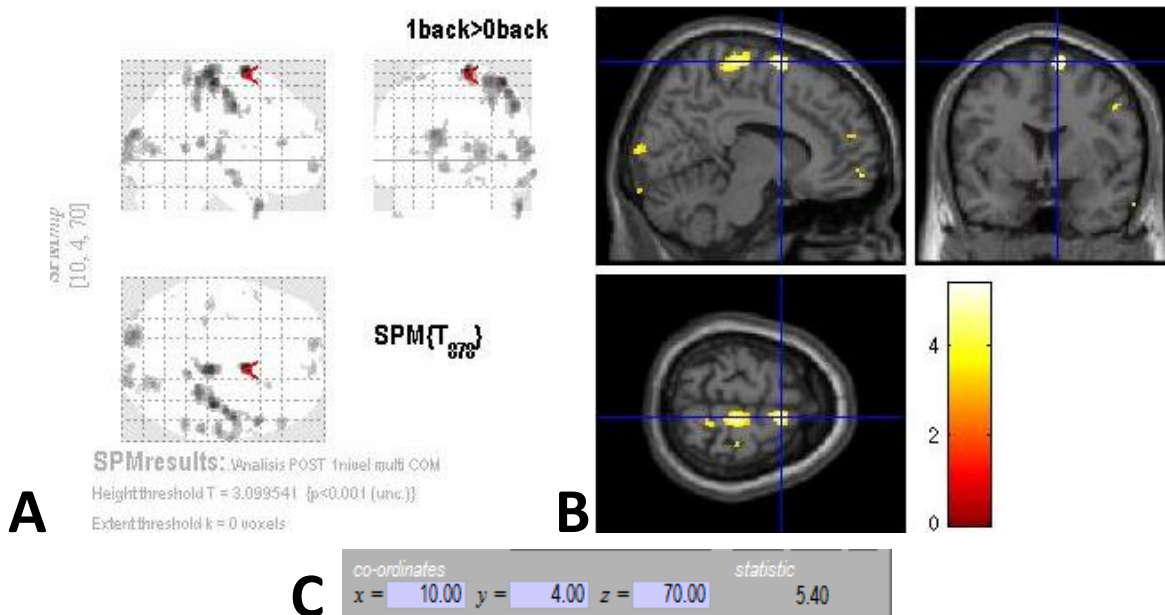


Fig. 75. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación COM, contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

En la siguiente tabla se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis primer nivel multisesión en el grupo de estimulación COM con el contraste 1back>0back para cada uno de los estados: pre y post privación del sueño.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza somatosensorial asociativo	5	8
Corteza premotor	6, 7 y 8	675
Corteza prefrontal	9 y 10	144
Córtex visual secundario	18	20
Córtex visual asociativo	19	176
Lóbulo temporal inferior	20	20
Áreas de Wernicke	22, 39 y 40	104
Área ventral anterior del cíngulo	24	50
Área dorsoposterior del cíngulo	31	11
Área dorsoanterior del cíngulo	32	12
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	9
Áreas de Broca	45	10
Córtex prefrontal dorsolateral	46	20
Circunvolución frontal media		612
Circunvolución occipital media		230
TOTAL		2101

Tabla 29. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación COM, pre privación, 1back>0back).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Córtex somatosensorial asociativo	5	1
Córtex premotor	6, 7 y 8	142
Córtex prefrontal	9, 10 y 11	45
Circunvoluciones homeostacicas	13	4
Córtex visual primario	17	26
Córtex visual secundario	18	113
Córtex visual asociativo	19	23
Lóbulo temporal inferior	20	1
Áreas de Wernicke	22 y 40	42
Córtex prefrontal dorsolateral	46	11
Circunvolución frontal media		8
Circunvolución occipital media		165
TOTAL		581

Tabla 30. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación COM, post privación, 1back>0back).

#### 11.3.2.4 Estimulación al grupo COM: contraste 2back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 2 back con respecto a la fase control (0 back) en el grupo estimulado en la circunvolución occipital media. El punto máximo de inferencia estadística pre privación del sueño se encuentra en las coordenadas -62, -38, -12, en donde se encuentran las AB 20, AB 21, AB 37, la circunvolución temporal media y la circunvolución temporal inferior.

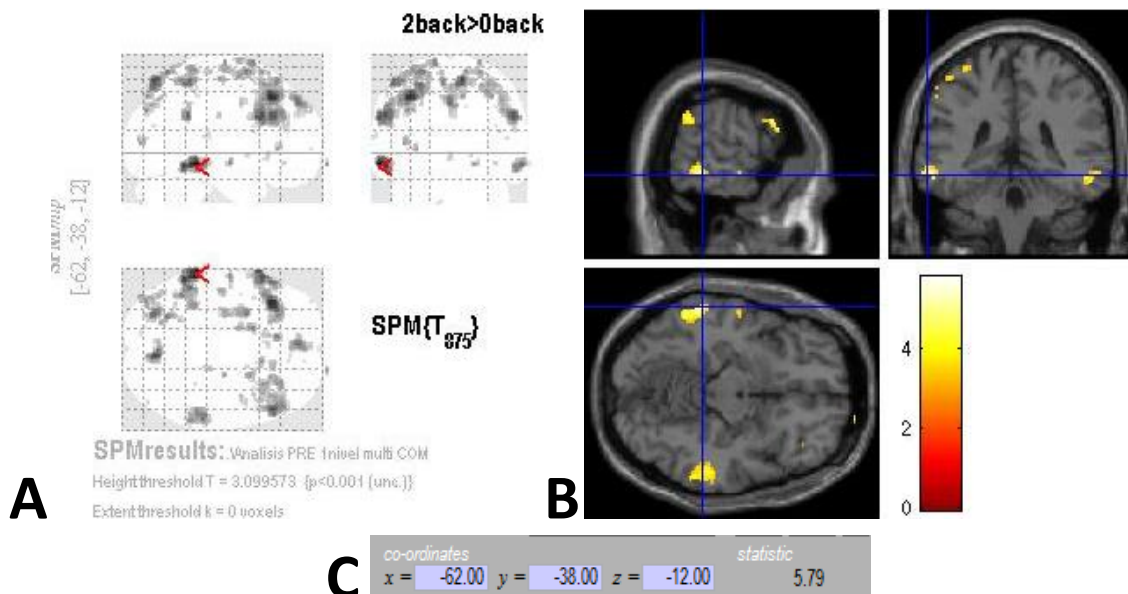


Fig. 76. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación COM, contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

El punto máximo de inferencia estadística post privación del sueño se encuentra en las coordenadas 16, -90, 32, en donde se encuentran la AB 19 y el cúneo.

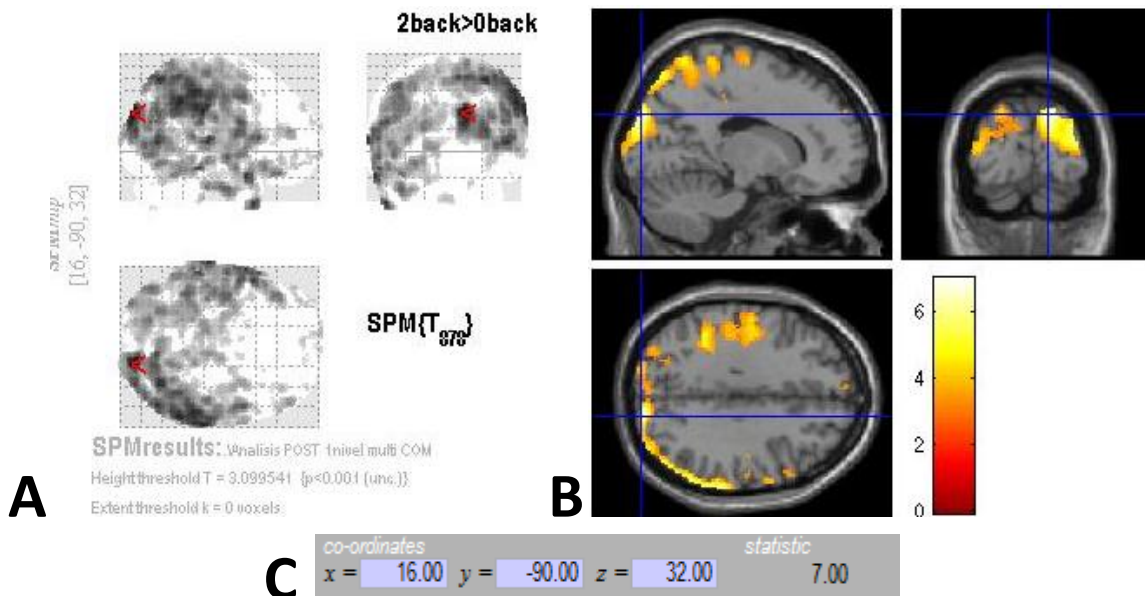


Fig. 77. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación COM, contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

En la siguiente tabla se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis primer nivel multisesión en el grupo de estimulación COM con el contraste 2back>0back para cada uno de los estados: pre y post privación del sueño.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Córtex somatosensorial asociativo	5	6
Córtex premotor	6, 7 y 8	475
Córtex prefrontal	9	263
Córtex visual secundario	18	1
Córtex visual asociativo	19	47
Lóbulo temporal inferior	20	24
Áreas de Wernicke	22, 39 y 40	119
Área ventral anterior del cíngulo	24	3
Área dorsoanterior del cíngulo	32	2
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	10
Áreas de Broca	45	29
Córtex prefrontal dorsolateral	46	70
Circunvolución frontal media		1071
Circunvolución occipital media		17
TOTAL		2137

Tabla 31. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación COM, pre privación, 2back>0back).



Área	Área de Brodmann	Voxels
Córtex somatosensorial asociativo	5	71
Córtex premotor	6, 7 y 8	1465
Córtex prefrontal	9, 10 y 11	149
Córtex visual secundario	18	393
Córtex visual asociativo	19	857
Lóbulo temporal inferior	20	183
Áreas de Wernicke	22, 39 y 40	1443
Área ventral anterior del cíngulo	24	18
Área dorsoposterior del cíngulo	31	76
Área dorsoanterior del cíngulo	32	2
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	311
Polo temporal	38	118
Áreas de Broca	44 y 45	168
Córtex prefrontal dorsolateral	46	74
Circunvolución frontal inferior	47	29
Circunvolución frontal media		620
Circunvolución occipital media		1343
TOTAL		7320

Tabla 32. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación COM, post privación, 2back>0back).

### 11.3.2.5 Estimulación al grupo SHAM: contraste 1back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 1 back con respecto a la fase control (0 back) en el grupo con estimulación falsa (SHAM). El punto máximo de inferencia estadística pre privación del sueño se encuentra en las coordenadas 60, -38, 50, en donde se encuentra la AB 40 y el giro postcentral.

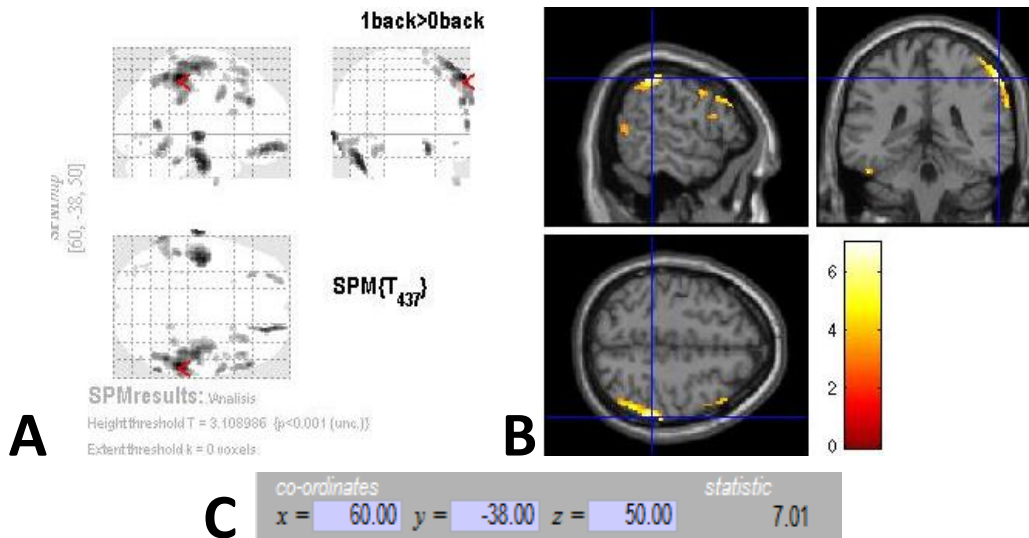


Fig. 78. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación SHAM, contraste 1back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

El punto máximo de inferencia estadística pre privación del sueño se encuentra en las coordenadas -12, 64, -12, en donde se encuentran la AB 10, AB 11, la circunvolución frontal superior y la circunvolución frontal medial.

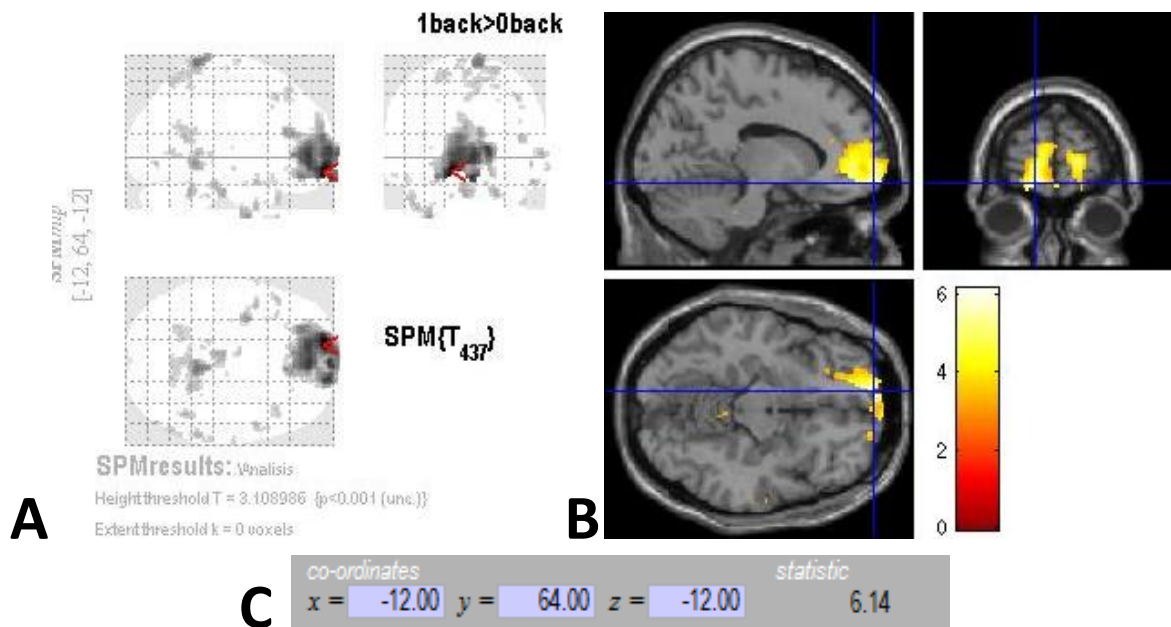


Fig. 79. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación SHAM, contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

En la siguiente tabla se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis primer nivel multisesión en el grupo de estimulación SHAM con el contraste 1back>0back para cada uno de los estados: pre y post privación del sueño.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza premotor	6, 7 y 8	165
Corteza prefrontal	9, 10 y 11	117
Corteza visual secundario	18	1
Lóbulo temporal inferior	20	70
Áreas de Wernicke	22, 39 y 40	20
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	32
Áreas de Broca	44 y 45	11
Corteza prefrontal dorsolateral	46	27
Circunvolución frontal inferior	47	4
Circunvolución frontal media		219
Circunvolución occipital media		6
TOTAL		672

Tabla 33. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación SHAM, pre privación, 1back>0back).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Corteza somatosensorial asociativa	5	28
Corteza premotora	6, 7 y 8	106
Corteza prefrontal	9, 10 y 11	845
Corteza visual secundaria	18	1
Corteza visual asociativa	19	1
Lóbulo temporal inferior	20	32
Áreas de Wernicke	22 y 39	17
Área ventral posterior del cíngulo	23	9
Área ventral anterior del cíngulo	24	27
Área dorsoposterior del cíngulo	31	6
Área dorsoanterior del cíngulo	32	261
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	5
Polo temporal	38	23
Circunvolución frontal media		138
Circunvolución occipital media		4
TOTAL		1503

Tabla 34. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación SHAM, post privación, 1back>0back).

### 11.3.2.6 Estimulación al grupo SHAM: contraste 2back>0back

Con este contraste evaluamos la fase 2 back con respecto a la fase control (0 back) en el grupo con estimulación falsa (SHAM). El punto máximo de inferencia estadística pre privación del sueño se encuentra en las coordenadas 64, -58, 6, en donde se localizan la AB 21, AB 37 y la circunvolución temporal media.

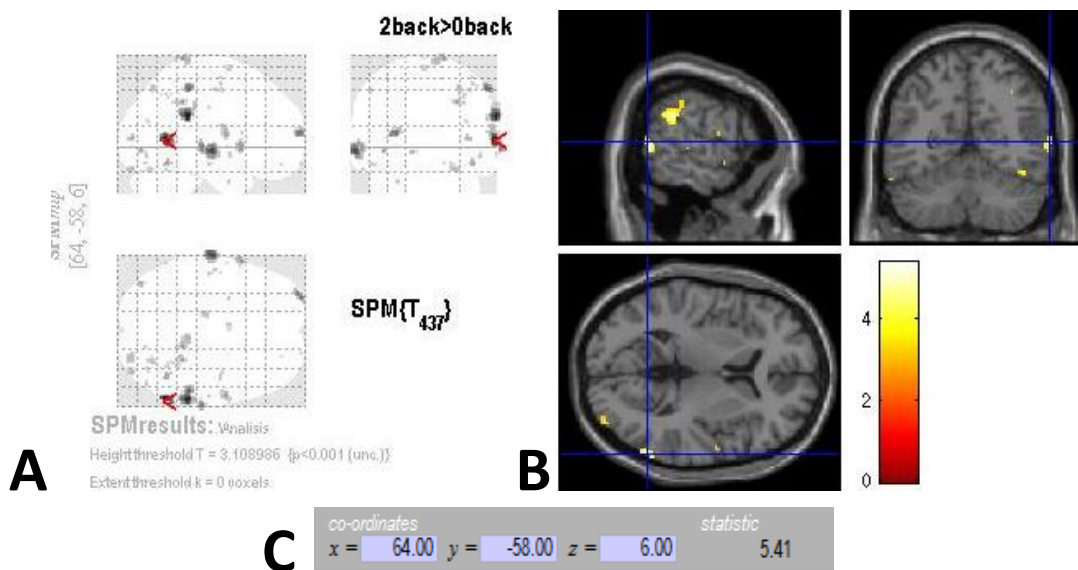


Fig. 80. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación SHAM, contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

El punto máximo de inferencia estadística pre privación del sueño se encuentra en las coordenadas -28, -54, 64, en donde se localiza el AB 7 y la circunvolución postcentral.

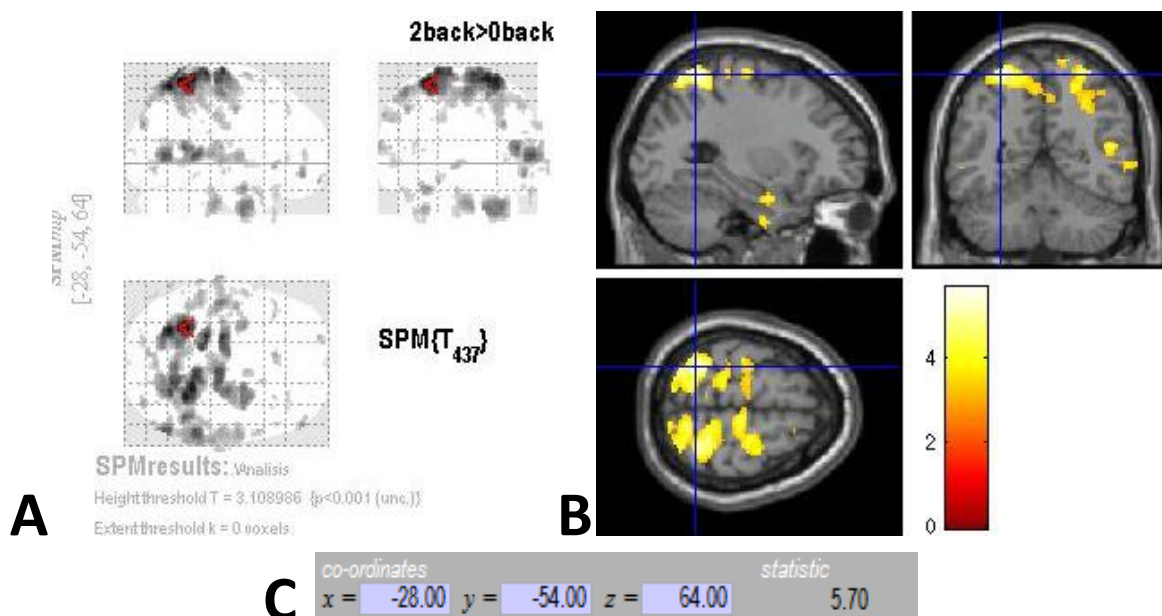


Fig. 81. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación SHAM, contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística.

En la siguiente tabla se muestran las áreas relacionadas con memoria de trabajo que sobreviven al umbral ( $p < 0.001$ ) y el número de voxels involucrados, resultado del análisis primer nivel multisesión en el grupo de estimulación SHAM con el contraste 2back>0back para cada uno de los estados: pre y post privación del sueño.

Área	Área de Brodmann	Voxels
Córtex somatosensorial asociativo	5	6
Córtex premotor	6 y 7	31
Córtex prefrontal	10	17
Córtex visual secundario	18	17
Córtex visual asociativo	19	3
Áreas de Wernicke	22, 39 y 40	127
Circunvolución frontal media		22
Circunvolución occipital media		16
<b>TOTAL</b>		<b>239</b>

Tabla 35. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación SHAM, pre privación, 2back>0back).

Área	Área de Brodmann	Voxels
Córtex somatosensorial asociativo	5	156
Córtex premotor	6, 7 y 8	1102
Córtex prefrontal	9, 10 y 11	27
Córtex visual secundario	18	1
Córtex visual asociativo	19	61
Lóbulo temporal inferior	20	63
Áreas de Wernicke	22, 39 y 40	451
Área ventral anterior del cíngulo	24	6
Área dorsoposterior del cíngulo	31	2
Circunvolución occipitotemporal temporal	37	48
Polo temporal	38	7
Córtex prefrontal dorsolateral	46	4
Circunvolución frontal inferior	47	16
Circunvolución frontal media		256
Circunvolución occipital media		41
TOTAL		2241

Tabla 36. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación SHAM, post privación, 2back>0back).

### 11.3.3 Discusiones

Se observa una disminución en la precisión post privación del sueño durante todas las fases de la tarea de memoria de trabajo, tal y como se obtuvo en los resultados de la prueba del paradigma. En el caso de los tiempos de respuesta, se encontró que post privación del sueño aumentan en las fases 0 y 1 back, pero no en la fase 2 back. Debido a que la fase 2 back es la última dentro del paradigma, se puede pensar que esto se debe a que algunos sujetos de estudio reportaron contestar esta parte sin prestar mucha atención debido al cansancio y a que la única meta que tenían en mente era terminar la tarea. Algunos sujetos incluso reportaron que por momentos se quedaron dormidos durante esta última fase.

A pesar de que se pudieron observar diferencias pre y post privación del sueño en la precisión, en el caso de los tiempos de respuesta estas no resultan estadísticamente significativas, lo cual puede deberse también al tamaño de la muestra (6 sujetos).

Como se mencionó en la sección de "Metodología", se aplicaron tres tipos de estimulación post privación del sueño: circunvolución frontal media, circunvolución occipital media y estimulación SHAM.

Las zonas de estimulación fueron elegidas en base a estudios realizados con el paradigma delayed-match-to-sample task. Teniendo en cuenta que la tarea n-back se enfoca más en procesos relacionados al control ejecutivo en vez de procesos de manipulación (delayed-match-to-sample task), se buscó comparar los efectos de la TMS en los procesos que involucran al control ejecutivo.

Como se muestra en los resultados anteriores con el paradigma delayed-match-to-sample task [102], aplicando estimulación magnética transcraneal en la circunvolución occipital media se encontraron tanto la mayor precisión como los tiempos de respuesta más cortos, en comparación con los otros sitios de estimulación. Esta diferencia resulta más evidente en los tiempos de respuesta obtenidos en la fase 2 back en el grupo con estimulación COM, aunque no podemos asegurar que se trate de un efecto real de la TMS en esta área debido a que en general (considerando los tres grupos de estimulación), los tiempos de respuesta reportados en esta fase fueron menores post que pre PS, por las razones que se explicaron anteriormente.

Si observamos estos resultados por grupo de estimulación coinciden con los estudios realizados previamente por Luber [102] en donde solamente se encontró mejoría en el rendimiento de sujetos con estimulación aplicada a la circunvolución occipital media.

Los sujetos de estudio no fueron capaces de identificar qué tipo de estimulación se les aplicó y no presentaron dolor o algún efecto adverso.

De acuerdo a las escalas visuales análogas aplicadas encontró un aumento post TMS en las categorías de felicidad en ambos sitios de estimulación verdadera (circunvolución frontal media y circunvolución occipital media), pero no en la estimulación SHAM. La estimulación verdadera parece provocar una disminución de la percepción del nerviosismo, tristeza, cansancio y somnolencia; con efectos adversos en sujetos estimulados con SHAM. En la categoría enojo se encontró una disminución en todos los sitios de estimulación y el mayor decremento se dio en COM. En la categoría incomodidad observamos disminución solamente en CFM y el mayor incremento se observa en SHAM.

Las escalas visuales análogas nos indican que la estimulación verdadera tiene un efecto positivo sobre los síntomas referentes a privación del sueño, al menos al nivel de percepción.

La estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia provoca un efecto facilitador sobre las neuronas, produciendo un aumento de las respuestas de los potenciales de acción referentes a las regiones corticales estimuladas [46]. Al estimular regiones relacionadas con la memoria de trabajo entonces se esperaría que las alteraciones provocadas en estas redes se vieran traducidas como una mejora en el rendimiento [47].

En los sujetos estimulados en la circunvolución frontal media se encontró un aumento post PS en la activación según los mapas estadísticos obtenidos, para ambos contrastes (1back>0back y 2back>0back), especialmente en áreas relacionadas a los lóbulos frontales. Para el caso de la estimulación en la circunvolución occipital media, se encontró un decremento post privación del sueño en el contraste 1back>0back, pero se encontró aumento en la actividad de las áreas relacionadas al contraste 2back>0back. En el caso del grupo de estimulación falsa, se encontró aumento de la activación en el contraste 1back>0back y también en el contraste 2back>0back.

En general todos los tipos de estimulación muestran aumento en la activación post privación del sueño, a excepción del contraste 1back>0back estimulación COM, pero esto puede ser atribuible a

que durante los estudios el resonador magnético utilizado presentó desperfectos en la adquisición de imágenes debido al funcionamiento de la antena (imágenes ruidosas).

Debido a que la tarea n-back involucra redes relacionadas especialmente a los lóbulos frontales, se podría pensar que una mayor activación en esta región paliaría los efectos adversos de la privación del sueño en los procesos relacionados a memoria de trabajo, pero la estimulación en la circunvolución frontal media no fue la que mostró el mejor rendimiento.

Como se observa en los resultados conductuales, se encontraron los mejores resultados post PS en los sujetos del grupo estimulación COM, a pesar de que en las imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional no se encontró una mayor activación post PS en el contraste 1back>0back.

Es importante recordar que existen áreas de asociación que conectan e integran información de las áreas sensoriales primarias y áreas motoras a través de conexiones intrahemisféricas. Estas áreas de asociación dan sitio al procesamiento cognitivo. Una de estas áreas de asociación es la parieto-temporal-occipital (PTO), la cual integra información neuronal contribuida por experiencias visuales, auditivas y somatosensoriales.

Algunas de las funciones del área de asociación PTO son:

- El área de asociación PTO izquierda se especializa en lenguaje: el sonido de las palabras, palabras escritas y el sistema Braille.
- Atención: nos permite enfocarnos en objetos específicos y rechazar otros. La capacidad de atender a más de un sujeto está limitada de 3 a 5 objetos. Ayuda a enfocar la atención a la localización espacial de objetos en el espacio y a un objeto en particular.
- Memoria: el lado izquierdo del área de asociación PTO está involucrado en memoria verbal [124].

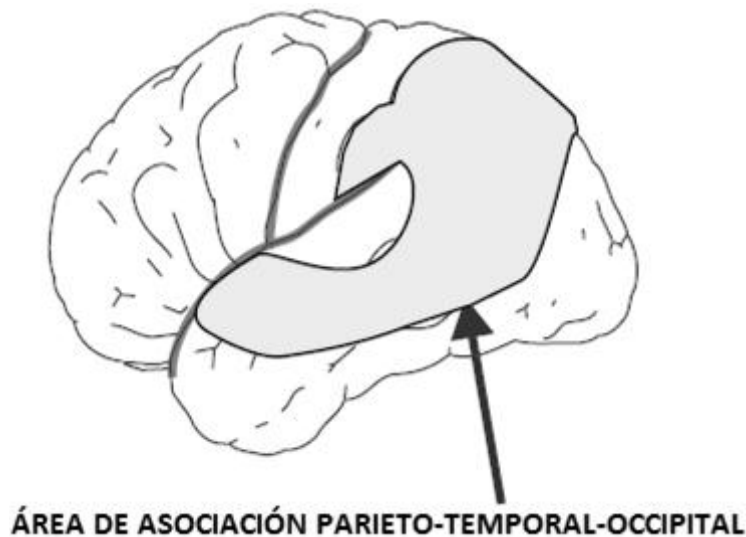


Fig. 82. Localización del área de asociación parieto-temporal occipital [124].

Como se puede observar en la imagen anterior, la circunvolución occipital media se encuentra dentro del área de asociación PTO. Esta área en cuanto a memoria de trabajo está principalmente vinculada con la atención, por lo cual se puede pensar que la estimulación de alta frecuencia facilita el funcionamiento neuronal aumentando así las regiones de activación en esta área. lo que conlleva a una mejora en los procesos relacionados a atención en objetos específicos y en los procesos de memoria verbal.

Esta área de asociación PTO a su vez tiene conexión con regiones de los lóbulos frontales involucradas también con procesamiento de memoria de trabajo. Debido a las redes neuronales asociadas con el área PTO y a todos los procesos que involucra, resulta hasta cierto punto lógico encontrar una mejora en el rendimiento cognitivo con la estimulación magnética transcraneal.

La estimulación en la circunvolución occipital media, de acuerdo a los resultados conductuales, parece producir una mejora en los procesos de atención, memoria y ejecución; lo cual se ve reflejado en un mayor número de aciertos y tiempos de respuesta más cortos dentro de una tarea n-back.

Sin embargo, con la información recabada de los resultados, no podemos asegurar que los datos sean concluyentes ya que el tamaño de la muestra es pequeño y debido a los problemas de adquisición que se presentaron. A pesar de esto, a nivel de percepción y rendimiento conductual, los sujetos a los que se les aplicó estimulación verdadera parecen mostrar mejoría post privación del sueño a comparación del grupo estimulación SHAM. Esta mejoría resulta más evidente en el grupo estimulado en circunvolución occipital media.

Los resultados preliminares de estos estudios piloto en la circunvolución frontal media sugieren un efecto de la estimulación de alta frecuencia, en comparación con los sujetos con estimulación SHAM. A pesar de que los resultados no son estadísticamente significativos, se puede observar una tendencia que indica que con estimulación en la circunvolución frontal media disminuyen los tiempos de respuesta y aumenta la precisión, en relación a sujetos con una estimulación falsa; como se propuso al inicio del proyecto. Sin embargo se encontró otra zona de estimulación (circunvolución occipital media) que sugiere una mayor mejora en el rendimiento que la estimulación en la circunvolución occipital media. Es importante tener en cuenta que debido a problemas técnicos no fue posible utilizar neuronavegación para localizar los puntos de estimulación, por lo cual se tuvo que recurrir a referencias anatómicas. Es posible que debido al uso de referencias anatómicas generales, en vez de estimular la circunvolución occipital media se haya estimulado una parte del área de asociación parieto-temporal-occipital, área que como se mencionó anteriormente está muy relacionada con distintos procesos de memoria; lo cual se reflejó en una mejora del rendimiento en el grupo con este tipo de estimulación.

Por último es importante hacer mención de que la aplicación de estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia se llevó a cabo de manera segura para los sujetos de estudio y no se encontraron efectos secundarios graves durante o después de la sesión de estimulación.



## 12. Conclusión

Los niveles de alerta y de atención son los dos aspectos más ampliamente estudiados en relación a la memoria de trabajo y, para ello, se han implementado distintos paradigmas o tareas. Una de los paradigmas más utilizados es el delayed-match-to-sample task, el cual se trata de un diseño de eventos relacionados [75, 105]. Sin embargo, no nos fue posible implementar este paradigma debido a la corta duración de los estímulos.

Debido a esto fue necesario cambiar el paradigma por un diseño a bloques, para lo cual se escogió la tarea n-back, ya que evalúa aspectos similares de memoria de trabajo que la tarea delayed-match-to-sample: precisión y tiempos de respuesta. Sin embargo es importante dejar en claro que mientras la delayed-match-to-sample task se enfoca en evaluar aspectos relacionados a la manipulación de información, la tarea n-back está más enfocada a los procesos de mantenimiento de información y control ejecutivo.

Como se mencionó en los resultados, con el paradigma n-back se pudo observar una disminución en la precisión en todos los sujetos privados del sueño y también se encontraron tiempos de respuesta más largos. Es decir, los sujetos privados de sueño fueron más lentos al responder mediante el uso de la botonera y tuvieron más errores a lo largo de las distintas fases, en comparación a cuando no se encontraban privados del sueño. Estos resultados fueron estadísticamente significativos para todas las fases de la tarea. Se infiere que estos resultados se deben al efecto negativo de la privación del sueño en los distintos procesos involucrados en la memoria de trabajo, especialmente en las áreas frontales, y también parecen verse afectados los procesos motores que implican responder mediante la botonera.

De acuerdo a los datos conductuales, se pudo encontrar un patrón que indica que la precisión también está influenciada por la carga y no solamente por el estado (pre o post). Esto fue posible identificar debido a que con la carga 2 back se encontró el mayor número de errores, tanto en pre como post privación del sueño.

Los niveles de alerta y el rendimiento cognitivo disminuyeron post privación del sueño con la "desactivación" especialmente del lóbulo frontal y otras regiones (sistema límbico, cíneo, precúneo y tálamo), como se muestra en los resultados. Esta disminución de actividad en el lóbulo frontal afecta la comparación y recuperación de objetos codificados con anterioridad dentro de la memoria de trabajo, lo que conlleva a un bajo rendimiento.

El funcionamiento encontrado post privación del sueño en el sistema límbico nos indica que los procesos que involucran detección de errores se ven seriamente afectados. La disminución de la actividad en regiones frontales, parietales, corteza del cíngulo y tálamo en conjunto, indica que se ven afectados algunos procesos generales de atención, en especial la atención visual.

El comportamiento encontrado en el precúneo y tálamo indica que la actividad cortical se reduce con la privación del sueño y no es posible mantener los niveles de atención basales. Finalmente el comportamiento observado en la ínsula nos indica necesidad de dormir y disgusto debido a la

privación del sueño. La disminuida actividad en el cíngulo post privación del sueño indica que el control ejecutivo se ve afectado, lo que conlleva a una disminución en el rendimiento.

Es importante recalcar también que no se encontró activación en las AB 44-45 lo que nos dice que el proceso más afectado por la privación del sueño es el control ejecutivo en general, y no la carga dentro de la memoria de trabajo, lo que genera procesos más lentos y afecta en los tiempos de respuesta.

En el contraste 2back>0back con la prueba t pareada se pudieron observar activaciones mayores en el estado post PS (circunvolución frontal media y la circunvolución frontal superior), lo que indica que en la fase 2 back estas áreas hicieron un mayor esfuerzo para tratar de compensar los efectos de la privación del sueño en los procesos de monitoreo y evocación de información, aunque sin conseguirlo, de acuerdo a los resultados conductuales.

Los resultados obtenidos coinciden con la teoría de que, tras la privación del sueño, las regiones más afectadas se encuentran en los lóbulos frontales y debido a las redes neuronales existentes en esta área los niveles de alerta y atención disminuyen. Sin embargo, existen otras áreas que también son importantes para mantener los procesos de atención y ejecutivos en la memoria de trabajo: sistema límbico, cíneo, tálamo, área de Broca y el cíngulo.

La privación del sueño parece producir también cambios de humor, incomodidad y ansiedad, como ha sido reportado anteriormente, de acuerdo a lo reportado por los sujetos de estudio.

Al comparar los resultados obtenidos en esta investigación con los obtenidos mediante el uso de otros paradigmas, podemos observar que las áreas de activación obtenidas en general son similares y el comportamiento de los lóbulos frontales sigue siendo similar. Es probable que estas diferencias se deban a los procesos en los que se enfoca cada una: delayed-match-to-sample task (eventos relacionados, tiempos de adquisición cortos, estudia fases precisas de una tarea) se enfoca en la manipulación y n-back (diseño a bloques, tiempos de adquisición largos, mezcla fases de presentación del estímulo, mantenimiento y prueba) se enfoca en control ejecutivo y mantenimiento de información.

En base a esto concluimos que el bajo rendimiento en sujetos privados del sueño se debe principalmente a problemas en la red ejecutiva de atención, lo cual resulta más evidente en la fase 2 back.

La estimulación magnética transcraneal es una herramienta útil para el estudio de procesos neurofisiológicos de forma no invasiva y que, en combinación con la resonancia magnética funcional pueden brindar información fisiológica importante sobre distintas redes neuronales [40].

Por ello, se realizaron también estudios piloto de estimulación magnética transcraneal en sujetos privados del sueño, esto con el fin de evaluar sus efectos en las respuestas conductuales de una tarea de memoria de trabajo. Se aplicó estimulación de alta frecuencia (5 Hz) en la corteza frontal media, en la corteza occipital media y estimulación falsa.

En los sujetos estimulados en la corteza occipital media se encontró el menor número de respuestas incorrectas y los tiempos de respuesta más cortos. La menor precisión y los tiempos de respuesta más largos se encontraron en los sujetos con estimulación falsa.

La circunvolución occipital media se encuentra dentro del área de asociación parieto-temporal-occipital y está asociada a su vez con regiones de los lóbulos frontales; en conjunto esta red está involucrada con procesos de atención y procesamiento verbal en la memoria de trabajo. Debido a esta relación se encuentra una mejora en procesos de atención y de memoria verbal, lo que se ve reflejado tanto en mejores tiempos de respuesta como en una mayor precisión, con la estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia.

Los resultados obtenidos son consistentes con los reportados por los experimentos realizados por Luber, a pesar de tratarse de una tarea distinta [102].

Debido al reducido tamaño de la muestra por grupo, no podemos decir que nuestros resultados sean concluyentes. Sin embargo, los resultados indican que existen diferencias entre los distintos sitios de estimulación, por lo cual resulta de interés seguir estudiando estas áreas con más sujetos.

Con base en los resultados obtenidos podemos concluir que el paradigma n-back es una tarea apropiada para evaluar los cambios en la memoria de trabajo producidos por los efectos de la privación del sueño y que la estimulación magnética transcraneal, especialmente aplicada en la corteza occipital media, parece tener la facultad de disminuir los efectos negativos a nivel cognitivo provocados por la privación del sueño.

### **13. Recomendaciones de trabajo a futuro**

Es importante seguir investigando acerca de las redes neuronales involucradas en la privación del sueño y sus efectos sobre el rendimiento cognitivo.

En base a los resultados obtenidos en los estudios piloto de estimulación magnética transcraneal, resulta conveniente reclutar a un mayor número de sujetos de estudio para cada uno de los grupos de estimulación.

Como se pudo observar en los resultados, algunas de las áreas más implicadas y afectadas en relación a memoria de trabajo con la tarea n-back son las relacionadas con el control ejecutivo, la manipulación y la carga. Por ello se propone para futuros trabajos al respecto, evaluar los efectos de la estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia en la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza prefrontal ventrolateral.

También resulta interesante estudiar los efectos de la motivación en la privación del sueño, ya que como se pudo observar con nuestros voluntarios, el rendimiento en general fue bajo debido a que no existía una motivación verdadera para que se esforzaran. Se cree que una buena motivación compensa el decremento del rendimiento, pero no existen muchos estudios al respecto. Resulta generalmente difícil estimar el efecto compensatorio de la motivación en el rendimiento durante la privación del sueño, debido a que inicialmente los voluntarios presentan alta motivación.

El concepto de motivación está relacionado al "esfuerzo atencional", el cuál es considerado un incentivo cognitivo. El esfuerzo atencional es una función fuerzas motivacionales explícitas e implícitas y puede incrementarse cuando los sujetos están motivados o cuando detectan decremento en rendimiento [112].

El esfuerzo atencional refleja aspectos motivacionales en el rendimiento, la motivación en un aspecto general puede ser considerada como un proceso a largo plazo tal como conseguir una meta propuesta y completar el experimento.

Se ha observado que al proporcionarle a los sujetos retroalimentación de su rendimiento o recompensarlos por su esfuerzo ayuda a mantener el rendimiento en condiciones con y sin privación de sueño [113].

En algunos estudios en los que los sujetos reciben una recompensa económica por concluir con éxito los experimentos, se ha observado que no existe deterioro en el rendimiento cognitivo; sin embargo estos estudios presentan errores en el diseño y sus resultados carecen de certidumbre [114].

Debido al efecto positivo que parece tener la motivación en el rendimiento, es recomendable evaluar los efectos de una compensación económica en un estudio de privación de sueño.

De igual forma es de interés evaluar la privación del sueño mediante otras variables fisiológicas como por ejemplo la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

## 14. Lista de figuras y tablas

Fig. 1. Representación geométrica del momento magnético del protón a un campo magnético $B_0$ [18]. 1) Ecuación del momento magnético. ....	10
Fig. 2. Estados mecánicos cuánticos: orientación paralela y antiparalela [18].....	11
Fig. 3. Vector de magnetización resultante ( $M_0$ ) debido a un campo magnético oscilante $B_1$ [19].	11
Fig. 4. Curvas de relajación: A) longitudinal y B) transversal [19]. ....	12
Fig. 5. Diagrama esquemático de los cambios ocurridos durante la actividad neuronal [26]. ....	13
Fig. 6. Función de la respuesta hemodinámica a un pulso hipotético [31]. ....	14
Fig. 7. Representación de un paradigma de A) diseño a bloques y B) eventos relacionados [26]. ..	15
Fig. 8. Función delta [35]. ....	16
Fig. 9. Función hipotética de la activación neural en tiempo discreto [35]. ....	17
Fig. 10. Proceso de la estimulación magnética transcraneal [42]. ....	19
Fig. 11. Potenciales interacciones corticales y efectos de la TMS.....	22
Fig. 12. Funcionamiento del umbral motor. ....	23
Fig. 13. Esquema de la organización de la memoria de trabajo [79]. ....	27
Fig. 14. Diagrama general de la tarea de igualación de la muestra demorada [105]. ....	28
Fig. 15. A) Áreas que disminuyen su activación post privación del sueño. B) Áreas que aumentan su activación post privación del sueño [106]. ....	29
Fig. 16. Puntos de estimulación magnética transcraneal utilizados por Luber [108]. ....	30
Fig. 17. Promedio de los tiempos de reacción post privación del sueño con TMS falsa y TMS activa en: circunvolución occipital media superior (UMO), línea media de la corteza parietal (PC) y circunvolución occipital media inferior (LMO). * $p < 0.005$ [108]. ....	31
Fig. 18. Esquema general del experimento. ....	36
Fig. 19. Partes del proyecto general. ....	40
Fig. 20. Esquema general del experimento. ....	40
Fig. 21. Diagrama del paradigma delayed-match-to-sample task utilizado. ....	41
Fig. 22. Diagrama del paradigma n-back usando 3 fases. ....	43
Fig. 23. Zonas de estimulación: A) circunvolución frontal media (AB 8) y B) circunvolución occipital media (AB 19). ....	45
Fig. 24. Secuencia rTMS por minuto a 5 Hz. ....	45
Fig. 25. Matriz de diseño del paradigma delayed-match-to-sample task para una sesión. ....	48
Fig. 26. Contraste en la fase de fijación. ....	48
Fig. 27. Contraste en la fase del estímulo. ....	48
Fig. 28. Contraste en la fase de retención. ....	49
Fig. 29. Contraste en la fase de prueba. ....	49
Fig. 30. Contraste fijación vs retención. ....	49
Fig. 31. Contraste fijación vs prueba. ....	49
Fig. 32. Matriz de diseño del paradigma n-back para un sujeto en una sesión. ....	50
Fig. 33. Contrastes utilizados para el paradigma n-back primer nivel por sesión. ....	51
Fig. 34. Matriz de diseño del paradigma n-back multisesión: A) pre y B) post privación del sueño. 51	
Fig. 35. Contrastes utilizados para el paradigma n-back multisesión. ....	52

Fig. 36. Gráfica de las respuestas correctas en ambos estados (pre y post). (*p<0.05, **p<0.01)...	53
Fig. 37. Gráfica de los tiempos de respuesta en ambos estados (pre y post).....	54
Fig. 38. Gráfica de las respuestas ajustadas para el contraste "inicio".....	55
Fig. 39. Gráfica de las respuestas ajustadas para el contraste "estímulo". .....	56
Fig. 40. Gráfica de las respuestas ajustadas para el contraste "retención".....	56
Fig. 41. Gráfica de las respuestas ajustadas para el contraste "prueba".....	56
Fig. 42. Gráfica de las respuestas correctas agrupadas por carga en ambos estados (pre y post). (**p<0.01, ***p<0.001).....	58
Fig. 43. Gráfica de los tiempos de respuesta agrupados por carga en ambos estados (pre y post). (**p<0.01, ***p<0.001).....	59
Fig. 44. Representación de las coordenadas (MNI152) e inferencia estadística para un contraste.	60
Fig. 45. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis primer nivel.....	61
Fig. 46. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis primer nivel.....	61
Fig. 47. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis primer nivel.....	63
Fig. 48. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis primer nivel.....	63
Fig. 49. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis segundo nivel.....	65
Fig. 50. A) Cortes axiales y B) Superficie 3D de las regiones de alta inferencia estadística (mostradas en color rojo), del contraste 1back>0back pre privación del sueño. Análisis segundo nivel.....	65
Fig. 51. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis segundo nivel.....	66
Fig. 52. A) Cortes axiales y B) Superficie 3D de las regiones de alta inferencia estadística (mostradas en color rojo), del contraste 1back>0back post privación del sueño. Análisis segundo nivel.....	67
Fig. 53. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis segundo nivel.....	68
Fig. 54. A) Cortes axiales y B) Superficie 3D de las regiones de alta inferencia estadística (mostradas en color rojo), del contraste 2back>0back pre privación del sueño. Análisis segundo nivel.....	68
Fig. 55. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. Análisis segundo nivel.....	69

Fig. 56. A) Cortes axiales y B) Superficie 3D de las regiones de alta inferencia estadística (mostradas en color rojo), del contraste 2back>0back post privación del sueño. Análisis segundo nivel. ....	70
Fig. 57. Matriz de diseño para las pruebas t pareadas de segundo nivel con el paradigma n-back. ....	70
Fig. 58. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el contraste 1back>0back utilizando una prueba t pareada.....	71
Fig. 59. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones negativas de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back utilizando una prueba t pareada. ....	72
Fig. 60. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones positivas de alta inferencia estadística para el contraste 2back>0back utilizando una prueba t pareada. ....	72
Fig. 61. Correlación entre el cambio en la señal BOLD y los datos conductuales en la CPF dorsolateral izquierda (1back>0back). A) Respuestas correctas y B) tiempos de respuesta.....	79
Fig. 62. Correlación entre el cambio en la señal BOLD y los datos conductuales en la CPF ventrolateral izquierda (1back>0back). A) Respuestas correctas y B) tiempos de respuesta. ....	80
Fig. 63. Gráfica de las respuestas correctas agrupadas por carga en ambos estados (pre y post) para los estudios piloto de estimulación magnética transcraneal. (*p<0.05). ....	82
Fig. 64. Gráfica de los tiempos de respuesta agrupados por carga en ambos estados (pre y post) los estudios piloto de estimulación magnética transcraneal. (**p<0.01).....	83
Fig. 65. Gráfica de las respuestas correctas (post privación) agrupadas por carga en cada uno de los sitios de estimulación (CFM, COM y SHAM) para los estudios piloto de estimulación magnética transcraneal.....	85
Fig. 66. Gráfica de los tiempos de respuesta (post privación) agrupados por carga en cada uno de los sitios de estimulación (CFM, COM y SHAM) para los estudios piloto de estimulación magnética transcraneal.....	85
Fig. 67. EVA en las categorías A) felicidad, B) enojo y C) nerviosismo agrupadas por sitio de estimulación.....	86
Fig. 68. EVA en las categorías A) tristeza, B) cansancio y C) incomodidad agrupadas por sitio de estimulación.....	87
Fig. 69. EVA en las categorías A) somnolencia y B) enamoramiento agrupadas por sitio de estimulación.....	88
Fig. 70. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación CFM, contraste 1back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	89
Fig. 71. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación CFM, contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	90
Fig. 72. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación CFM, contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	91
Fig. 73. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación CFM, contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	92

Fig. 74. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación COM, contraste 1back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	93
Fig. 75. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación COM, contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	94
Fig. 76. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación COM, contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	95
Fig. 77. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación COM, contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	96
Fig. 78. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación SHAM, contraste 1back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	97
Fig. 79. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación SHAM, contraste 1back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	98
Fig. 80. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación SHAM, contraste 2back>0back en el estado pre privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	99
Fig. 81. A) Vista de cristal y B) secciones sagital, coronal y axial de las regiones de alta inferencia estadística para el grupo estimulación SHAM, contraste 2back>0back en el estado post privación del sueño. C) Coordenadas e intensidad del voxel con mayor inferencia estadística. ....	100
Fig. 82. Localización del área de asociación parieto-temporal occipital [124]. ....	103

Tabla 1. Etapas de la estructura metodológica propuesta para el alcance de objetivos.....	35
Tabla 2. Pasos de intervención para los grupos sin estimulación y con estimulación . ....	36
Tabla 3. Datos generales de los 6 sujetos de estudio para el paradigma delayed-match-to-sample task. ....	53
Tabla 4. Prueba t pareada (pre-post privación) por tamaño de matriz. ....	54
Tabla 5. Datos generales de los 12 sujetos de estudio para el paradigma n-back. ....	58
Tabla 6. Prueba t pareada (pre-post privación) por carga. ....	59
Tabla 7. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (pre privación, 1back>0back). Análisis primer nivel. Total de voxels= 4676.....	62
Tabla 8. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (post privación, 1back>0back). Análisis primer nivel. Total de voxels= 2129. ....	62
Tabla 9. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (pre privación, 2back>0back). Análisis primer nivel.....	64
Tabla 10. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (post privación, 2back>0back). Análisis primer nivel. ....	64



Tabla 11. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (pre privación, 1back>0back). Análisis segundo nivel. ....	66
Tabla 12. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (post privación, 1back>0back). Análisis segundo nivel. ....	67
Tabla 13. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (pre privación, 2back>0back). Análisis segundo nivel. ....	69
Tabla 14. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (post privación, 2back>0back). Análisis segundo nivel. ....	70
Tabla 15. Resultados de la prueba t pareada en el contraste 1back>0back, mostrando las coordenadas MNI152 de los picos de activación de las regiones sensibles a privación del sueño. .	71
Tabla 16. Resultados de la prueba t pareada en el contraste 2back>0back, mostrando las coordenadas MNI152 de los picos de activación negativa de las regiones sensibles a la privación del sueño. ....	72
Tabla 17. Resultados de la prueba t pareada en el contraste 2back>0back, mostrando las coordenadas MNI152 de los picos de activación positiva de las regiones sensibles a la privación del sueño. ....	73
Tabla 18. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y sus cambios pre-post privación del sueño en el contraste 1back>0back. Segundo nivel, prueba t, p<0.001. ....	74
Tabla 19. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y sus cambios pre-post privación del sueño en el contraste 2back>0back. Segundo nivel, prueba t, p<0.001. ....	76
Tabla 20. Tabla de comparación de los resultados obtenidos mediante dos paradigmas distintos.	81
Tabla 21. Datos generales de los 6 sujetos de estudio para estimulación magnética transcraneal.	82
Tabla 22. Prueba t pareada (pre-post privación) por carga . ....	83
Tabla 23. Porcentaje de respuestas correctas e incorrectas post privación del sueño en cada uno de los sitios de estimulación. ....	84
Tabla 24. Tiempos de respuesta post privación del sueño en cada sitio de estimulación. ....	84
Tabla 25. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación CFM, pre privación, 1back>0back).....	90
Tabla 26. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación CFM, post privación, 1back>0back). ....	91
Tabla 27. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación CFM, pre privación, 2back>0back).....	92
Tabla 28. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación CFM, post privación, 2back>0back). ....	93
Tabla 29. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación COM, pre privación, 1back>0back).....	94
Tabla 30. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación COM, post privación, 1back>0back). ....	95
Tabla 31. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación COM, pre privación, 2back>0back).....	96
Tabla 32. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación COM, post privación, 2back>0back). ....	97

Tabla 33. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación SHAM, pre privación, 1back>0back).....	98
Tabla 34. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación SHAM, post privación, 1back>0back).....	99
Tabla 35. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación SHAM, pre privación, 2back>0back).....	100
Tabla 36. Áreas relacionadas con memoria de trabajo y número de voxels estadísticamente significativos (estimulación SHAM, post privación, 2back>0back).....	101

## 15. Bibliografía

1. National Sleep Foundation. "How much sleep do adults need?". 2014. Accessed March 2014. URL: <http://www.sleepfoundation.org>.
2. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. 2002. *Arch Gen Psychiatry*, 59:131–6.
3. American Academy of Sleep Medicine. "Sleep deprivation". 2008. Accessed March 2014. URL: <http://www.aasmnet.org/resources/factsheets/sleepdeprivation.pdf>.
4. Durmer JS, Dinges DF. "Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation". *Semin Neurol* 2005; 25(1): 117–129.
5. Maquet P. "The role of sleep in learning and memory". *Science* 2001; 294:1048–52.
6. American Academy of Sleep Medicine. "Sleep deprivation". 2008. Accessed March 2014. URL: <http://www.aasmnet.org/resources/factsheets/sleepdeprivation.pdf>.
7. Parasuraman R, Rizzo M. *Neuroergonomics: the brain at work*. Oxford University Press, 2007, pp. 210.
8. Habeck C.G., et al. A new approach to spatial covariance modeling of functional brain imaging data: ordinal trend analysis, *Neural Comput.*, 2003.
9. Harrison Y., et al. The impact of sleep deprivation on decision making: a review, *J. Exp. Psychol., Appl.* 6, 2000, 236–249.
10. Fulda S., Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 2001.
11. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, et al. "Insufficient sleep: a population-based study in adults". *Sleep* 2001; 24:392–400.
12. Durmer JS, Dinges DF. "Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation". *Semin Neurol* 2005; 25(1): 117–129.
13. Jin J. "Electromagnetic analysis and design in magnetic resonance imaging". CRC Press 1999; pp. 1-3.
14. De Graaf R. "In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques". Wiley, second edition 2007; Chap. 2.
15. Bloembergen N., Purcell E., Pound R. "Nuclear magnetic relaxation". Nature Publishing Group 1947; No. 4066 475-476.
16. Brown M., Semelka R. "MRI basic principles and applications". Wiley-Liss, third edition 2003; Chap. 1.
17. IRM para tecnólogos. Módulo 1: principios básicos de IRM. Bayern HealthCare.
18. McRobbie D., Moore E., Graves M., Prince M. "MRI from picture to proton". Cambridge University Press, second edition 2006; Chap. 8: 137-166.
19. Bink E. "Basic MRI: physics". 2010. Accessed May 2014, URL: <http://www.mri-physics.net/textuk.html>.
20. Logothetis N., Pauls J., Augath M., et al. "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal". *Nature* 412 2001; 150-157.
21. Atwell D., Laughlin S. "An energy budget for signaling in the grey matter of the brain". *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1133-45.
22. Attwell D., Iadecola C. "The neural basis of functional brain imaging signals". *Trends Neurosci* 2002; 25:621–5.
23. Cohen M. "Echo-planar imaging (EPI) and functional MRI". *Mag Res Med* 1998.
24. Ogawa S., Lee T., Kay A., Tank D. "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; vol. 87, pp. 9868-9872.
25. Logothetis N., Pauls J., Augath M., et al. "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal". *Nature* 2001; 412:150–7.
26. Matthews P., Jezzard P. "Functional magnetic resonance imaging". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:6–12.
27. Pauling L., Coryell C. "The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbon monoxyhemoglobin". *Proc Natl Acad Sci USA* 1936; 22:210–16.

28. Turner R., Le Bihan D., Moonen C., et al. "Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes". *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868-72.
29. Ogawa S., Menon R., Tank D., et al. "Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model". *Biophys J* 1993; 64: 803-12.
30. Kennan R, Zhong J., Gore J. "Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues". *Magn Reson Med* 1994; 31: 9-21.
31. Amaro E., Barker G. "Study design in fMRI: basic principles". *Brain and Cognition* 60 2006; 220-232.
32. Friston K., Zarahn E., Josephs O., et al. "Stochastic designs in event-related fMRI". *Neuroimage* 1999; 10: 607-19.
33. Buckner R. "Event-related fMRI and the hemodynamic response". *Hum Brain Mapp* 1998; 6: 373-7.
34. Friston K., Holmes A. et al. "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach". *Human Brain Mapping* 1995;2:189-210.
35. Ashby F. "Statistical Analysis of fMRI Data". The MIT Press 2011; pp. 19-33.
36. Merton, P., Morton, H. "Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject". *Nature* 1980; 285-227.
37. Barker A. , Jalinous R., Freeston, I. "Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex". *Lancet* 2 1985; 1106-1107.
38. Wassermann E. "Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 108 1998; 1-16.
39. Fitzgerald P., Fountain S., Daskalakis J. "A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition". *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2584-96.
40. Sack A., Linden D. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. Elsevier Brain Reviews, 2003.
41. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*, 2003.
42. Estimulación magnética transcraneal. Neurofisiología clínica Isabel Goirigolzarri. Disponible en: <http://www.clinicaneurofisiologia.com/prueba-cerebral-y-nervio.php>
43. Mark H. "Transcranial magnetic stimulation and the human brain". *Nature* 2000; Vol. 46: 147-150.
44. Amassian V., Cracco R., Maccabee P. "Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: A comparison with electrical stimulation," *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1989. Vol. 74, p. 401-416, 1989.
45. DiLorenzo D., Bronzino J. "Neuroengineering". CRC Press 2008; 22: 1-13.
46. Ramos-Estebanez C., Merabet L., Machii K., et al. "Visual phosphene perception modulated by subthreshold crossmodal sensory stimulation". *Journal of Neuroscience* 2007; 27: 4178-4181.
47. Luber B., Stanford A., Bulow P., et al. "Remediation of sleep-deprivation-induced working memory impairment with fMRI-guided TMS". *Cerebral Cortex* 2008; 18: 2077-2085.
48. Thickbroom G. "Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models". *Experimental Brain Research* 2007; 180: 583-593.
49. Rotem A., Moses E. "Magnetic stimulation of one-dimensional neuronal cultures". *Biophysical Journal* 2008; 94: 5065-5078.
50. Tranchina D., Nicholson C. "A model for the polarization of neurons by extrinsically applied electric fields". *Biophysical Journal* 1986; 50: 1139-1156.
51. Wagner T., Rushmore J., Eden U., Valero-Cabre A. "Biophysical foundations underlying TMS: Setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences".
52. Valero-Cabre A., Rushmore R., Lomber S., et al. "Impact of rTMS of the parietal cortex on metabolic brain activity: a 14c-2dg tracing study in the cat". *Experimental Brain Research* 2005; 163: 1-12.
53. Hallett M. "Transcranial magnetic stimulation and the human brain". *Nature* 2000; 406(6792):147-150.
54. Bi G., Poo M. "Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type". *J Neurosci* 1998; 18(24):10464-10472.

55. Houdayer E., Degardin A., Cassim F., et al. "The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway". *Exp Brain Res* 2008.
56. Pascual A., Valls J., Brasil J., et al. "Seizure induction and transcranial magnetic stimulation". *Lancet* 1992; 339:997.
57. Ziemann U., Hallett M. "Basic neurophysiological studies with TMS". *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry 2000*, DC: American Psychiatric Press.
58. Kobayashi M., Pascual A. "Transcranial magnetic stimulation in neurology". *The Lancet Neurology* 2003; Vol. 2: 145-156.
59. McConnell K., Nahas Z., Shastri A., et al. "The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex". *Bio Psychiatry* 2001; 49: 454-459.
60. Rossini M., Barker A., Berardelli A., et al. "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application: report of an IFCN committee". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994; 91: 79-92.
61. Achermann P. "The two-process model of sleep regulation revisited". *Aviat Space Environ Med* 2004; 75:A37-43.
62. Ogawa Y., Kanbayashi T., Saito Y., et al. "Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: A study with microneurographic technique". *Sleep* 2003; 26:986-9.
63. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. "Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function". *Lancet* 1999; 354:1435-9.
64. Spiegel K., Knutson K., Leproult R., et al. "Sleep loss: A novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes". *J Appl Physiol* 2005; 99:2008-19.
65. Philibert I. "Sleep loss and performance in residents and nonphysicians; a meta-analytic examination". *Sleep* 2005; 28:1393-402.
66. Pilcher J., Huffcutt A. "Effects of sleep deprivation on performance: A meta-analysis". *Sleep* 1996; 19:318-26.
67. Dorrian J., Rogers N., Dinges D. "Psychomotor vigilance performance: Neurocognitive assay sensitive to sleep loss". New York: Marcel Dekker 2005; p. 39-70.
68. Kjellberg A. "Sleep deprivation and some aspects of performance. II. lapses and other attentional effects". *Waking Sleeping* 1977; 1:145-8.
69. Priest B., Brichard C., Aubert G., et al. "Microsleep during a simplified maintenance of wakefulness test. A validation study of the OSLER test". *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1619-25.
70. Doran S., Van Dongen H., Dinges D. "Sustained attention performance during sleep deprivation: Evidence of state instability". *Arch Ital Biol* 2001; 139:253-67.
71. Babkoff H., Zukerman G., Fostick L., et al. "Effect of the diurnal rhythm and 24 h of sleep deprivation on dichotic temporal order judgment". *J Sleep Res* 2005; 14:7-15.
72. Horne J. "Human sleep, sleep loss and behaviour. implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder". *Br J Psychiatry* 1993; 162:413-9.
73. Harrison Y., Horne J. "Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus". *J Sleep Res* 1998; 7:95-100.
74. Van Dongen H., Vitellaro K., Dinges D. "Individual differences in adult human sleep and wakefulness: Leitmotif for a research agenda". *Sleep* 2005; 28:479-96.
75. Miller G., Galanter E., Pribram K. "Plans and the Structure of Behavior". New York: Henry Holt and Company; 1960.
76. Baddeley A., Hitch G. "Working memory. Academic Press 1974; p. 47-89.
77. Baddeley A. "The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4:417-23.
78. Fuster J., Bauer R., Jervey J. "Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive tasks". *Experimental Neurology* 1982; 77:679-694.
79. D'Esposito M., Postle B. "Principles of frontal lobe function". Oxford University Press; 2002. 11. The organization of working memory function in lateral prefrontal cortex, p. 168-185.
80. D'Esposito M., Aguirre G., Zarahn E., et al. "Functional MRI studies of spatial and non-spatial working memory". *Cognitive Brain Research*; 7:1-13.

81. D'Esposito M., Postle B., Ballard D., et al. "Maintenance versus Manipulation of Information Held in Working Memory: An Event-Related fMRI Study". *Brain and Cognition* 1996; 41:66-86.
82. Courtney S., Petit L., Haxby J., Ungerleider L. "The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 353:1819–1828.
83. Owen A. "The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging". *Eur J Neurosci* 1997; 9:1329–1339.
84. Rowe J., Toni I., Josephs O., et al. "The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory?" *Science* 2000; 288:1656–1660.
85. Bor D., Cumming N., Scott C., Owen A. "Prefrontal cortical involvement in encoding strategies, independent of stimulus modality". *Eur J Neurosci* 2004; 19:3365–3370.
86. Fletcher P., Shallice T., Dolan R. "The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory". I. Encoding. *Brain* 1998; 121: 1239–1248.
87. Dobbins I., Foley H., Schacter D., Wagner A. "Executive control during episodic retrieval: multiple prefrontal processes subserve source memory". *Neuron* 2002; 35:989–996.
88. Petrides M. "Frontal lobes and behaviour". *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4:207–211.
89. Courtney S., Ungerleider L., Keil K., Haxby J. "Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory". *Nature* 1997; 386:608–611.
90. Rushworth M., Nixon P., Eacott M., Passingham R. "Ventral prefrontal cortex is not essential for working memory. *J Neurosci* 1997; 17:4829–4838.
91. Henson R., Shallice T., Dolan R. "Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: a functional MRI test of the monitoring hypothesis". *Brain* 1999; 122:1367–1381.
92. Andersen R., Buneo C. "Sensorimotor integration in posterior parietal cortex". *Adv Neurol* 2003; 93:159–177.
93. Callicott J., Mattay V., Bertolino A., et al. "Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI". *Cereb Cortex* 1999; 9:20–26.
94. Jonides J., Schumacher E., Smith E., et al. "Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET". *J Cogn Neurosci* 1997; 9:462–475.
95. Duncan J., Owen . "Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands". *Trends Neurosci* 2000; 23:475–483.
96. Rama P, Martinkauppi S., Linnankoski I., et al. "Working memory of identification of emotional vocal expressions: an fMRI study". *Neuroimage* 2001; 13:1090–1101.
97. Baddeley A., Cocchini G., Della Sala S., et al. "Working memory and vigilance: Evidence from normal aging and alzheimer's disease". *Brain Cogn* 1999; 41:87–108.
98. Naghavi H., Nyberg L. "Common fronto-parietal activity in attention, memory, and consciousness: Shared demands on integration?" *Conscious Cogn* 2005; 14:390–425.
99. Harrison Y., Horne J., Rothwell A. "Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults—a model for healthy aging?" *Sleep* 2000; 23:1067–73.
100. Thomas M., Sing H., Belenky G., et al. "Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity". *J Sleep Res* 2000; 9:335–52.
101. Dinges D., Powell J. "Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations". *Behav Res Meth Instr Comp* 1985; 17:652–5.
102. Rinkenauer G., Osman A., Ulrich R., et al. "On the locus of speed-accuracy trade-off in reaction time: Inferences from the lateralized readiness potential". *J Exp Psychol Gen* 2004; 133:261–82.
103. Chee M., Choo W. "Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation". *J Neurosci* 2004; 24:4560–7.
104. Blatter K., Graw P., Munch M., et al. "Gender and age differences in psychomotor vigilance performance under differential sleep pressure conditions". *Behav Brain Res* 2006; 168:312–7.
105. Habeck C., Rakitin B., Moeller J., et al. "An event-related fMRI study of the neural networks underlying the encoding, maintenance, and retrieval phase in a delayed-match-to-sample task". *Cognitive Brain Research* 23 2005; 207-220.

106. Habeck C., Rakitin B., Moeller J., et al. "An event-related fMRI study of the neurobehavioral impact of sleep deprivation on performance of a delayed-match-to-sample task". *Cognitive Brain Research* 18 2004; 306-321.
107. Luber B., Kinnunen L., Rakitin B., et al. "Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency and time-dependent effects". *Brain Res.* 1128:120-129.
108. Luber B., Stanford A., Bulow P., et al. "Remediation of Sleep-Deprivation-Induced Working Memory Impairment with fMRI-Guided Transcranial Magnetic Stimulation". *Cerebral Cortex* 2008; 18:2077-2085.
109. Choo W., Lee W., Venkatramanan V., et al. "Dissociation of cortical regions modulated by both working memory load and sleep deprivation and by sleep deprivation alone". *NeuroImage* 25 2005; 579-587.
110. Lancaster J., Tordesillas-Gutiérrez D., Martinez M., et al. "Bias Between MNI and Talairach Coordinates Analyzed Using the ICBM-152 Brain Template". *Human Brain Mapping* 2007, 28:1194-1205.
111. Veauthier C. "Younger age, female sex, and high number of awakenings and arousals predict fatigue in patients with sleep disorders: a retrospective polysomnographic observational study". *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1483-94.
112. Baird A., Coogan A., Siddiqui A, et al. "Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels". *Mol Psychiatry.* Nov 22 2011.
113. Banks S., Dinger D. "Behavioral and Physiological Consequences of Sleep Restriction". *Journal of Clinical Sleep Medicine.* August 2007;3(5):519-528.
114. Oldfield R. "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory". *Neuropsychologia* 1971; vol. 9 pp. 97-113.
115. Talairach J., Tournoux P. "Co-planar stereotaxic atlas of the human brain". Thieme Medical Pub 1988.
116. Penny W., Friston K., Ashburner J., et al. "Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images". Academic Press 2007.
117. Sarter M., Gehring W., Kozak R. "More attention must be paid: The neurobiology of attentional effort". *Brain Res* 1996, 51:145-60.
118. Steyvers F., Gaillard A. "The effects of sleep deprivation and incentives on human performance". *Psychol Res* 1993; 55:64-70.
119. Binks P., Waters W., Hurry M. "Short-term total sleep deprivations does not selectively impair higher cortical functioning". *Sleep* 1999; 22:328-34.
120. Owen A., McMillan K., Laird A., et al. "N-back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional Neuroimaging Studies". *Human Brain Mapping* 2005; 25:46-59.
121. Ravizza S., Delgado M., Chein J. et al. "Functional dissociations within the inferior prefrontal cortex in verbal working memory". *Neuroimage* 2004; 22:52-573.
122. Bechara A., Damasio H., Tranel D., et al. "Dissociation of Working Memory from Decision Making within the Human Prefrontal Cortex". *The Journal of Neuroscience* 1998; 18(1):428-437.
123. Perea-Bartolomé, Ladera Fernández. "El tálamo: aspectos neurofuncionales". *Rev Neurol* 2004; 38(7):687-693.
124. Rhoades R., Bell D. "Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine". Lippincott Williams & Wilkins 2009; third edition pp. 130-132.

## 16. Anexos

### Anexo I. Lista de verificación de ingreso al equipo de resonancia.

	Verificado
Indicar de forma detallada las instrucciones al voluntario.	
Realizar una prueba de entrenamiento.	
El voluntario no tiene alguno de los siguientes objetos:	
Marcapasos.	
Cuerpos metálicos en los ojos.	
Clips de aneurisma.	
* Brackets y amalgamas no son implantes metálicos.	
El voluntario tiene un peso inferior a 150 Kg.	
El voluntario se despojó de todos los objetos metálicos.	
Dentro del resonador:	
El voluntario ve la pantalla completa.	
El voluntario mantiene una temperatura adecuada.	
El soporte de las piernas no estorba la visibilidad.	
El voluntario tiene claro el funcionamiento de los botones.	
Posicionar el proyector correctamente para hacer más grande la imagen.	
El proyector está rotado hacia la sala de resonancia.	
El voluntario tiene claras todas las instrucciones.	
Indicar al voluntario cuando se vaya a iniciar la evaluación.	
*Indicarle que no presione los botones hasta que inicie la secuencia.	
Pedirle al voluntario que se relaje y trate de no moverse durante la evaluación.	
Durante la evaluación asegurarse de que la pantalla y el programa permanezcan activos.	
Al terminar la evaluación verificar el voluntario se encuentre bien.	
Recolectar las imágenes obtenidas en una memoria.	

### Anexo II. Parámetros: secuencia FE-EPI para el paradigma delayed-match-to-sample task.

Duración	20:12.0
FOV RL (mm)	230
AP (mm)	230
FH (mm)	95
Voxel size RL (mm)	2.38
AP (mm)	2.4
TE (ms)	30
TR (ms)	2000
Dyn scans	600
Flip angle	90°
Dummies	5
Matrix	128
Rel. Signal level (%)	100
Act. TR/TE (ms)	2000/30
Dyn. Scan time	00:02.0
ACQ matrix M x P	96 x 96
ACQ voxel MPS (mm)	2.40 / 2.40 / 4.00

REC voxel MPS (mm)	1.80 / 1.80 / 4.00
Scan percentage (%)	100
Packages	2
Min. Slice gap (mm)	0
Optimal slices	17
Max. Slices	34
EPI factor	57
Act. WFS (pix) / BW (Hz)	15.461 / 28.1
BW in EPI freq. dir. (Hz)	2984.4
Min. WFS (pix) / Max. B...	15.437 / 28.1
Min TR/TE (ms)	588 / 19
SAR/head	<19% / 0.6 W/kg
Whole body / level	0.0 W/kg / normal
B1 rms [uT]	1
PNS / level	80% / normal
Sound Pressure Level	18.5



### Anexo III. Parámetros: secuencia FE-EPI para el paradigma n-back.

Duración	16:00
FOV RL (mm)	230
AP (mm)	230
FH (mm)	146
Voxel size RL (mm)	2.38
AP (mm)	2.4
TE (ms)	35
TR (ms)	2000
Dyn scans	480
Flip angle	90°
Dummies	5
Matrix	128
Rel. Signal level (%)	100
Act. TR/TE (ms)	2000/35
Dyn. Scan time	00:02.0
ACQ matrix M x P	96x96
ACQ voxel MPS (mm)	2.40/2.40/4.00

REC voxel MPS (mm)	1.80/1.80/4.00
Scan percentage (%)	100
Packages	1
Min. Slice gap (mm)	0
EPI factor	57
Act. WFS (pix) / BW (Hz)	15.461/28.1
BW in EPI freq. dir. (Hz)	2984.4
Min. WFS (pix) / Max. B...	15.437/28.1
Min TR/TE (ms)	1723/19
SAR/head	<26%/0.8 W/kg
Whole body / level	<0.1 W/kg / normal
B1 rms [uT]	1.2
PNS / level	80% / normal
Sound Pressure Level	20

### Anexo IV. Parámetros: secuencia T1 3D para el paradigma n-back.

Duración	04:58.6
Rel. Signal level (%)	100
Act. TR/TE (ms)	7.7 / 3.6
ACQ matrix M x P	228 x 227
ACQ voxel MPS (mm)	1.10 / 1.10 / 1.20
REC voxel MPS (mm)	1.04 / 1.04 / 0.60
Scan percentage (%)	99.6
TFE shots	106
TFE dur. Shot / acq (ms)	1799.3 / 1754.7
Min. TI delay	913.5
Act. WFS (pix) / BW (Hz)	2.071 / 209.7
Min. WFS (pix) / Max. B...	0.495 / 877.2
SAR/head	<7% / 0.2 W/kg
Whole body / level	0.0 W/kg / normal
B1 rms [uT]	0.6
PNS / level	39% / normal
Sound Pressure Level	5

**Anexo V. Onsets de las 4 fases del paradigma delayed-match-to-sample task.**

	Fix	Matriz	Retención	Prueba
1	0	2	5	8
2	10	12	15	18
3	20	22	25	28
4	30	32	35	38
5	40	42	45	48
6	50	52	55	58
7	60	62	65	68
8	70	72	75	78
9	80	82	85	88
10	90	92	95	98
11	100	102	105	108
12	110	112	115	118
13	120	122	125	128
14	130	132	135	138
15	140	142	145	148
16	150	152	155	158
17	160	162	165	168
18	170	172	175	178
19	180	182	185	188
20	190	192	195	198
21	200	202	205	208
22	210	212	215	218
23	220	222	225	228
24	230	232	235	238
25	240	242	245	248
26	250	252	255	258
27	260	262	265	268
28	270	272	275	278
29	280	282	285	288

30	290	292	295	298
31	300	302	305	308
32	310	312	315	318
33	320	322	325	328
34	330	332	335	338
35	340	342	345	348
36	350	352	355	358
37	360	362	365	368
38	370	372	375	378
39	380	382	385	388
40	390	392	395	398
41	400	402	405	408
42	410	412	415	418
43	420	422	425	428
44	430	432	435	438
45	440	442	445	448
46	450	452	455	458
47	460	462	465	468
48	470	472	475	478
49	480	482	485	488
50	490	492	495	498
51	500	502	505	508
52	510	512	515	518
53	520	522	525	528
54	530	532	535	538
55	540	542	545	548
56	550	552	555	558
57	560	562	565	568
58	570	572	575	578
59	580	582	585	588

**Anexo VI. Coordenadas de activación del contraste 1back>0back pre privación del sueño. Análisis primer nivel.**

T	x	y	z	Hemisferio	Región		
11.25	-46	-38	56	Left	Inferior Parietal Lobule	BA 40	Postcentral_L (aal)
8.91	40	-64	54				Angular_R (aal)
8.38	-8	-78	34	Left	Precuneus	BA 7	Cuneus_L (aal)
8.33	16	-36	74	Right	Postcentral Gyrus	BA 3	Postcentral_R (aal)
8.32	48	48	-10	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Orb_R (aal)
8.31	14	-48	60	Right	Precuneus	BA 7	Precuneus_R (aal)
8.17	-28	64	6	Left	Superior Frontal Gyrus		Frontal_Sup_L (aal)
7.69	-12	-22	18	Left	Lateral Ventricle		Thalamus_L (aal)
7.31	64	-36	14	Right	Superior Temporal Gyrus		Temporal_Sup_R (aal)
7.23	-46	42	12	Left	Inferior Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Tri_L (aal)
7.22	-16	28	-12	Left	Sub-Gyral		
7.14	-14	-34	64	Left	Sub-Gyral		Paracentral_Lobule_L (aal)
7.08	-58	-4	-10	Left	Middle Temporal Gyrus		Temporal_Sup_L (aal)
7.01	34	32	-10	Right	Inferior Frontal Gyrus	BA 47	Frontal_Inf_Orb_R (aal)
6.98	60	-16	36	Right	Precentral Gyrus	BA 4	Postcentral_R (aal)
6.97	-32	-14	6	Left	Extra-Nuclear		
6.86	-54	-64	2	Left	Middle Temporal Gyrus		Temporal_Mid_L (aal)
6.78	28	-56	62	Right	Superior Parietal Lobule		Parietal_Sup_R (aal)
6.77	-26	-70	28	Left	Sub-Gyral		Occipital_Mid_L (aal)
6.73	-50	-6	46	Left	Precentral Gyrus		Precentral_L (aal)
6.72	32	56	-14	Right	Superior Frontal Gyrus	BA 11	Frontal_Mid_Orb_R (aal)
6.71	-40	-2	2	Left	Insula		Insula_L (aal)
6.66	52	-28	50	Right	Postcentral Gyrus		Postcentral_R (aal)
6.64	-30	-72	46	Left	Superior Parietal Lobule		Parietal_Inf_L (aal)
6.62	10	-54	70	Right	Postcentral Gyrus	BA 7	Precuneus_R (aal)
6.6	18	-68	64				Parietal_Sup_R (aal)
6.59	-46	-74	12	Left	Middle Temporal Gyrus		Occipital_Mid_L (aal)
6.44	0	48	-2	Inter			Cingulum_Ant_L (aal)
6.44	2	-58	62	Right	Precuneus		Precuneus_R (aal)
6.34	-22	46	12	Left	Medial Frontal Gyrus		
6.27	-6	58	4	Left	Medial Frontal Gyrus		Frontal_Sup_Medial_L (aal)
6.19	-28	-54	34	Left	Sub-Gyral		Angular_L (aal)

**Anexo VII. Coordenadas de activación del contraste 1back>0back post privación del sueño. Análisis primer nivel.**

T	X	Y	Z	Hemisferio	Región		
7.47	56	12	16	Right	Inferior Frontal Gyrus	BA 44	Frontal_Inf_Oper_R (aal)
6.9	16	6	54	Right	Medial Frontal Gyrus	BA 6	Frontal_Sup_R (aal)
6.49	-52	-36	8	Left	Superior Temporal Gyrus		Temporal_Mid_L (aal)
6.23	44	40	32	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_R (aal)
6.22	54	-30	44	Right	Postcentral Gyrus	BA 2	SupraMarginal_R (aal)
6.03	-50	-76	0	Left	Middle Occipital Gyrus		Occipital_Mid_L (aal)
5.77	-40	-50	44	Left	Inferior Parietal Lobule	BA 40	Parietal_Inf_L (aal)
5.28	-34	-66	14	Left	Middle Temporal Gyrus		
5.21	52	-66	8	Right	Middle Temporal Gyrus		Temporal_Mid_R (aal)
4.83	-56	12	28	Left	Inferior Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Oper_L (aal)
4.7	-4	38	48	Left	Medial Frontal Gyrus	BA 8	Frontal_Sup_Medial_L (aal)
4.53	-58	8	10	Left	Precentral Gyrus		Frontal_Inf_Oper_L (aal)
4.48	-56	-2	-6	Left	Superior Temporal Gyrus	BA 22	Temporal_Sup_L (aal)
4.42	-20	-46	0	Left	Parahippocampa Gyrus		Precuneus_L (aal)
4.37	-28	6	52	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_L (aal)
4.36	-24	-14	62	Left	Middle Frontal Gyrus	BA 6	Precentral_L (aal)
4.32	68	-22	8	Right	Superior Temporal Gyrus		Temporal_Sup_R (aal)
4.31	32	20	0	Right	Extra-Nuclear		
4.26	44	-34	-2	Right	Sub-Gyral		
4.25	66	-18	18	Right	Postcentral Gyrus	BA 43	SupraMarginal_R (aal)
4.19	34	-48	32	Right	Sub-Gyral		
4.15	-20	38	18	Left	Anterior Cingulate	BA 32	
4.06	-8	52	38	Left	Superior Frontal Gyrus		Frontal_Sup_Medial_L (aal)
4.01	-4	18	0	Left	Extra-Nuclear		Caudate_L (aal)
3.75	10	42	16	Right	Anterior Cingulate	BA 32	Cingulum_Ant_R (aal)
3.71	6	-12	50	Right	Paracentral Lobule		Cingulum_Mid_R (aal)
3.6	-56	-48	-8	Left	Sub-Gyral		Temporal_Mid_L (aal)
3.59	-54	-60	28	Left	Superior Temporal Gyrus		Angular_L (aal)
3.54	38	24	22	Right	Sub-Gyral		Frontal_Mid_R (aal)
3.53	46	-48	52	Right	Inferior Parietal Lobule	BA 40	Parietal_Inf_R (aal)
3.51	24	-26	38	Right	Sub-Gyral		
3.49	-16	30	38	Left	Medial Frontal Gyrus		Frontal_Sup_L (aal)
3.43	-50	-6	40	Left	Precentral Gyrus	BA 6	Postcentral_L (aal)
3.4	-28	46	32	Left	Superior Frontal Gyrus		Frontal_Mid_L (aal)
3.36	10	50	40	Right	Medial Frontal Gyrus		Frontal_Sup_Medial_R (aal)
3.27	-40	38	8	Left	Inferior Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Tri_L (aal)
3.19	-36	4	0	Left	Insula		

**Anexo VIII. Coordenadas de activación del contraste 2back>0back pre privación del sueño. Análisis primer nivel.**

T	X	Y	Z	Hemisferio	Región		
10.02	-36	28	28	Left	Sub-Gyral		Frontal_Inf_Tri_L (aal)
9.46	54	-46	44	Right	Inferior Parietal Lobule		SupraMarginal_R (aal)
9.3	32	62	-8	Right	Superior Frontal Gyrus	BA 10	Frontal_Sup_Orb_R (aal)
8.23	52	12	38	Right	Inferior Frontal Gyrus		Precentral_R (aal)
7.96	-4	30	42	Left	Medial Frontal Gyrus	BA 6	Frontal_Sup_Medial_L (aal)
7.68	18	4	-8	Right	Lentiform Nucleus	Putamen	
7.6	-20	-2	0	Left	Lentiform Nucleus	Lateral Globus Pallidus	Pallidum_L (aal)
7.02	46	40	24	Right	Middle Frontal Gyrus	BA 46	Frontal_Mid_R (aal)
6.81	36	24	48	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_R (aal)
6.81	-32	60	-8	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_Orb_L (aal)
6.67	34	12	56	Right	Superior Frontal Gyrus	BA 6	Frontal_Mid_R (aal)
6.6	58	20	6	Right	Inferior Frontal Gyrus	BA 45	Frontal_Inf_Tri_R (aal)
6.48	-50	-40	42	Left	Inferior Parietal Lobule		Parietal_Inf_L (aal)
6.36	-28	24	-6	Left	Inferior Frontal Gyrus		Insula_L (aal)
6.31	22	14	54	Right	Superior Frontal Gyrus		Frontal_Sup_R (aal)

**Anexo IX. Coordenadas de activación del contraste 2back>0back post privación del sueño. Análisis primer nivel.**

T	X	Y	Z	Hemisferio	Región		
5.89	-42	-44	40	Left	Inferior Parietal Lobule		Parietal_Inf_L (aal)
5.2	24	18	48	Right	Middle Frontal Gyrus	BA 8	Frontal_Sup_R (aal)
5.01	54	12	28	Right	Inferior Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Oper_R (aal)
4.81	-42	52	12	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_L (aal)
4.63	38	36	-4	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Orb_R (aal)
4.58	-50	-2	42	Left	Precentral Gyrus		Precentral_L (aal)
4.34	44	-48	48	Right	Inferior Parietal Lobule	BA 40	Parietal_Inf_R (aal)
4.22	44	-32	-2	Right	Sub-Gyral		
4.15	50	42	18	Right	Middle Frontal Gyrus	BA 46	Frontal_Mid_R (aal)
3.5	46	-38	32	Right	Inferior Parietal Lobule		
3.39	54	-28	44	Right	Postcentral Gyrus		SupraMarginal_R (aal)

**Anexo X. Coordenadas de activación del contraste 1back>0back pre privación del sueño. Análisis segundo nivel.**

T	X	Y	Z	Hemisferio	Región		
12.67	12	38	26	Right	Medial Frontal Gyrus		Cingulum_Ant_R (aal)
11.53	56	30	12	Right	Inferior Frontal Gyrus	BA 46	Frontal_Inf_Tri_R (aal)
10.76	30	28	-6	Right	Inferior Frontal Gyrus		
10.75	-42	50	-2	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_Orb_L (aal)
9.34	44	-42	52	Right	Inferior Parietal Lobule		Parietal_Inf_R (aal)
8.85	-6	20	6	Left	Lateral Ventricle		
8.8	38	56	-6	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_Orb_R (aal)
8.4	-52	-62	40	Left	Inferior Parietal Lobule	BA 40	Parietal_Inf_L (aal)
8.17	-34	-4	38	Left	Precentral Gyrus		
7.38	18	-10	34	Right	Cingulate Gyrus		
7.34	-20	-86	40	Left	Precuneus	BA 19	Occipital_Sup_L (aal)
7.33	34	62	4	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_R (aal)
7.18	-4	-20	20	Left	Lateral Ventricle		
6.26	-48	20	36	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_L (aal)
6.22	10	-4	-10	Right	Extra-Nuclear		
6.21	32	-72	52	Right	Superior Parietal Lobule	BA 7	Parietal_Sup_R (aal)
6.16	54	-30	46	Right	Postcentral Gyrus		SupraMarginal_R (aal)
5.69	30	-40	0	Right	Sub-Gyral	Hippocampus	Hippocampus_R (aal)
5.56	60	-16	34	Right	Postcentral Gyrus		Postcentral_R (aal)
5.52	8	72	8				Frontal_Sup_Medial_R (aal)
5.48	-60	12	22	Left	Inferior Frontal Gyrus	BA 45	Frontal_Inf_Oper_L (aal)
5.4	-32	-72	48	Left	Superior Parietal Lobule		Parietal_Inf_L (aal)
5.27	60	-56	22	Right	Supramarginal Gyrus	BA 40	Temporal_Sup_R (aal)
5.26	-18	-24	78	Left	Precentral Gyrus	BA 6	Paracentral_Lobule_L (aal)
5.23	28	-60	38	Right	Sub-Gyral		
5.17	-6	-2	-10	Left	Extra-Nuclear		
5	22	-16	62	Right	Middle Frontal Gyrus		Precentral_R (aal)
4.97	-22	26	-6	Left	Sub-Gyral		
4.97	26	-14	8	Right	Lentiform Nucleus	Putamen	
4.95	12	-26	18	Right	Lateral Ventricle		
4.92	0	-20	-4	Right	Third Ventricle		
4.87	-6	-16	32	Left	Cingulate Gyrus		Cingulum_Mid_L (aal)
4.49	-64	-42	12	Left	Superior Temporal Gyrus		Temporal_Sup_L (aal)
4.39	62	-26	34	Right	Inferior Parietal Lobule		SupraMarginal_R (aal)
4.36	-40	-46	64	Left	Postcentral Gyrus	BA 5	
4.22	-28	14	50	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_L (aal)

**Anexo XI. Coordenadas de activación del contraste 1back>0back post privación del sueño. Análisis segundo nivel.**

T	X	Y	Z	Hemisferio	Región		
6.5	14	-2	54	Right	Medial Frontal Gyrus		Supp_Motor_Area_R (aal)
5.57	50	8	18	Right	Inferior Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Oper_R (aal)
5.3	40	-20	24	Right	Extra-Nuclear		
5.05	-34	32	16	Left	Sub-Gyral		Frontal_Inf_Tri_L (aal)
4.91	-30	-70	12	Left	Sub-Gyral		
4.7	-30	-46	40	Left	Sub-Gyral		Parietal_Inf_L (aal)
4.68	32	44	8	Right	Sub-Gyral		Frontal_Mid_R (aal)
4.63	36	16	4	Right	Insula		Insula_R (aal)
4.63	38	-20	12	Right	Insula		Insula_R (aal)
4.59	42	-54	42	Right	Inferior Parietal Lobule		Parietal_Inf_R (aal)
4.39	-14	-40	16	Right	Lateral Ventricle		
4.15	-42	-66	0	Right	Middle Occipital Gyrus	BA 37	Occipital_Mid_L (aal)
4.07	-24	-10	20	Left	Extra-Nuclear		
4	54	-34	44	Right	Inferior Parietal Lobule	BA 40	SupraMarginal_R (aal)
3.86	50	-66	4	Right	Middle Temporal Gyrus		Temporal_Mid_R (aal)
3.77	34	58	18	Right	Superior Frontal Gyrus	BA 10	Frontal_Mid_R (aal)
3.65	6	26	50	Right	Medial Frontal Gyrus	BA 8	Frontal_Sup_Medial_R (aal)
3.59	-22	-66	36	Right	Precuneus		Occipital_Sup_L (aal)
3.52	44	4	-6	Right	Insula	BA 13	Insula_R (aal)
3.39	-58	-28	12	Left	Superior Temporal Gyrus		Temporal_Sup_L (aal)
3.37	-14	6	48	Left	Cingulate Gyrus	BA 24	
3.36	24	-26	38	Right	Sub-Gyral		
3.31	10	0	18	Right	Caudate	Caudate Body	
3.28	36	2	54	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_R (aal)
3.28	10	-14	52	Right	Medial Frontal Gyrus	BA 6	Supp_Motor_Area_R (aal)
3.17	10	22	40	Right	Cingulate Gyrus	BA 32	Cingulum_Mid_R (aal)
3.04	30	-2	0	Right	Lentiform Nucleus	Putamen	Putamen_R (aal)
2.9	28	-6	10	Right	Lentiform Nucleus	Putamen	Putamen_R (aal)

**Anexo XII. Coordenadas de activación del contraste 2back>0back pre privación del sueño. Análisis segundo nivel.**

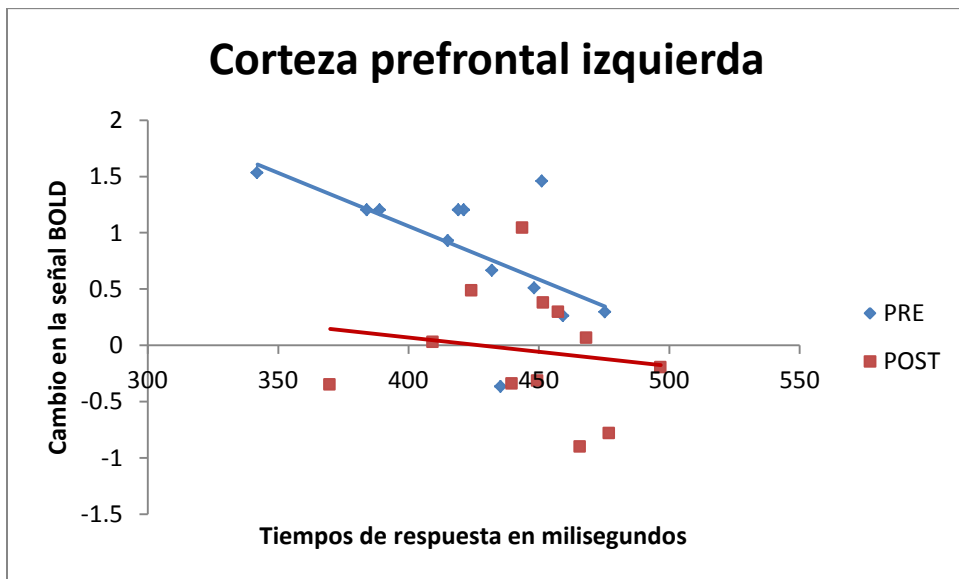
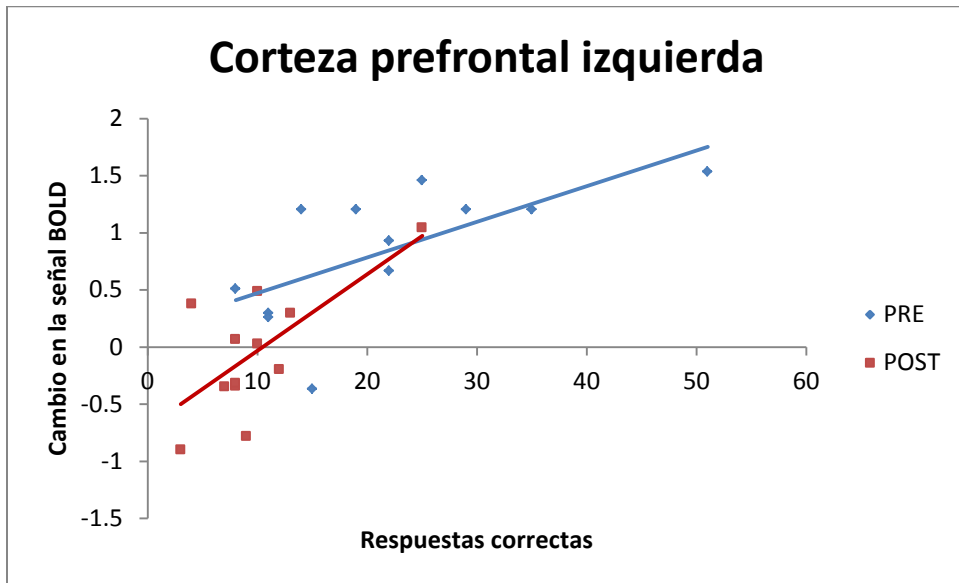
T	X	Y	Z	Hemisferio	Región		
12.73	48	44	16	Right	Inferior Frontal Gyrus	BA 46	Frontal_Mid_R (aal)
8.45	8	46	38	Right	Medial Frontal Gyrus		Frontal_Sup_Medial_R (aal)
8.38	36	6	58	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_R (aal)
7.96	50	-50	44	Right	Inferior Parietal Lobule	BA 40	Parietal_Inf_R (aal)
7.08	-48	36	24	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Tri_L (aal)
6.55	52	20	4	Right	Inferior Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Tri_R (aal)
6.31	-32	62	4	Left	Middle Frontal Gyrus	BA 10	Frontal_Mid_L (aal)
5.39	-14	22	56	Left	Superior Frontal Gyrus		Frontal_Sup_L (aal)
5.37	-42	52	10	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_L (aal)
5.1	-34	52	-8	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_Orb_L (aal)
5.08	32	24	-6	Right	Inferior Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Orb_R (aal)
4.97	46	46	-4	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Orb_R (aal)
4.79	36	18	56	Right	Superior Frontal Gyrus		Frontal_Mid_R (aal)
4.66	48	32	36	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_R (aal)
4.65	-6	34	38	Left	Medial Frontal Gyrus		Frontal_Sup_Medial_L (aal)
4.15	42	24	40	Right	Middle Frontal Gyrus	BA 9	Frontal_Mid_R (aal)

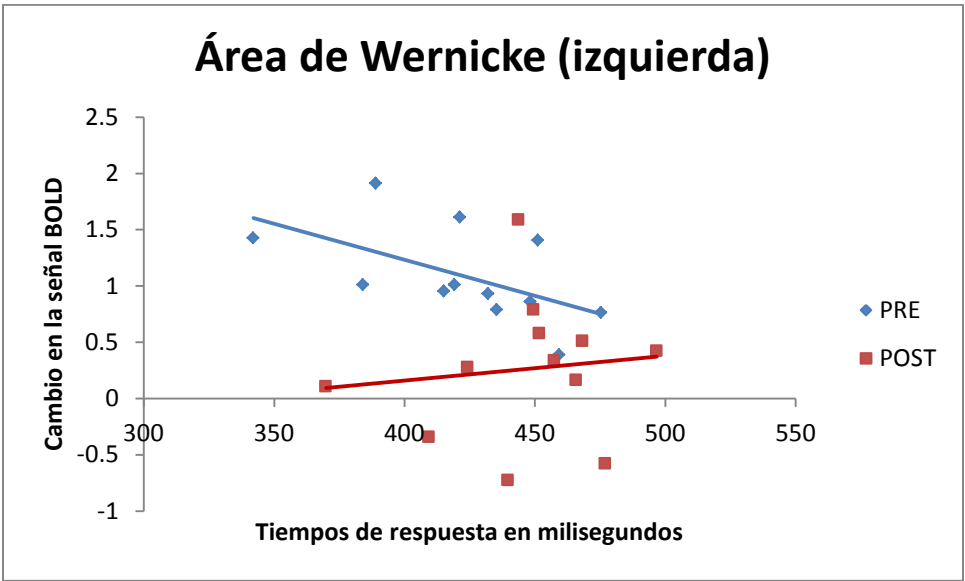
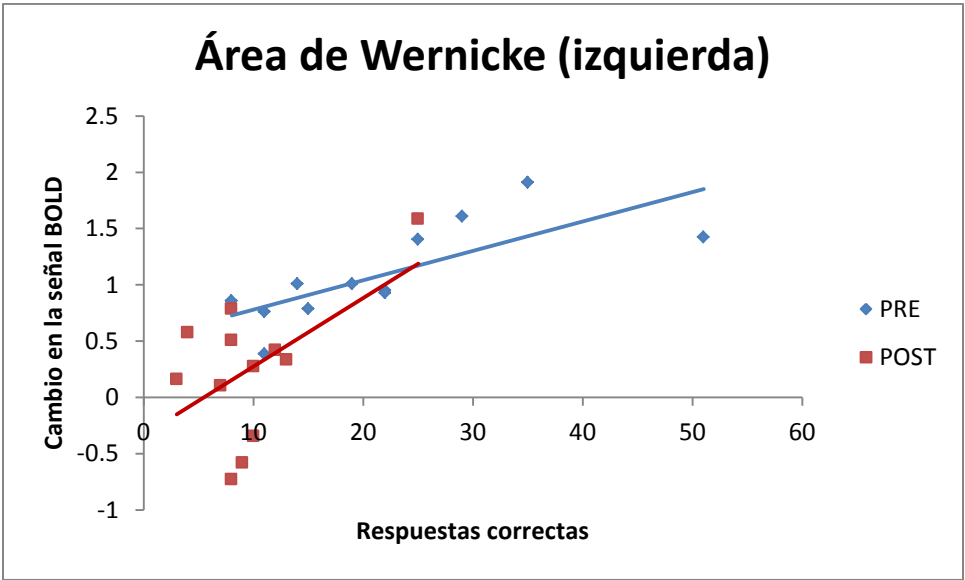
**Anexo XIII. Coordenadas de activación del contraste 2back>0back post privación del sueño. Análisis segundo nivel.**

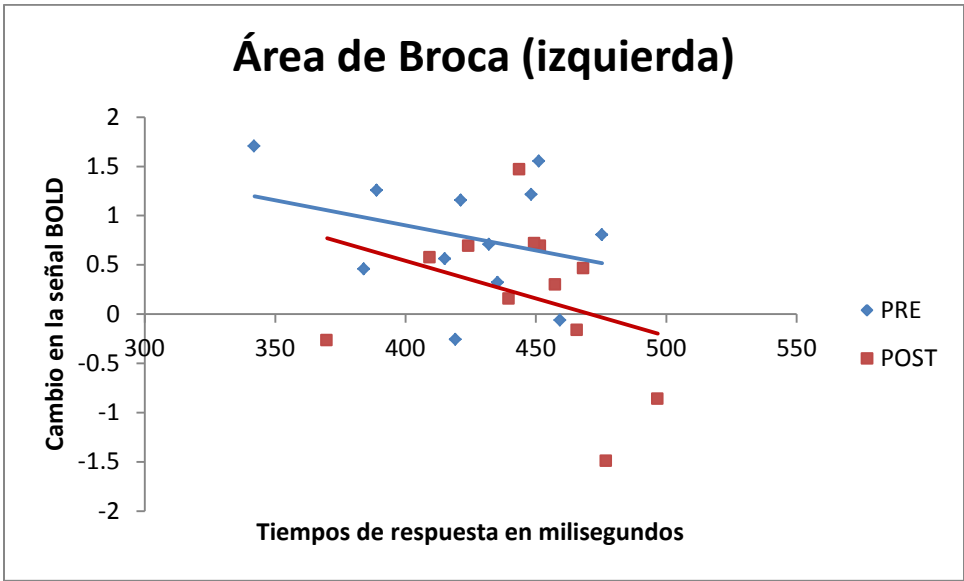
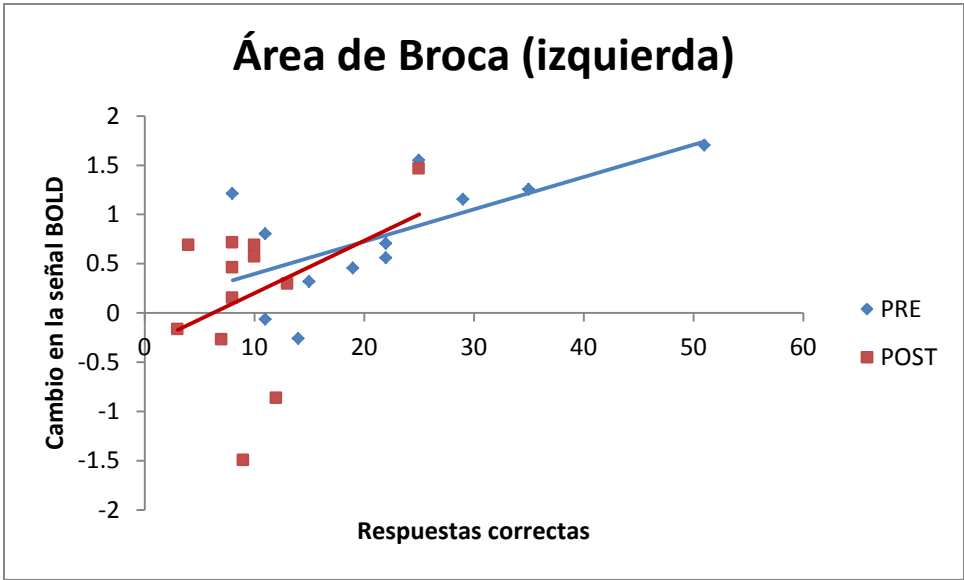
T	X	Y	Z	Hemisferio	Región		
9.39	38	36	-4	Right	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Orb_R (aal)
3.97	-28	-42	40	Left	Sub-Gyral		
3.82	38	-50	36	Right	Supramarginal Gyrus		
3.81	32	18	44	Right	Middle Frontal Gyrus	BA 8	Frontal_Mid_R (aal)
3.68	8	46	32	Right	Medial Frontal Gyrus	BA 9	Frontal_Sup_Medial_R (aal)
3.46	-24	12	52	Left	Middle Frontal Gyrus		Frontal_Mid_L (aal)
3.21	-44	2	46	Left	Middle Frontal Gyrus		Precentral_L (aal)
3.18	50	8	26	Right	Inferior Frontal Gyrus		Frontal_Inf_Oper_R (aal)



Anexo XIX. Análisis por región de interés para el contraste 1back>0back de segundo nivel.









Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00092

Matrícula: 2122800160

ESTIMULACION MAGNETICA  
TRANSCRANEAL (TMS) APLICADA A  
SUJETOS CON PRIVACION DEL  
SUEÑO: EVALUACION MEDIANTE  
RESONANCIA MAGNETICA  
FUNCIONAL (fMRI).

En México, D.F., se presentaron a las 12:30 horas del día 2 del mes de octubre del año 2014 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JORGE ARMONY  
DRA. YOALY ARANA LECHUGA  
DR. LUIS JIMENEZ ANGELES



DIANA PAULINA MARTINEZ CANCINO  
ALUMNA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: DIANA PAULINA MARTINEZ CANCINO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

## APROBAR

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI  
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISION DE CBI

DR. JOSE GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTE

DR. JORGE ARMONY

VOCAL

DRA. YOALY ARANA LECHUGA

SECRETARIO

DR. LUIS JIMENEZ ANGELES