



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE  
HIDALGO

---

INSTITUTO DE FÍSICA Y MATEMÁTICAS

ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD EEG EN LA  
BANDA THETA DURANTE LA  
ADQUISICIÓN Y RECUPERACIÓN DE  
INFORMACIÓN VISUOESPACIAL  
INCIDENTAL E INTENCIONAL EN  
VOLUNTARIOS JÓVENES SANOS Y  
ADULTOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
DOCTORADO EN FÍSICA

PRESENTA:

M. EN F.B. ELISA LÓPEZ LOEZA

DIRECTOR DE TESIS:

Doctor en ciencias

JOSÉ MIGUEL CERVANTES ALFARO

CO-DIRECTORA DE TESIS:

Doctora en ciencias

MARIA ESTHER OLVERA CORTÉS



Morelia, Michoacán

FEBRERO 2016



## Agradecimientos

*A la Dra. María Esther Olvera Cortés, autora intelectual y guía del presente trabajo. Gracias por las horas de dedicación, te estaré eternamente agradecida.*

*Al Dr. José Miguel Cervantes Alfaro, QFB. Ana Rosa Rangel Argueta y el M.I. Cuauhtémoc Gómez Suárez que sin su inestimable apoyo no hubiera sido posible este trabajo.*

*De manera especial al Dr. Pablo Martínez Torres, Dr. Gabriel Espinosa Pérez y Dr. Salomón Borjas García por sus valiosas correcciones, enriquecieron el presente trabajo con sus opiniones.*

*A las personas e instituciones que me brindaron su apoyo:*

- *Instituto de Física y Matemáticas, UMSNH*
- *Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas, “Dr. Ignacio Chávez”, UMSNH*
- *Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, Instituto Mexicano del Seguro Social*
- *Participantes voluntarios del presente trabajo*



## Resumen

Las características diferenciales de potencia absoluta en las bandas de frecuencia theta (4 – 8 Hz) y gamma (30 – 45 Hz) fueron analizadas en adultos jóvenes (18 – 25 años,  $n = 14$ ) y adultos maduros (45 – 65 años,  $n = 12$ ) durante condiciones conductuales incidentales o intencionales de aprendizaje y recuperación en tareas visuoespaciales. Para ello, se utilizó un dibujo impreso de un laberinto incluyendo 8 figuras de objetos comunes en ubicaciones específicas; el cual, fue resuelto conectando los puntos de entrada y salida, permitiendo la medición de la eficiencia del desempeño de los sujetos en función del número, precisión de la posición y/o de la identidad de los objetos aprendidos en forma intencional o incidental y los objetos recordados; mientras, las mediciones EEG de las derivaciones frontal, parietal y temporal fueron analizadas. Esto, con el fin de determinar los valores de potencia de las bandas theta (4 – 8 Hz) y gamma (30 – 45 Hz) para cada condición conductual y su derivación. En general, los adultos mayores mostraron valores de potencia absoluta de actividad theta, de menor magnitud. Principalmente, se debió a la menor potencia de la actividad theta en condiciones basales y de aprendizaje incidental; así como, valores menores de potencia absoluta de la banda gamma en las regiones frontal y temporal, que aquellos observados en adultos jóvenes. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, el incremento de la potencia de la banda de frecuencia theta se correlacionó con una mejor eficiencia en el desempeño tanto del aprendizaje incidental como intencional, independientemente de la edad de los sujetos. Por otra parte, se encontró una correlación negativa significativa entre los parámetros de ejecución en el aprendizaje incidental o intencional individual y la edad. De hecho, la diferencia en la precisión de la información recordada parece estar asociada con la edad y las condiciones de evaluación del aprendizaje/memoria incidental o intencional. Estos datos apoyan la existencia de una mayor susceptibilidad de alteración en la capacidad de aprendizaje visuoespacial conforme la edad avanza.

**Palabras clave:** aprendizaje incidental, aprendizaje intencional, aprendizaje espacial, edad, actividad theta.



## Abstract

Differential characteristics of absolute power in the EEG theta (4–8 Hz) and gamma (30–45 Hz) frequency bands have been analyzed in young (18–25 years old,  $n = 14$ ) and mature adults (45–65 years old,  $n = 12$ ) during incidental or intentional behavioural conditions of learning and recalling in a visuospatial task. Thus, a printed drawing of a maze including 8 common objects figures on specific placements, which had to be solved by connecting its entrance and exit points, allowed to measure the subjects efficiency performance based on the number, position accuracy and/or identity of incidentally or intentionally learned and remembered objects; while EEG recordings from frontal, parietal and temporal derivations were analyzed. This, in order to determine power values of theta (4–8 Hz), and gamma (30–45 Hz) bands for each behavioral condition and derivation. Mature adults generally showed lower absolute theta power values, mainly due to their low theta power under basal and incidental learning conditions; and higher absolute gamma power values in frontal and temporal regions, than those observed in young adults. Furthermore, higher theta band power in frontal regions was related to better efficiency of performance in both incidental and intentional learning, regardless of the subjects age. Moreover, a significant negative correlation between parameters of individual incidental or intentional learning performance and age was also found. In fact, a differential accuracy of remembered information seems to be associated with age and incidental or intentional learning/memory testing conditions. These data support an increasing vulnerability of visuospatial learning abilities at mature ages and as ageing progresses.



# Contenido

Agradecimientos . . . . .	III
Resumen . . . . .	V
Abstract . . . . .	VII
Contenido . . . . .	IX
Lista de figuras . . . . .	XI
Lista de símbolos . . . . .	XIII
1. Introducción . . . . .	1
1.1. Estructura y actividad neurales . . . . .	2
1.2. Señales eléctricas en las neuronas . . . . .	3
1.3. Señales químicas entre las neuronas . . . . .	4
1.4. Procesamiento de información a base de señales eléctricas y químicas . . . . .	7
1.5. Diversas formas de expresión de la actividad eléctrica cerebral. . . . .	8
1.6. Análisis en frecuencia de señales . . . . .	11
1.7. ANOVA y prueba de Tukey . . . . .	12
1.8. ANOVA unilateral . . . . .	13
1.9. Suma total de cuadrados . . . . .	13
1.10. Cálculo de grados de libertad . . . . .	14
1.11. Cálculo de los cuadrados medios . . . . .	15
1.12. Razón de varianza . . . . .	15
1.12.1. Decisión estadística . . . . .	15
1.13. U de Mann-Whitney . . . . .	15
1.14. Correlación de Pearson ( $r$ ) . . . . .	16
1.15. Prueba $t$ de Student . . . . .	17
1.16. Espectros de potencia absoluta y relativa . . . . .	18
1.17. Aprendizaje incidental e intencional . . . . .	18
1.18. Demencia y deterioro cognitivo leve . . . . .	23
2. Antecedentes . . . . .	25
3. Justificación . . . . .	31
3.1. Planteamiento del problema . . . . .	31
3.2. Hipótesis . . . . .	31
3.3. Objetivos . . . . .	32

---

3.3.1. Objetivo general . . . . .	32
3.3.2. Objetivos específicos . . . . .	32
4. Material y métodos . . . . .	33
4.1. Criterios de inclusión . . . . .	33
4.1.1. Prueba de mini examen del Estado Mental . . . . .	33
4.1.2. Inventario de depresión de Beck . . . . .	34
4.1.3. Prueba de dominó . . . . .	34
4.2. Prueba de aprendizaje incidental/intencional visuoespacial y registro simultáneo del EEG. . . . .	34
4.2.1. Colocación de electrodos . . . . .	34
4.2.2. Aprendizaje incidental e intencional visuoespacial . . . . .	35
4.2.3. Registros EEG . . . . .	37
4.2.4. Definición de variables . . . . .	39
4.2.5. Análisis de datos. . . . .	40
5. Resultados . . . . .	43
5.1. Aprendizaje visuoespacial incidental/intencional . . . . .	44
6. Discusión . . . . .	55
7. Conclusiones . . . . .	63
A. Anexos . . . . .	65

# Lista de figuras

Figura 1.1. Cuatro bandas normales del cerebro, desde las altas a las bajas frecuencias [11]. . . . .	9
Figura 1.2. Colocación de electrodos de acuerdo al sistema internacional 10-20 [12].	10
Figura 1.3. Se ilustra un espectro de potencia absoluta, el cual es equiparable al área bajo la curva. Se han resaltado 5 bandas de frecuencias, de las cuales se muestra su contribución a la potencia absoluta y a la potencia relativa. . . .	18
Figura 4.1. Laberinto utilizado con la finalidad de probar el desempeño aprendizaje/memoria visuoespacial incidental o intencional . . . . .	37
Figura 4.2. Diagrama del proceso conductual. . . . .	38
Figura 5.1. a) Valores de posiciones recordadas, b) índice de error, y c) gráfico de su correlación con la edad en pruebas aprendizaje/memoria incidental en adultos jóvenes y adultos maduros. $+p < 0.05$ prueba $t$ de Student y $U$ de Mann-Whitney, respectivamente y la prueba de correlación de Pearson. . .	44
Figura 5.2. a) Valores de posiciones recordadas, b) índice de error, y c) gráfico de su correlación con la edad en pruebas aprendizaje/memoria intencional en adultos jóvenes y adultos maduros. $+p < 0.05$ prueba $U$ de Mann-Whitney y $t$ de Student, respectivamente y la prueba de correlación de Pearson. . . .	45
Figura 5.3. Valores de potencia (logaritmos naturales, $\ln$ ) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia theta (4 – 8 Hz) en diferentes ubicaciones de electrodos sobre las regiones cerebrales: frontal (Fp1, Fp2, F3 y F4), parietal (P3 y P4) y temporal (T4 y T6) en condiciones propias de las pruebas de aprendizaje/memoria intencional (Int) e incidental (Inc), en individuos adultos jóvenes y adultos maduros. (B) Basal, (A) Aprendizaje, (M) Memoria. Pruebas ANOVA y Tukey $*p < 0.05$ . . . . .	47
Figura 5.4. Valores de potencia (logaritmos naturales, $\ln$ ) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia gamma (30 – 45 Hz) en la región de registro P3 de la región cerebral parietal, en condiciones propias de las pruebas de aprendizaje/memoria intencional (Int) e incidental (Inc), en adultos maduros y adultos jóvenes. Pruebas ANOVA y Tukey $*p < 0.05$ . . . . .	48

- Figura 5.5. Valores de potencia (logaritmos naturales,  $\ln$ ) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia theta (4 – 8 Hz) de diferentes ubicaciones de electrodos sobre las regiones corticales cerebrales: frontal (Fp1, Fp2, Fz, F3 y F7) y parietal (P3 y P4), en individuos con desempeño incidental eficiente e ineficiente, en condiciones para las pruebas de aprendizaje/memoria incidental e intencional. (B) Basal, (A) Aprendizaje, (M) memoria. Pruebas ANOVA y Tukey  $*p < 0.05$ . . . . . 50
- Figura 5.6. Valores de potencia (logaritmos naturales,  $\ln$ ) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia theta (4 – 8 Hz) en diferentes ubicaciones de electrodos sobre las regiones corticales cerebrales: frontal (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7 y F8) y parietal (P3 y P4), en individuos con desempeño intencional eficiente e ineficiente, en condiciones para las pruebas de aprendizaje/memoria incidental e intencional. (B) Basal, (A) Aprendizaje, (M) memoria. Pruebas ANOVA y Tukey  $*p < 0.05$ . . . . . 52
- Figura 5.7. Valores de potencia del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia gamma (30 – 45 Hz) en diferentes ubicaciones de electrodos sobre la región cerebral parietal (P3 y P4), en condiciones propias de las pruebas de aprendizaje/memoria intencional (Int) e incidental (Inc), agrupados en eficientes e ineficientes. . . . . 54

# Lista de símbolos

F2	Electrodo frontal 2
F3	Electrodo frontal 3
F4	Electrodo frontal 4
F7	Electrodo frontal 7
F8	Electrodo frontal 8
Fp1	Electrodo prefrontal 1
Fp2	Electrodo prefrontal 2
P3	Electrodo parietal 3
P4	Electrodo parietal 4
T3	Electrodo temporal 3
T4	Electrodo temporal 4
T5	Electrodo temporal 5
T6	Electrodo temporal 6
$r$	Coefficiente de correlación de Pearson.
$p$	Probabilidad.
$\chi^2$	Ji-cuadrada
$t$	$t$ de Student
$F$	Estadístico de contraste
$k$	Número de grupos a comparar
$N$	Número total de datos



# 1. Introducción

Uno de los aspectos básicos de mayor relevancia para el funcionamiento del cerebro humano es la traducción de señales de diversa naturaleza, provenientes tanto del entorno, como del medio interno del organismo, en señales eléctricas cuya generación, conducción y conversión a señales químicas forman parte de los procesos cerebrales fundamentales que establecen la comunicación celular y el flujo continuo de información entre una gran cantidad de diferentes tipos de neuronas (hasta un total aproximado de 100 000 millones) que forman parte de circuitos neuronales en las diversas estructuras cerebrales.

Estos procesos cerebrales subyacentes al flujo de información que caracteriza al funcionamiento del cerebro humano se han identificado desde el período comprendido entre las semanas 17 y 23 del desarrollo prenatal y persisten durante toda la vida de los individuos.

En estas condiciones, el conocimiento de las características del sustrato neuronal donde se llevan a cabo dichos procesos; así como, de los procesos celulares (neuronales) básicos involucrados en el flujo de información a través de señales eléctricas y químicas en el sistema nervioso central y periférico, resulta de mucha importancia en función del análisis de la expresión del funcionamiento cerebral en forma de señales eléctricas. Tanto en condiciones fisiológicas, como en condiciones fisiopatológicas, las señales eléctricas generadas por el cerebro pueden ser parte de los procedimientos de diagnóstico y manejo clínico-terapéutico de trastornos cerebrales incluidos dentro de los campos de la Neurología y de la Psiquiatría [1].

## 1.1. Estructura y actividad neurales

Las neuronas son células muy especializadas y constan de un soma o cuerpo neuronal donde se ubican estructuras sub-celulares. Tales como: el núcleo, el nucléolo, el retículo endoplasmático que contiene a los ribosomas, gran cantidad de mitocondrias y una parte del sistema de microtúbulos que dan lugar al aparato de Golgi. Las neuronas se caracterizan por poseer una gran cantidad de prolongaciones citoplasmáticas que constituyen las dendritas, que están dispuestas usualmente en forma de arborizaciones y, una prolongación del citoplasma con características diferentes a las dendritas, el axón; el cual, se ramifica en su extremo, dando lugar a diversas terminales axónicas. Todas estas estructuras neuronales están incluidas y separadas del entorno por medio de la membrana citoplasmática que delimita el medio intra y extra celular. Tanto la configuración de las arborizaciones dendríticas, como su extensión; la longitud del axón y la disposición de sus ramificaciones terminales adoptan características diferentes en los diferentes tipos de neuronas y en las diferentes estructuras que forman parte del cerebro, el cerebelo, el tallo cerebral, la médula espinal y las estructuras nerviosas periféricas que forman parte de los sistemas motor, sensorial y autónomo. En particular, pueden distinguirse a las neuronas de menor tamaño, con arborizaciones dendríticas y axones de dimensiones pequeñas ( $1000 - 2000\mu m$ ) que forman parte de los circuitos neuronales en una misma estructura neural. En cambio, otras neuronas de mayor tamaño pueden tener arborizaciones dendríticas de mayor extensión y complejidad y axones de gran longitud (desde milímetros hasta longitudes poco mayores a 1 metro) que pueden establecer conexiones entre neuronas ubicadas en estructuras nerviosas relativamente distantes que forman parte del sistema nervioso central; así como entre neuronas ubicadas en diversas partes del sistema nervioso central y órganos efectores formados por otras diferentes estirpes celulares (músculo esquelético, músculo liso, células secretoras, etc.).

En las estructuras que forman parte del sistema nervioso central, en las neuronas se encuentran diferentes tipos de células gliales (astrocitos, oligodendrocitos). Se sabe que la cantidad de células gliales en el cerebro corresponde a un número 10 – 50 veces mayor que el número de neuronas ( $1 \times 10^{11} \times [10 - 50]$ ). Las células gliales ejercen funciones de

mayor importancia en el sistema nervioso central mediante diferentes procesos celulares que incluyen la síntesis y secreción de compuestos químicos capaces de modificar la estructura y el funcionamiento de las células nerviosas. Así, entre los fenómenos cerebrales en los que intervienen las células gliales, se ha identificado lo siguiente: proporcionan sostén a las neuronas, intervienen en la mielinización de los axones (células de Shwan), sintetizan y liberan mediadores químicos que determinan la operación de vías de señalización entre las neuronas, dirigen la migración de las neuronas y orientan la dirección del crecimiento y el trayecto de los axones durante el desarrollo cerebral, regulan activamente las propiedades de las conexiones sinápticas entre las neuronas, constituyen la barrera hematoencefálica, sintetizan factores tróficos que promueven el crecimiento y la incorporación de nutrientes en las neuronas [2].

## 1.2. Señales eléctricas en las neuronas

La excitabilidad, es decir, la capacidad de generar respuestas ante estímulos que inciden en la estructura neuronal a través de diversas modalidades de energía (mecánica, térmica, química, luminosa), es una de las características más relevantes de estas células nerviosas que, en estas condiciones son capaces de generar respuestas en la forma de señales eléctricas neuronales. En ausencia de estímulos, las neuronas mantienen una importante diferencia de concentración de iones ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) entre el medio intracelular y el medio extracelular debido a la operación de mecanismos activos de traslocación de dichos iones a través de la membrana neuronal, que consume una gran cantidad de energía (aproximadamente 50 % de la energía total generada por la neurona), de tal manera, que esto, se traduce en un potencial eléctrico negativo del medio intracelular con respecto al medio extracelular.

Este potencial denominado “potencial de reposo”, adquiere valores variables del orden de  $-70mV$  en la mayoría de las neuronas.

En presencia de un estímulo, el flujo transmembranal de iones cambia de tal manera que pueden ingresar al medio intracelular cantidades de iones electropositivos, como  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$  principalmente. Estos son suficientes para revertir la polaridad de la membrana neu-

ronal hasta valores de  $+30mV$  o más en el interior de la membrana con respecto al exterior; este fenómeno de despolarización permite alcanzar el “umbral de descarga” de la neurona, que en esta nueva condición generará otro tipo de fenómenos eléctricos denominados “potenciales de acción”.

Los potenciales de acción son originados por el ingreso transitorio de  $Na^+$  que da lugar a la despolarización de la membrana neuronal que va seguida por ajustes inmediatos en el flujo transmembranal de iones, cuya consecuencia es la “repolarización” de la membrana neuronal. Estos fenómenos se registran como señales eléctricas de duración breve (usualmente milisegundos) formadas por un cambio de potencial en forma de espiga cuya parte ascendente corresponde a la despolarización y la parte descendente a la repolarización. Los potenciales de acción que se generan usualmente a nivel de la porción inicial del axón (cono axónico) como consecuencia de cambios eléctricos despolarizantes que llevan la situación de la membrana neuronal a las condiciones eléctricas umbrales o supraumbrales, son conducidos sin cambios en sus características electrográficas a lo largo del axón de cada neurona, hasta los extremos terminales de las ramificaciones axónicas. La repetición de manera sucesiva de potenciales de acción y sus diferentes patrones de ubicación temporal constituyen códigos que contienen información, relacionada con la presencia, magnitud y temporalidad de los estímulos capaces de inducir y mantener la despolarización umbral o supraumbral de la neurona [3, 4].

### 1.3. Señales químicas entre las neuronas

La transferencia de información de una a otra neurona se lleva a cabo mediante la conversión de los potenciales de acción que llegan a los extremos terminales del axón en señales químicas que implican la síntesis, almacenamiento, liberación, biotransformación, y recaptura de compuestos químicos neurotransmisores; así como, la interacción de éstos con estructuras moleculares especializadas ubicadas en la membrana de la neurona que es el objetivo de la neurotransmisión; donde, dichas señales químicas nuevamente inducen cambios del flujo transmembranal de iones que pueden dar lugar a condiciones de despolarización (actividad excitatoria) o de hiperpolarización (actividad inhibitoria) que determinan nuevas

características para la comunicación celular a base de la transmisión y el flujo de señales entre las neuronas que constituyen los circuitos neuronales en las diferentes estructuras cerebrales.

Este proceso de comunicación neuronal y transmisión interneuronal de información tiene como sustrato morfológico y funcional a las sinapsis, las cuales están formadas por un componente pre-sináptico que corresponde a los extremos terminales de los axones donde se sintetizan, almacenan compuestos químicos neurotransmisores que son liberados en respuesta a la despolarización membranal y la inmediata apertura de canales de  $\text{Ca}^{++}$  que es dependiente de voltaje transmembranal, que permiten el ingreso de  $\text{Ca}^{++}$  y la activación de la vía de señalización intracelular  $\text{Ca}^{++}$ -Calmodulina. Los neurotransmisores son liberados hacia el espacio sináptico, a partir de donde pueden tener acceso, unirse e interaccionar en sitios específicos de estructuras químicas complejas. Los receptores, ubicados en la membrana de la neurona post-sináptica, pueden ser re-capturados al interior de la terminal axónica presináptica (mediante acarreadores específicos) o bien biotransformados e inactivados (mediante enzimas específicas). La interacción de los neurotransmisores con sus receptores y las consecuencias de esta interacción son fundamentales para el proceso de comunicación neuronal sináptica.

Los receptores de los neurotransmisores pueden ser ionotrópicos, formados por sub-unidades dispuestas en un arreglo pentaméricos circunscribiendo un espacio virtual transmembranal cuya apertura permite el flujo de iones a través de la membrana. En este caso, la interacción del neurotransmisor con el receptor ionotrópico daría lugar a la apertura de canales iónicos operados por el receptor, que permiten el flujo de  $\text{Na}^+$  y/o  $\text{Ca}^{++}$  hacia el espacio intraneuronal (sinapsis excitatorias) con efectos despolarizantes en la membrana post-sináptica; o bien, el flujo de  $\text{Cl}^-$  (sinapsis inhibitorias) con efectos hiperpolarizantes en la membrana post-sináptica. El registro electrográfico de los flujos de iones electropositivos, despolarizantes a través de receptores ionotrópicos da lugar a la identificación de potenciales post-sinápticos excitatorios (PPSE) o a la identificación de potenciales post-sinápticos inhibitorios (PPSI), ante el flujo hiperpolarizante de iones. Los receptores a los neurotransmisores pueden ser metabotrópicos, formados por cadenas proteicas que forman 7 asas a través de la membrana neuronal para finalmente quedar acoplados en el interior de la neuro-

na con sistemas de segundos mensajes intracelulares, entre los que destaca el acoplamiento con proteínas G. La interacción de los neurotransmisores con este tipo de receptores induce la activación de cascadas de señalización intracelular que finalmente dan por resultado la modificación del funcionamiento neuronal a través de la expresión de genes, síntesis de proteínas, activación de procesos enzimáticos específicos, apertura de canales iónicos, etc.

Si bien, las conexiones sinápticas pueden establecerse entre los extremos terminales (pre-sinápticos) de los axones y el soma (sinapsis axo-somáticas), el axón (sinapsis axo-axónicas) o las dendritas (sinapsis axo-dendríticas) de las neuronas post-sinápticas, estas últimas tienen gran relevancia en los procesos de flujo de señales entre las neuronas. De hecho, las arborizaciones dendríticas pueden adoptar configuraciones especiales en diversos tipos de neuronas (neuronas piramidales en el cuerno de Amón del hipocampo, y en la corteza cerebral, neuronas de Purkinje en el cerebelo). Las dendritas pueden desarrollar estructuras sinápticas especiales llamadas espinas dendríticas, las cuales, constituyen la parte post-sináptica de sinapsis (especialmente de naturaleza excitatoria) con gran eficiencia en los procesos de neurotransmisión. Las espinas dendríticas pueden permanecer a largo plazo o cambiar su número y configuración (filopodios, espinas delgadas, anchas, en forma de hongo), en el término de horas ante estímulos exógenos o endógenos apropiados. De esta manera, las sinapsis que incluyen espinas dendríticas pueden formar parte de los procesos plásticos que pueden modificar la comunicación neuronal, el flujo de señales eléctricas y señales químicas en los circuitos neuronales.

La síntesis de neurotransmisores, a partir de un aminoácido precursor para cada neurotransmisor, en los extremos terminales de las ramificaciones axónicas, da lugar a compuestos químicos neurotransmisores de bajo peso molecular entre los que se incluyen: Noradrenalina, Dopamina, Serotonina, Acetilcolina, Glutamato, Ácido gamma-aminobutírico, glicina, óxido nítrico. En cambio, otros compuestos de naturaleza peptídica y de alto peso molecular (Endorfinas, Encefalinas, Neurotrofinas y otros Neuropeptidos) que también participan como neurotransmisores, son sintetizados a nivel de los ribosomas en el soma de las neuronas y deben ser conducidos a través de microtúbulos hasta los extremos terminales de los axones, donde deben ser liberados para ejercer sus propiedades como neurotransmisores [5–9].

## **1.4. Procesamiento de información a base de señales eléctricas y químicas**

El cerebro es un complejo biosistema, procesador de información a base de señales eléctricas y químicas que en sus aspectos más básicos incluyen la generación de señales a nivel de las neuronas, donde los flujos continuos de iones, de naturaleza y magnitud variantes en el tiempo, da lugar inicialmente a fenómenos eléctricos localizados (cuya magnitud decrece rápidamente a pequeñas distancias de su origen), tales como, los potenciales post-sinápticos excitatorios y los potenciales post-sinápticos inhibitorios; así como a los potenciales de acción (o a la ausencia de éstos) capaces de desplazarse a lo largo de los axones, sin detrimento de su magnitud, hasta sus extremos terminales donde dan lugar a los procesos de neurotransmisión. Estas señales eléctricas y químicas constituyen códigos de información y representación, que requiere ser codificada y decodificada, durante el desarrollo de las múltiples y diferentes funciones cerebrales, en las que el flujo de información a través de las neuronas y en las interconexiones que forman parte de los circuitos neuronales parecen estar involucradas de manera importante en las diferentes formas de expresión del funcionamiento cerebral, a través de las cuales puede interpretarse el significado que tiene la información procesada por los circuitos neuronales en las diferentes estructuras cerebrales.

De esta manera, los mecanismos mediante los cuales las neuronas generan las señales eléctricas y químicas, la relación entre los diferentes tipos de interconexiones en los circuitos neuronales y su relación, la expresión de las funciones cerebrales, a través de procesos conscientes o de procesos fuera de la percepción consciente de los individuos; así como los mecanismos a través de los cuales la experiencia modifica la estructura y función de las interconexiones neuronales, son motivos relevantes de estudio en el campo de las neurociencias.

## 1.5. Diversas formas de expresión de la actividad eléctrica cerebral.

En particular, el registro de la actividad eléctrica cerebral a diversos niveles de organización biológica y mediante diferentes dispositivos de registro, permite el análisis de las características de esta importante forma de expresión del funcionamiento cerebral. El registro de potenciales post-sinápticos excitatorios, de potenciales post-sinápticos inhibitorios y de potenciales de acción mediante microelectrodos ( $1 \mu m$  en la punta de registro) intra o extracelulares permite el análisis de las características de estos fenómenos eléctricos a nivel de unidades neuronales (registro unitario) y/o sinápticas. La actividad multineuronal o multiunitaria formada por potenciales de acción, coincidentes o en sucesión temporal a intervalos relativamente breves, generados en grupos de neuronas puede ser registrada mediante electrodos con un diámetro del orden de  $40 - 60 \mu m$  en la punta de registro y representa la sumatoria temporo-espacial de la actividad eléctrica unitaria de las neuronas que forman parte de conglomerados neuronales interconectados y posiblemente bajo condiciones similares de información aferente.

A otros niveles de organización biológica de mayor complejidad, los flujos de iones electropositivos y electronegativos que resultan de la actividad de gran número de neuronas incluidas en porciones relativamente grandes de tejido nervioso ( $mm^3$  o mayores) dan lugar a campos eléctricos oscilatorios dependientes del curso temporal de las variaciones de la actividad neuronal subyacente. El registro de la actividad eléctrica cerebral a este nivel de organización biológica, que incluye al electroencefalograma (EEG) puede realizarse mediante macroelectrodos con superficies de registro del orden de  $1 mm$  de extensión o mayores. Este es el caso del registro transcutáneo del EEG de la corteza cerebral, mediante electrodos colocados sobre el cuero cabelludo en seres humanos o bien colocados en el cráneo o en estructuras subcorticales en animales de experimentación, mediante electrodos de tamaño y forma apropiados. Así se han identificado diversos tipos de bandas en el EEG de la corteza cerebral o de estructuras cerebrales subcorticales que se distinguen por su forma, su magnitud, su frecuencia y por la localización topográfica de sus sitios de registro [10]: la banda *delta*, de forma irregular, con una amplitud oscilando alrededor de  $100 - 200 \mu V$ ,

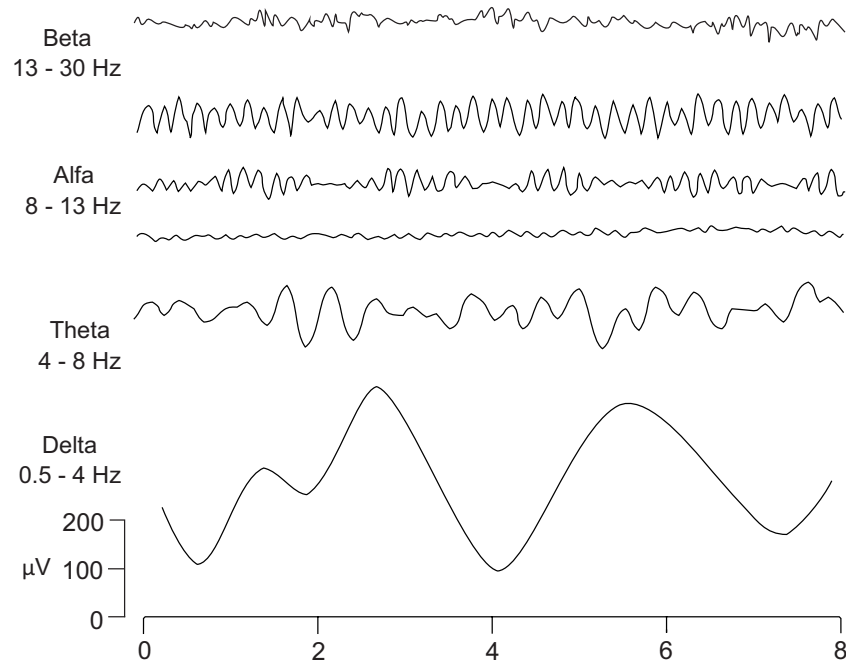


Figura 1.1: Cuatro bandas normales del cerebro, desde las altas a las bajas frecuencias [11].

0.5–4.0 Hz, características de la fase del sueño de bandas lentas; la banda *theta*, sincrónicas, de forma regular, su amplitud oscila alrededor de los  $70\mu V$ , 4.0 – 7.5 Hz, características del sueño de movimientos oculares rápidos y diversos procesos conscientes tales como el aprendizaje y la memoria, la meditación y los fenómenos consumatorios de diversos patrones conductuales; la banda *alfa*, sincrónicas, su voltaje cercano a los  $50\mu V$ , 8.0 – 13.0 Hz, características del registro EEG de la región occipital en individuos conscientes, con los ojos cerrados y sin actividad mental intencional; la banda *beta*, irregulares, entre  $20 - 30\mu V$ , 14.0 – 20.0 Hz, características del estado de alerta y del sueño de movimientos oculares rápidos; la banda *gamma*, irregulares, presentando una amplitud promedio entre  $10 - 20\mu V$ ,  $> 20.0$  Hz, presentes durante diversas situaciones asociadas a procesos conscientes (Figura 1.1).

Tratando de que los registros EEG realizados por diferentes investigadores, en diferentes grupos de sujetos, sean cuantitativamente comparables, los electrodos de registro son colocados siguiendo una metodología estándar; por ejemplo el sistema internacional 10 – 20 (Figura 1.2).

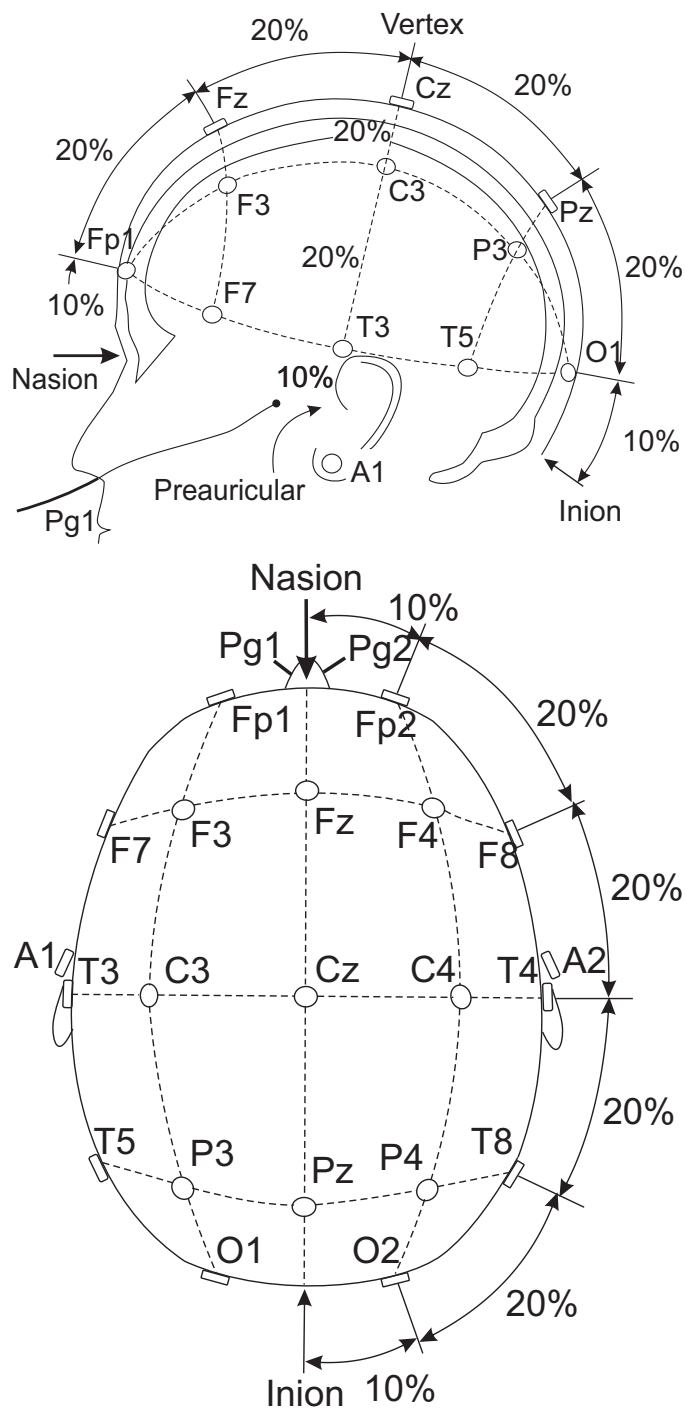


Figura 1.2: Colocación de electrodos de acuerdo al sistema internacional 10-20 [12].

## 1.6. Análisis en frecuencia de señales

Cualquier señal continua y periódica puede representarse como la suma de una serie de ondas sinusoidales adecuadamente elegidas. En especial, las señales biológicas como el EEG varían de manera continua, ya que está definida en todo instante de tiempo; así como, su representación como señal eléctrica. Sin embargo, de ese modo, no pueden ser registradas en un archivo en un equipo de cómputo, ni se puede hacer ningún tratamiento con la información que contienen. Para ello debe tomarse una serie de muestras (valores de la señal en un instante de tiempo) en forma de valores numéricos, y ésta debe ser representativa de la señal, y no perder la información que contiene.

Las series de Fourier constituyen la herramienta matemática básica del análisis de Fourier empleado para analizar funciones periódicas a través de la descomposición de dicha función en una suma infinita de funciones sinusoidales mucho más simples (la cual se representa como la ecuación 1.1 [13]).

$$f(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} \left[ a_n \cos\left(\frac{2n\pi t}{T}\right) + b_n \sin\left(\frac{2n\pi t}{T}\right) \right] \quad (1.1)$$

$a_0$ ,  $a_n$  y  $b_n$  son los coeficientes de Fourier y  $T$  es el período. Se usan las series de Fourier para señales repetitivas y sistemas oscilantes, ya que las señales EEG no son repetitivas o bien, periódicas, se necesita usar un algoritmo diferente para analizarlos.

Una función o señal dada se puede convertir del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia mediante la transformada de Fourier, que descompone una función en la suma de un número de componentes de frecuencia de onda sinusoidal [13].

$$F[f(t)] = F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-i\omega t} dt \quad (1.2)$$

Las transformada de Fourier (Ecuación 1.2) de una señal periódica sólo tiene la energía a una frecuencia de base y de sus armónicos. Otra forma de decir esto es que una señal periódica puede ser analizada utilizando un dominio de la frecuencia discreta, ecuación

1.3.

$$F(\omega) = \sum_{t=-\infty}^{\infty} f(t)e^{-i\omega t} \quad (1.3)$$

Por otra parte, una señal discreta en el tiempo da lugar a un espectro de frecuencia periódica (Ecuación 1.3). Por tanto, la transformada rápida de Fourier (TRF) es un eficiente algoritmo que permite calcular la transformada de Fourier discreta (Anexo 1).

Las señales biológicas son siempre finitas en el tiempo. Una razón es que no es posible capturar datos por siempre y, se debe de decidir cuánto tiempo se debe capturar el fenómeno para obtener la información deseada [14]. Es decir, un evento biológico es breve o transitorio.

## 1.7. ANOVA y prueba de Tukey

El análisis de varianza se define como una técnica en la que la varianza total de un conjunto de datos se divide en dos o más componentes, y cada uno de ellos se asocia con una fuente específica de variación, de manera que durante el análisis es posible encontrar la magnitud con la que contribuye cada una de esas fuentes en la variación total.

El análisis de varianza (ANOVA) tiene amplia aplicación en el análisis de datos derivados de experimentos y se utiliza para cumplir dos objetivos 1) estimar y probar hipótesis respecto a las varianzas de las poblaciones y 2) estimar y probar hipótesis respecto a las medias de las poblaciones [15]. Se puede utilizar en las situaciones en las que nos interesa analizar una respuesta cuantitativa, llamada habitualmente variable dependiente, medida bajo ciertas condiciones experimentales identificadas por una o más variables categóricas (por ejemplo tratamiento, sexo, edad) llamadas variables independientes. Cuando hay una sola variable que proporciona condiciones experimentales distintas, el análisis recibe el nombre de ANOVA de un factor.

Entre pruebas de comparación múltiples a posteriori que se utilizan a continuación de la técnica de ANOVA se encuentra la prueba de HSD Tukey. El objetivo principal del ANOVA es contrastar si existen diferencias entre las medias de los niveles de las variables (factores). Cuando hay solo dos medias, el ANOVA es equivalente a la prueba *t*-Student

para el contraste de dos medias.

Muchas veces interesa saber que medias difieren entre sí después de realizar el ANOVA. Para realizar contrastes posteriores existen diferentes métodos, siendo la corrección de Tukey la más habitual de todas ellas.

## 1.8. ANOVA unilateral

El tipo más simple de análisis de varianza es el que se conoce como análisis de varianza unilateral, en el cual se investiga una sola fuente de variación o factor.

En una situación característica, se utiliza el análisis de varianza unilateral para probar la hipótesis nula que indica que todas las poblaciones tienen medias iguales.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

$H_A$ : No todas las  $\mu_j$  son iguales.

Esta prueba se basa en la comparación de la suma de los cuadrados y medias debidas a la variabilidad entre grupos, y a la variabilidad intra grupos. Ambas sumas son estimaciones independientes de la variabilidad global, de manera que, si el cociente entre la primera y la segunda es grande, se tendrá mayor probabilidad de rechazar la hipótesis nula.

## 1.9. Suma total de cuadrados

La suma total de cuadrados, es la suma de los cuadrados de las desviaciones de las observaciones individuales a partir de la media de todas las observaciones tomadas juntos. La suma total de cuadrados ( $SC_{total}$ ) se define como:

$$SC_{total} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})^2 \quad (1.4)$$

donde:  $\sum_{i=1}^{n_j}$  indica que hay que sumar las desviaciones al cuadrado para cada grupo y  $\sum_{j=1}^k$  indica que hay que sumar los totales de las  $k$  grupos que se obtienen al aplicar  $\sum_{i=1}^{n_j}$ .

A la suma de cuadrados dentro de los grupos ( $SC_{dentro}$ ), algunas veces se le conoce como suma de cuadrados residuales o de errores.

$$SC_{dentro} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 \quad (1.5)$$

La suma de cuadrados entre los grupos ( $SC_{entre}$ ).

$$SC_{entre} = n \sum_{j=1}^k (x_j - \bar{x})^2 \quad (1.6)$$

Si se encuentra que la suma de los cuadrados es igual a la suma de cuadrados entre los grupos más la suma de los cuadrados dentro de los grupos.

$$\begin{aligned} SC_{total} &= SC_{entre} + SC_{dentro} & (1.7) \\ \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})^2 &= n \sum_{j=1}^k (x_j - \bar{x})^2 + \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 \\ Total &= tratamientos + errores \end{aligned}$$

Con la suma de los cuadrados es posible calcular dos estimaciones de la varianza común de la población  $\sigma^2$ . Puede demostrarse que cuando las suposiciones se cumplen y las medias de las poblaciones son todas iguales, tanto la suma de cuadrados dentro de los grupos como la suma de cuadrados entre los grupo, si se dividen entre sus respectivos grados de libertad producen estimaciones de  $\sigma^2$  insesgadas e independientes [15].

## 1.10. Cálculo de grados de libertad

Los grados de libertad entre grupos  $GL_{entre}$ , dentro de los grupos  $GL_{dentro}$  y total  $GL_{total}$  se calculan de la manera siguiente:

$$GL_{entre} = k - 1 \quad (1.8)$$

$$GL_{dentro} = N - k \quad (1.9)$$

$$GL_{total} = N - 1 \quad (1.10)$$

### 1.11. Cálculo de los cuadrados medios

El cuadrado medio entre grupos  $CM_{entre}$  y el cuadrado medio dentro de grupos  $CM_{dentro}$  se calculan de la manera siguiente:

$$CM_{entre} = \frac{SC_{entre}}{GL_{entre}} \quad (1.11)$$

$$CM_{dentro} = \frac{SC_{dentro}}{GL_{dentro}} \quad (1.12)$$

### 1.12. Razón de varianza

El estadístico de contraste o razón de varianza (R.V.) para realizar la prueba ANOVA se construye de la forma siguiente:

$$R.V. = \frac{CM_{entre}}{CM_{dentro}} \quad (1.13)$$

#### 1.12.1. Decisión estadística

Para tomar una decisión es necesario comparar la R.V. calculada contra el valor crítico de  $F$ , que puede obtenerse de tablas con los correspondientes grados de libertad  $k - 1$  en el numerador y  $N - k$  en el denominador. Si el valor calculado para R.V. es mayor o igual que el valor crítico de  $F$  se rechaza la hipótesis nula.

### 1.13. U de Mann-Whitney

Es un procedimiento no paramétrico que se basa en las jerarquías de las observaciones. Las suposiciones que fundamentan la prueba de Mann Whitney son las siguientes:

1. Las dos muestras, de tamaños  $n$  y  $m$ , respectivamente que se utilizan para el análisis han sido extraídas de manera independiente y en forma aleatoria de sus poblaciones respectivas.
2. La variable de interés es continua

3. Si las poblaciones son diferentes, varían solamente en lo que respecta a sus medianas.

Cuando se satisfacen estas suposiciones puede probarse la hipótesis nula de que las poblaciones tienen medianas iguales. Para calcular el estadístico  $U$  se asigna a cada uno de los valores de las dos muestras su rango para construir.

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1 \quad (1.14)$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2 \quad (1.15)$$

$n_1$  y  $n_2$  son los tamaños respectivos de cada muestra;  $R_1$  y  $R_2$  es la suma de los rangos de las observaciones de las muestras 1 y 2 respectivamente. El estadístico  $U$  se define como el mínimo de  $U_1$  y  $U_2$ . Los cálculos tienen que tener en cuenta la presencia de observaciones idénticas a la hora de ordenarlas. No obstante, si su número es pequeño, se puede ignorar esa circunstancia.

## 1.14. Correlación de Pearson ( $r$ )

Cuando  $X$  y  $Y$  son variables aleatorias se tiene lo que se conoce como modelo de correlación. El objetivo es obtener una medida de la intensidad de la relación entre las dos variables, no importa que recta se ajuste.

En estadística, el coeficiente de correlación de Pearson es una medida de la relación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas. A diferencia de la covarianza, la correlación de Pearson es independiente de la escala de medida de las variables. De manera menos formal, podemos definir el coeficiente de correlación de Pearson como un índice que puede utilizarse para medir el grado de relación de dos variables siempre y cuando ambas sean cuantitativas.

En el caso de que se esté estudiando dos variables aleatorias  $X$  y  $Y$  sobre una población; el coeficiente de correlación de Pearson se simboliza con la letra  $\rho_{X,Y}$ , siendo la expresión que nos permite calcularlo:

$$\rho_{X,Y} = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)]}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (1.16)$$

Donde:

$\rho_{XY}$  es la covarianza de  $(X, Y)$ .  $\sigma_X$  es la desviación típica de la variable  $X$ .  $\sigma_Y$  es la desviación típica de la variable  $Y$ .

Interpretación

El valor del índice de correlación varía en el intervalo  $[-1, 1]$ :

- Si  $r = 1$ , existe una correlación lineal directa perfecta entre las dos variables. El índice indica una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa: cuando una de ellas aumenta, la otra también lo hace en proporción constante.
- Si  $0 < r < 1$ , existe una correlación positiva.
- Si  $r = 0$ , las dos variables no están correlacionadas en forma lineal.
- Si  $-1 < r < 0$ , existe una correlación negativa.
- Si  $r = -1$ , indica una correlación negativa lineal inversa perfecta. El índice indica una dependencia total entre las dos variables llamada relación inversa: cuando una de ellas aumenta, la otra disminuye en proporción constante.

## 1.15. Prueba *t* de Student

Tras realizar el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, debemos determinar si dicho coeficiente es estadísticamente diferente de cero. Para dicho cálculo se aplica una prueba basada en la distribución de la *t* de Student

$$Error(r) = \sqrt{\frac{1 - r^2}{n - 2}} \quad (1.17)$$

Si el valor del  $r$  calculado supera al valor del error estándar multiplicado por la *t* de Student con  $n - 2$  grados de libertad (donde  $n$  es el número de muestras que se tienen), diremos que el coeficiente de correlación es significativo.

## 1.16. Espectros de potencia absoluta y relativa

La significancia estadística de un coeficiente debe tenerse en cuenta conjuntamente con la relevancia clínica del fenómeno que estudiamos. La TRF permite separar una señal EEG en los componentes de frecuencias que la constituyen; y calcular la amplitud de cada uno de ellos para, posteriormente, agruparlos en bandas de frecuencias particulares. Estas amplitudes (por frecuencias individuales o agrupadas en bandas) constituyen el espectro de amplitudes de la señal en estudio. El espectro de potencias absolutas de una señal es el espectro de amplitudes elevado al cuadrado (la amplitud en cada frecuencia se eleva al cuadrado). La suma de todos los valores de potencia absoluta, que forman el espectro, se llama potencia absoluta comprendida entre la curva del espectro y el eje de las abscisas (Figura 1.3). El espectro de potencia relativa se obtiene a partir del espectro de potencia absoluta, calculando el porcentaje de la potencia absoluta en cada frecuencia respecto a la potencia absoluta total.

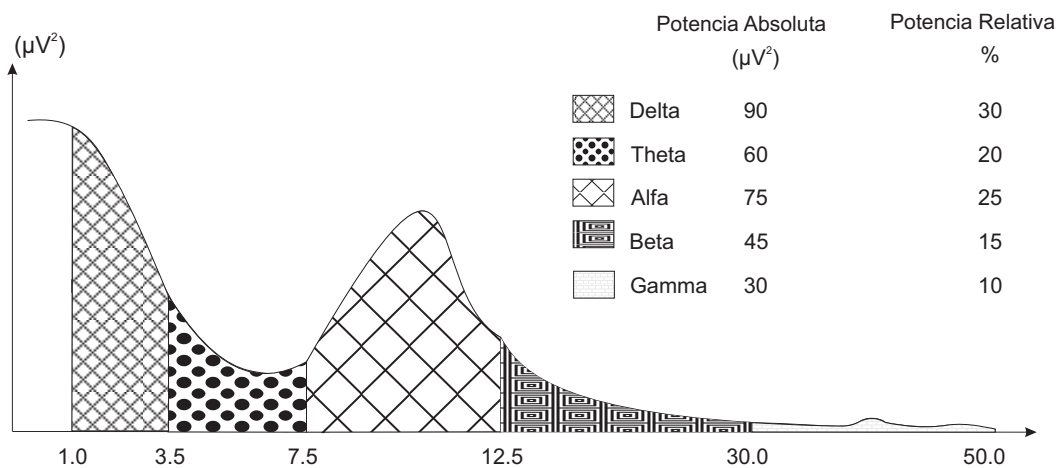


Figura 1.3: Se ilustra un espectro de potencia absoluta, el cual es equiparable al área bajo la curva. Se han resaltado 5 bandas de frecuencias, de las cuales se muestra su contribución a la potencia absoluta y a la potencia relativa.

## 1.17. Aprendizaje incidental e intencional

La adquisición de información referente a los eventos diarios se adquiere principalmente a través de dos formas de procesamiento, el aprendizaje incidental y el aprendizaje

intencional.

El aprendizaje incidental se refiere a la adquisición de información que se logra sin estar consciente de ello y aun así ser recordada; sin embargo se requiere de un proceso consciente para la recuperación de la información que fue adquirida a través del aprendizaje incidental. Por otro lado, el aprendizaje intencional se refiere a la información que se adquiere porque nos lo proponemos, es decir de forma deliberada, y tanto la adquisición como la recuperación es de manera consciente.

Está comprobada la participación de los lóbulos temporal y frontal en los procesos de codificación y recuperación de información en la memoria episódica [16–18], aunque la corteza prefrontal izquierda parece participar principalmente en procesos de codificación de información episódica, mientras la corteza prefrontal derecha está envuelta principalmente en su recuperación [19]. Dado que alguna información episódica es incidentalmente adquirida, surge una pregunta sobre la participación de las mismas estructuras cerebrales y procesos neuronales similares, en la codificación de la información episódica e incidental.

Estudios de neuro-imágenes mediante resonancia magnética funcional (fMRI), han demostrado la participación del lóbulo temporal medial en la codificación de la memoria. Esto ha sido mostrado mediante el aumento en la activación de estas estructuras cerebrales durante la adquisición tanto de información intencional o incidental de elementos novedosos o de su recuperación en comparación a la activación de estas estructuras durante el mismo proceso cuando se usan elementos familiares [18, 20–23].

La activación de diferentes regiones cerebrales han sido comparadas a través de cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional en pacientes, durante la recuperación de palabras, habiendo sido éstas aprendidas intencionalmente o incidentalmente. Así, la activación hipocampal se relacionó con el correcto aprendizaje, independientemente de la intencionalidad del mismo; mientras, el recuerdo de palabras aprendidas incidentalmente fue relacionado a la activación de la corteza parietal lateral derecha o izquierda, así como la corteza frontopolar derecha [24]. Sin embargo, también ha sido observado la codificación de información aprendida incidentalmente, la cual ocurre dentro de las mismas estructuras cerebrales, región hipocampal, cortezas perirrinal y parahipocampal, del lóbulo temporal medial involucrado en la codificación del aprendizaje intencional [25]. Se encontró una ac-

tivación diferencial de estructuras cerebrales entre seres humanos jóvenes y viejos, a través de las señales obtenidas mediante la medición de la magnitud de la demanda del aporte de oxígeno al cerebro y/o a estructuras cerebrales específicas (BOLD, Blood Oxygenation Level-Dependent) y fMRI, durante la codificación de la información de escenas en tareas de aprendizaje incidental en la cual los sujetos fueron instruidos para clasificar las escenas (interior o exterior); bajo estas condiciones las personas mayores mostraron un decremento de la activación del hipocampo izquierdo, pero una activación incrementada en las regiones corticales prefrontales, más que en las personas jóvenes. Sin embargo, los grupos fueron agrupados de acuerdo a su desempeño, las personas mayores demostraron la misma eficiencia que los jóvenes en resolver la tarea [26]. En estos resultados se observó que las diferencias en la activación cerebral regional parece tener relación con la edad, pero su asociación con la eficiencia o desempeño en la tarea de aprendizaje incidental se desconoce.

Estudios de EEG han mostrado que la actividad eléctrica está correlacionada con el aprendizaje intencional durante la codificación; así como, durante la recuperación de una lista de palabras aprendidas; así como, información semántica e información visuoespacial. Las correlaciones entre la potencia theta y gamma del EEG en el desempeño de la memoria han sido consistentemente reportadas [27, 28]. Ha sido propuesto que diferentes características de la actividad theta participen en la atención prolongada, y el mantenimiento de información, como memoria de trabajo (incremento de la potencia con el incremento de la carga de memoria), así como la recuperación y codificación episódica (incrementos transitorio de la potencia de theta como consecuencia de la sincronización relacionada con el evento principalmente en los sitios parietales) [27, 29]. Además, con el incremento previo de oscilaciones theta en regiones temporales que precede la presentación de un estímulo exitoso [30]. Asimismo, respuestas en ambas bandas theta y gamma mostraron actividad incrementada, cuando previa observación de objetos, éstos fueron reconocidos correctamente en comparación con los objetos no vistos, que son correctamente rechazados (efecto viejo/nuevo), cuando EEG es registrado bajo periodos de recuperación [31].

Oscilaciones theta en regiones frontales se incrementan durante la codificación de estímulos que han sido recuperados con la asociación de la información contextual comparada con la codificación de un estímulo que fue recordado sin la asociación de información

contextual. Más aún, un incremento en la potencia theta media-frontal está relacionada a los procesos de interferencia los cuales son generados por material no etiquetado, el cual debe ser superado durante las pruebas de recuperación de memoria [32]. También, durante una prueba de aprendizaje incidental en el recuerdo de un objeto [33], consistiendo en figuras de objetos que previamente se clasificaron en vivos/no vivos o más grandes/más pequeños que una caja de zapatos, fueron presentadas a las personas para ser aprendidas y codificadas incidentalmente. La actividad en la banda gamma fue inducida por medio de la recuperación de las imágenes de los objetos (las imágenes fueron presentadas a los participantes pidiéndoles que respondieran si el objeto era viejo o nuevo). Bajo estas condiciones, la actividad de la banda gamma del EEG, siendo más alto en regiones parietales-occipitales, cuando el reconocimiento resultaba correcto (un objeto correctamente clasificado como viejo) en comparación con rechazos correctos (un objeto clasificado correctamente como nuevo) independientemente de los recuerdos de otras cualidades específicas de los objetos en cada prueba (ejemplo recordando los objetos y las tazas de recuperación/aprendizaje en la cual fue presentado (recolección) o recordando el objeto pero no la tarea de recuperación/aprendizaje en la cual fue presentado (familiaridad). Además, una actividad theta mayor (4–7.5 Hz) fue registrada en regiones corticales fronto-centrales cuando los objetos fueron correctamente reconocidos bajo condiciones de recolección en comparación con condiciones familiares. Una relación de actividad theta y tareas de objeto-memoria han sido asociadas a la función hipocampal utilizando fMRI, activación del hipocampo anterior, corteza perirrinal y la corteza parahipocampal anterior ha sido relacionada a la percepción de objetos novedosos, mientras las cortezas hipocampo posterior y parahipocampal posterior estuvieron activas durante el procesamiento de acomodo novedosos de objetos familiares [34, 35]. Un experimento en el cual tres objetos aleatoriamente ubicados en una malla de  $3 \times 3$  fueron presentados a cada persona, con el objetivo de que memorizaran sus posiciones, en un tiempo de 8 segundos, después las personas tenían que reconstruir la malla (utilizando el dispositivo de señalización de la computadora o ratón para ubicar los objetos en la malla vacía) en un periodo de 30 segundos, la correcta ubicación de estos objetos permitió analizar el correspondiente EEG relacionado con la recuperación. Al hacerlo, se observó un incremento en la actividad theta en los registros EEG, desde la región fronto-central a la región posterior, cuando la

ubicación de los objetos fue recordada correctamente [36]. Estos cambios en la actividad theta y gamma están asociados con la memoria episódica de posición de objetos, adquirida intencionalmente.

Es posible observar una disminución en la calidad de memoria de información espacial a medida en que la edad aumenta. Esto incluye deficiencia en la recuperación de la memoria explícita de ubicaciones de objetos en cuartos virtuales [37]; así como, deficiencias en recordar las posiciones de los objetos en imágenes. [38]. La memoria para ubicación de objetos es poco eficiente en adultos mayores cuando se requiere en las tareas asociaciones entre objetos y ubicaciones [39, 40]. Además, cuando se evalúa únicamente la información contextual (posición de los objetos sin poner atención a su identidad) se observa una mayor deficiencia en la información espacial más que en la información de identidad de objetos bajo condiciones de adquisición intencional [39]. Se propuso que los procesos neurales atencionales podrían no ser requeridos en la codificación de ubicación espacial [41]. Estos procesos podrían ser ligeramente alterados por la edad.

No obstante, la evidencia demuestra que la memoria espacial episódica y otras modalidades de memoria episódica obtenidas de diversos estudios, se pierden con la edad. A pesar de que los resultados son altamente variables debido a las diferencias metodológicas con respecto a los horarios experimentales, la especificidad de la localización y los elementos y métodos incidentales o intencionales para la adquisición de información [40]. De esta manera, conlleva a desempeñar diferenciales en la eficiencia entre personas mayores y jóvenes en tareas ejecutadas bajo condiciones incidentales o intencionales. Más aún, la evaluación específica de memoria de localización espacial confirmó una pérdida de memoria marcada bajo condiciones de aprendizaje incidental para adultos mayores. De hecho, adultos mayores que tuvieron un desempeño deficiente en el aprendizaje de ubicaciones espaciales de acuerdo al aprendizaje incidental tuvieron un desempeño mejor en el aprendizaje intencional y codificación de información [38].

Es posible que existan diferencias entre codificación incidental e intencional de información visuoespacial entre adultos jóvenes y adultos maduros, presentando expresiones de actividad theta y gamma del EEG diferentes. El objetivo del presente trabajo es analizar las características de las bandas theta y gamma del EEG durante condiciones de

comportamiento incidental o intencional de codificación de aprendizaje, además durante el recuerdo de información adquirida incidental o intencional, en tareas visuoespaciales.

La adquisición y recuperación de información incidental e intencional son vulnerables en procesos de envejecimiento y trastornos neurodegenerativos.

## 1.18. Demencia y deterioro cognitivo leve

La demencia es un término que describe un deterioro de la capacidad mental lo suficientemente grave como para interferir en la vida diaria.

La demencia generalmente se diagnostica cuando el deterioro cognitivo adquirido se ha vuelto lo suficientemente grave como para poner en peligro el funcionamiento social y/o laboral de las personas.

El deterioro cognitivo leve es un estado intermedio entre una cognición normal y la demencia con habilidades funcionales esencialmente preservadas.

Los desordenes neurocognitivos tienen consecuencias tremendas para el individuo, sus familiares, el sistema para el cuidado de la salud y para la economía. En los Estados Unidos, la enfermedad de Alzheimer es una de las principales causas de muerte y admisión hospitalaria. Además, los cuidadores familiares sufren de un incremento en el estrés emocional, de presión y problemas de salud. En números absolutos, se estimaron 35.6 millones de personas en el mundo con demencia en 2010 y un número que se espera alcanzar para el 2050 es de 115.4 millones de personas. La prevalencia de la demencia incrementa exponencial con el aumento de la edad. La prevalencia es más alta en Latinoamérica que en el resto del mundo.

Los médicos consideran factores de riesgo a la depresión, problemas cardiovasculares y problemas con el aumento en el uso de medicamentos [42]. Algunas demencias son causadas por genes autosómicos dominantes. Se han identificado varios genes que incrementan la susceptibilidad de padecer algún tipo de demencia. Existen otros factores de riesgo como los factores médicos entre los que destacan la enfermedad cardiovascular y la inflamación. Asimismo, factores psiquiátricos como la depresión y estrés postraumático, entre otros.

Entre los factores de protección se encuentra la educación y actividad cognitiva (educación superior, educación bilingüe, las actividades del ocio populares).

Los factores farmacológicos, como las terapias han sido asociadas a la reducción del riesgo de demencias. Se han probado los efectos protectores de las drogas antiinflamatoria, estrógenos, entre otros, inhibidores de la colinesterasa, antagonistas de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), agentes bloqueadores de la dopamina, benzodiazepinas, agentes serotoninérgicos. La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más común caracterizada por una pérdida progresiva de las sinapsis y de las neuronas, con acumulación de placas amiloides y una deficiencia colinérgica prominente. Típicamente se diagnostica en la octava o novena década de la vida, pero las formas tempranas de la enfermedad puede ser diagnosticada ya en la quinta década.

La evaluación clínica se puede realizar mediante DSM-S (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales), evaluación cognitiva Montreal, mini-cog, y miniexamen del estado mental.

Varios tipos de demencias pueden ser diagnosticados con imagen de resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones [43].

## 2. Antecedentes

El registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electrodos colocados en estructuras cerebrales específicas en el interior del cerebro o en la superficie del cráneo en animales de experimentación [44–49], así como mediante electrodos colocados sobre el cuero cabelludo en seres humanos [50–57] ha permitido identificar la presencia de actividad eléctrica oscilatoria durante la realización de tareas y actividades cognitivas. En estas condiciones, los resultados del análisis de las características de la actividad oscilatoria del electroencefalograma (EEG) han sustentado una propuesta acerca de la importancia de dicha actividad eléctrica para facilitar los procesos cerebrales involucrados en el aprendizaje y memoria [58–63].

Los resultados de diversos estudios en animales de experimentación han dado lugar a la identificación de la relación de las funciones cognitivas con ciertas características de la actividad oscilatoria en la banda theta del EEG con base en la coincidencia del incremento de su potencia (magnitud de las señales eléctricas oscilatorias en un rango circunscrito de frecuencias; 4 – 12 Hz en roedores, 4 – 8 Hz en seres humanos) con el incremento de la sincronía entre la actividad theta y los patrones de disparo neuronal intermitente de poblaciones de neuronas en estructuras cerebrales específicas, tales como el hipocampo y la corteza prefrontal durante procesos de aprendizaje y memoria [44–47, 61, 64–68].

La actividad theta es generada en el hipocampo por corrientes eléctricas inducidas por la actividad sináptica tanto en las neuronas piramidales del segmento CA1 del cuerno de Amón, como en las neuronas granulares del giro dentado, a partir de las descargas rítmicas de sus conexiones nerviosas aferentes [69]. Los registros en serie del EEG del hipocampo en

diferentes regiones, desde la superficie hacia la profundidad, de esta estructura en animales anestesiados han permitido construir un perfil electroencefalográfico de la actividad theta en el que su máxima amplitud se registra en el estrato *oriens* del segmento CA1 del cuerno de Amón y en el estrato molecular de la hoja dorsal del giro dentado, con un desfase de aproximadamente  $180^\circ$  en las oscilaciones electrográficas theta registradas en ambas estructuras [70, 71]. La actividad theta también puede registrarse en otras regiones del hipocampo, así como en el giro del cíngulo [72], el hipotálamo [73], la corteza entorrinal [74] y la neocorteza [75, 76], aunque con menores amplitudes y diferentes relaciones de fase; por lo que se ha propuesto que las oscilaciones electrográficas en la banda theta podrían tener relevancia fisiológica más allá de la estructura y la función hipocampales [77, 78].

Diversos estudios experimentales con registros intracerebrales han aportado evidencias de que la actividad eléctrica espontánea del hipocampo cambia continuamente en relación con la actividad motora concurrente [69, 70]. Asimismo, se han encontrado relaciones entre las oscilaciones de la actividad theta hipocampal y el movimiento del individuo en el ambiente [79], la ejecución de patrones conductuales con orientación específica [80] y el grado de aprendizaje de un ambiente dado [81], que requieren el procesamiento de información exteroceptiva relevante. Con respecto a la evaluación experimental del aprendizaje espacial y su relación con la expresión de la actividad theta, los resultados muestran un incremento en la actividad theta de alta frecuencia en el segmento CA1 del hipocampo durante la adquisición de información espacial dependiente del hipocampo en una prueba de aprendizaje de lugar. Este incremento de potencia de la actividad theta no fue observado cuando los animales aprendieron la ubicación de un sitio específico en el entorno mediante estrategias que no dependen del hipocampo, esto es mediante el aprendizaje de señal y el aprendizaje egocéntrico [44, 45, 82]. De hecho, la orientación espacial que permite mantener un curso o trayectoria de un lugar a otro se basa en diferentes estrategias de aprendizaje y memoria: el aprendizaje de señal, el aprendizaje egocéntrico, y el aprendizaje espacial o mapeo cognoscitivo [83, 84]; los dos primeros están organizados por un sistema de memoria que incluye al cuerpo estriado, mientras que el mapeo cognoscitivo depende de un sistema de memoria que involucra primordialmente la participación del hipocampo [85–87]. En este caso, la adquisición de información espacial se realiza a partir de las relaciones que guar-

---

dan entre si los diferentes objetos del ambiente (configuración) y con respecto al sujeto, el cual debe configurar una representación cognoscitiva del ambiente, para lo cual la actividad hipocampal juega un papel preponderante [84–88].

Asimismo, en el proceso de recuperación de información almacenada en la memoria se requiere la participación de la corteza prefrontal como lo indican las diversas alteraciones en la recuperación de la memoria asociadas a lesiones de esa estructura, que pueden incrementarse notablemente cuando el daño involucra también a la corteza temporal medial [50].

La actividad theta y su posible correlación con funciones cognoscitivas han sido menos estudiadas en primates [47, 89]; sin embargo, se ha sugerido que la relación del ritmo theta con las funciones cognoscitivas también puede ser relevante en los seres humanos [77], en el marco de propuestas de modelos referentes a los mecanismos cerebrales de las funciones cognoscitivas [65] y su relación con los resultados de estudios neuropsicológicos y las alteraciones de la memoria resultantes de lesión o alteración funcional del hipocampo, entre otras estructuras cerebrales ubicadas en el lóbulo temporal [50, 90–98].

La participación de la actividad theta como parte del mecanismo de codificación de la información espacial dependiente del hipocampo, que ha sido demostrada en animales de experimentación [44, 45, 82], podría ocurrir en seres humanos; en contraste, para establecer la relación de la actividad theta con las funciones cognoscitivas en seres humanos ha sido necesario recurrir al análisis la actividad EEG registrada en el cuero cabelludo durante una tarea cognoscitiva dependiente de la participación predominante del hipocampo, en la que sea posible disociar los componentes de adquisición y recuperación de información espacial [59, 60, 62, 63, 67, 68, 99]. En este contexto, la memoria declarativa (capacidad para recordar episodios autobiográficos y hechos complejos) es el resultado de tres etapas subsecuentes de procesamiento de información: (1) codificación, que se refiere a la etapa inicial cuando la información llega al cerebro a partir de los sistemas sensoriales o de la imaginación, implica un proceso de conversión de los estímulos percibidos en trazos neurofisiológicos duraderos que es decisivo para determinar lo que sería almacenado en la memoria; (2) almacenamiento, en esta etapa la información codificada en la memoria es susceptible de ser modificada en función de su consolidación, distorsión, interferencia u olvido; (3) recuperación

de información mediante procesos que permiten acceder a la información almacenada y ubicarla en el ámbito de los procesos conscientes para su utilización [50, 93, 100].

De esta manera, a partir del registro y evaluación del EEG mediante análisis espectral de potencia en seres humanos, diferentes autores se han enfocado en el estudio de la relación entre la actividad EEG en el rango de frecuencias de la banda theta con las funciones de aprendizaje y memoria en individuos sin alteraciones cognoscitivas. Así se han mostrado incrementos de la potencia de la actividad rítmica theta relacionados con la codificación y recuperación de la memoria; así como durante el reconocimiento de palabras y frases [27, 101, 102]. En los trabajos que sustentan la relación entre la actividad theta y las funciones de procesamiento de memoria en seres humanos, la actividad theta ha sido asociada con el establecimiento de la memoria declarativa, la memoria de reconocimiento, la memoria de trabajo, y la memoria espacial [27, 56, 57, 103–107]. Con respecto a la memoria espacial, el registro de actividad EEG con electrodos subdurales en pacientes epilépticos [107] mostró cambios en la actividad theta en varias regiones corticales durante la navegación en laberintos virtuales, dependiendo de la tarea realizada. De esta manera, se observó que la actividad theta estuvo presente solamente durante episodios bien definidos, asociados con el aprendizaje o el recuerdo de los componentes de los laberintos. La sincronización theta del EEG fue significativamente mayor con el incremento de la complejidad de la tarea de aprendizaje espacial; lo que ha sustentado la posibilidad que la actividad theta sea también importante para la orientación espacial del desplazamiento (navegación) y su integración sensorial-motora en los seres humanos [108, 109]

De la misma manera, se han establecido relaciones entre las modificaciones de la actividad theta con situaciones fisiopatológicas en las que se encuentran involucradas alteraciones de las funciones cognoscitivas de naturaleza y magnitud diversas. Tal ha sido el caso de adultos con deterioro cognoscitivo moderado y de niños con alteraciones cognoscitivas y dislexia en quienes se ha utilizado el análisis de la potencia de bandas del EEG para el estudio de dichas alteraciones cognoscitivas y los cambios en el patrón de alta frecuencia de la banda theta se han interpretado como alteraciones en la codificación de nueva información involucrada en la memoria de trabajo [62, 110, 111].

Diversas alteraciones de las funciones cognoscitivas, que se han considerado co-

---

mo manifestaciones tempranas de procesos demenciales [112] han sido observadas en las personas conforme avanza el proceso de envejecimiento, especialmente en la modalidad de aprendizaje y memoria espacial, en la que se han identificado deficiencias en la capacidad de aprender y recordar información espacial en función de la orientación y la navegación en ambientes novedosos [113, 114]. Estas deficiencias cognoscitivas del aprendizaje espacial dependiente del hipocampo han sido asociadas al envejecimiento no solo en seres humanos sino también en individuos viejos podrían ser el resultado de la pérdida progresiva de conectividad sináptica excitadora y en el funcionamiento de los circuitos neuronales involucrados [115, 116]. Estas alteraciones del sustrato neural involucrado en las funciones cognoscitivas dependientes del hipocampo podrían dar por resultado cambios de la actividad theta asociados a la presencia de alteraciones cognoscitivas durante el envejecimiento, como ha sido observado en estudios recientes [111].

Dada la potencialidad del análisis de la actividad theta para la identificación de las características de los procesos cognoscitivos en seres humanos [56, 57, 105], en el presente trabajo se propone el registro de la actividad eléctrica cerebral subyacente a una tarea conductual sencilla que incluye la evaluación de la adquisición y la recuperación de información de manera separada y que requiere además de la función hipocampal para ser resuelta, en tanto que implica el establecimiento de la configuración espacial de un conjunto de objetos. La tarea conductual fue diseñada para proporcionar evidencia del enlace entre la actividad theta registrada en el cuero cabelludo y la actividad theta generada por el procesamiento de información por parte del hipocampo; mientras que en la evaluación de la recuperación de información se evaluará además la participación de la corteza prefrontal.

Se pretende identificar patrones definidos de actividad theta relacionados al procesamiento exitoso de información espacial tanto en el hipocampo (predominantemente durante la codificación) como en la corteza prefrontal (predominantemente durante la recuperación de información), que sirvan de indicadores de la función normal de dicha región cerebral, para posteriormente contrastarla con la actividad theta registrada en las mismas condiciones en sujetos que presenten alguna patología de estas estructuras cerebrales, o bien durante el envejecimiento que podría cursar con deterioro de la función hipocampal. El presente proyecto constituye la parte inicial de una serie de trabajos a dichos objetivos.



## **3. Justificación**

### **3.1. Planteamiento del problema**

Se han encontrado diferentes evidencias de una relación entre la magnitud de la potencia de la actividad theta, a partir del análisis espectral de potencia de este fenómeno electrográfico, con el desempeño en diferentes pruebas cognoscitivas. Esta situación ha dado lugar a la propuesta de que las oscilaciones de la banda theta del EEG están relacionadas a los procesos de codificación y/o recuperación de la memoria. Por ello adquiere relevancia la realización de pruebas en funciones cognoscitivas en las que se disocie la participación hipocampal durante la adquisición y recuerdo de la información espacial en seres humanos, independientemente de la ejecución motora y la integración somato sensorial, para identificar las posibles correlaciones entre la actividad theta y la eficiencia del aprendizaje y la memoria espacial, como se ha realizado en otras especies. Por lo anterior, el análisis de las características de la actividad theta, puede constituir un recurso diagnóstico valioso de alteraciones de las funciones cognoscitivas dependientes del hipocampo, presentes en etapas tempranas de procesos demenciales asociados al envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas.

### **3.2. Hipótesis**

La actividad theta del EEG registrada en las regiones frontal, prefrontal y temporal de la corteza cerebral durante una tarea de aprendizaje y memoria visuoespacial incidental/intencional, será mayor en los individuos jóvenes que en los adultos maduros, en

correlación con la eficiencia del procesamiento y recuperación de la información.

### **3.3. Objetivos**

#### **3.3.1. Objetivo general**

Determinar la correlación entre las características de la actividad theta del EEG registrada en las zonas frontal, prefrontal y temporal de la corteza cerebral, y la eficiencia del procesamiento y recuperación de la información en individuos voluntarios jóvenes o adultos maduros durante una tarea de aprendizaje y memoria espacial.

#### **3.3.2. Objetivos específicos**

1. Determinar la correlación entre las características (potencia absoluta entre derivaciones y entre bandas) de la actividad theta del EEG registrada en las zonas frontal, prefrontal y temporal la corteza cerebral con la eficiencia del procesamiento y recuperación de la información evaluada. Esto, a través de la ejecución de una prueba de aprendizaje y memoria espacial, en individuos jóvenes.
2. Determinar la correlación entre las características de la actividad theta (potencia absoluta entre derivaciones en las diferentes bandas) del EEG registrada en las zonas frontal, prefrontal y temporal de la corteza cerebral, y la eficiencia del procesamiento y recuperación de la información evaluada. Esto, a través de la ejecución de una prueba de aprendizaje y memoria espacial, en individuos maduros.

## 4. Material y métodos

### 4.1. Criterios de inclusión

El estudio se llevó a cabo siguiendo los lineamientos del reglamento de investigación institucionales correspondientes, con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de los Estados Unidos Mexicanos; así como la declaración de Helsinki 1975, enmendada en 1989, y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica, aplicables para la investigación en seres humanos.

El estudio se realizó en 26 personas quienes aceptaron participar voluntariamente en el estudio luego de haber sido debidamente informados acerca de las características del mismo, así como haber firmado el formato de consentimiento informado correspondiente (Anexo 2).

Las veintiséis personas, de sexo masculino, diestros, sin discapacidad visual que participaron en el estudio fueron separadas en grupos de adultos jóvenes ( $n = 14$ , 18 – 25 años de edad) o grupos de adultos maduros ( $n = 12$ , 45 – 65 años de edad).

Con la finalidad de no incorporar a las variables como depresión o algún tipo de demencia, se aplicaron las siguientes pruebas.

#### 4.1.1. Prueba de mini examen del Estado Mental

Previo a la colocación de electrodos, se realizó una entrevista con el participante con la finalidad de identificar algún deterioro cognitivo típico en pacientes con demencia,

mediante la aplicación de la prueba de mini examen del estado mental.

Se requirió a las personas quienes participaron en el estudio, una puntuación mayor a 23 en la Prueba de Mini examen del estado mental (Anexo 3).

#### **4.1.2. Inventario de depresión de Beck**

De igual manera, se aplicó el cuestionario depresión de Beck, requiriendo una puntuación inferior a 48 (Anexo 4) [117].

#### **4.1.3. Prueba de dominó**

Con la finalidad de evaluar la inteligencia en función de las facultades lógicas, se aplicó la prueba de dominó requiriendo un registro eficiente, es decir, en el rango de la media (70 – 90 %) (Anexo 5).

Asimismo, se solicitó su historial clínico referente a golpes o traumas en la cabeza.

El estudio se aprobó por parte del comité de investigación y Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”; se hizo un escrito, donde se obtuvo el consentimiento de cada individuo quien participó en el estudio.

### **4.2. Prueba de aprendizaje incidental/intencional visuoespacial y registro simultáneo del EEG.**

#### **4.2.1. Colocación de electrodos**

Previo a la colocación de electrodos fue necesario realizar una limpieza del cuero cabelludo del voluntario utilizando un gel limpiador con la finalidad de eliminar la grasa y células muertas del cuero cabelludo.

Utilizando electrodos superficiales de 10mm de diámetro, fabricados en plata pura y una pasta conductora ten20, fueron colocados en la cabeza de los participantes (colocación de electrodos según el sistema 10 – 20 internacional) en las regiones frontal, temporal y parietal.

#### 4.2.2. Aprendizaje incidental e intencional visuoespacial

El aprendizaje incidental e intencional visuoespacial, con registro simultáneo del EEG, fue diseñado de la manera siguiente:

1. Se tomaron 2 registros del EEG en condiciones de control
  - (a) un registro de 60 segundos de duración, con el sujeto sentado e inmóvil mirando una pantalla en blanco frente a él (Etapa I).
  - (b) un registro de 60 segundos de duración, con los ojos cerrados en la misma posición.
2. La prueba de aprendizaje y memoria y registro simultáneo del EEG se realizó de la manera siguiente:
  - (a) Se mostró a los voluntarios un laberinto (Figura 4.1a) con 6 objetos incrustados (pelota, taza, mariposa, reloj, pino y flecha) y se les dio la indicación de encontrar la ruta de mesa a maceta, que fueron los puntos de entrada y salida. Se les pidió que lo resolvieran mentalmente e indicaran con el movimiento de un dedo de la mano derecha cuando lo hubieran resuelto.
    - I. Se registró el tiempo que tardaron en resolver el laberinto.
    - II. Durante la resolución mental del laberinto se registró de manera continua el EEG.
  - (b) Se presentó nuevamente el laberinto con imágenes de objetos de referencia al sujeto y se les pidió que lo observaran durante un periodo de 60 segundos (Etapa II).
  - (c) Se le presentó el laberinto con imágenes de objetos de referencia a los voluntarios en una hoja de papel tamaño carta (Figura 4.1a) y se les pidió que trazaran en el papel la trayectoria recordada para la resolución del laberinto.
  - (d) Se colocó frente al sujeto una pantalla en blanco y se le pidió que recordara mentalmente, en el término de 30 segundos la trayectoria elaborada para la resolución del laberinto.

- (e) Se colocó una pantalla en blanco y se le pidió que recordara mentalmente, varias veces, la ruta de resolución del laberinto.
- (f) Se le presentó al sujeto un laberinto sin imágenes de objetos de referencia (Figura 4.1b). Se le pidió al sujeto que recordara mentalmente (sin expresarlo ni moverse) durante 60 segundos la posición de las imágenes de los objetos, sin importar si recuerda o no al objeto representado en cada una de ellas (Etapa III).
- (g) Posteriormente se le pidió al sujeto que señale con un lápiz las posiciones de las diferentes imágenes de los objetos en el mismo laberinto, impreso en una hoja tamaño carta (Figura 4.1b).
- (h) Se volvió a presentar el laberinto figura 4.1a y se les pidió a los sujetos que estudiaran las posiciones de los objetos durante 60 segundos.
- (i) Se les pidió a los participantes que marcaran nuevamente las posiciones de los objetos en un laberinto sin objetos (Figura 4.1b). Los incisos descritos anteriormente se muestran en el diagrama del proceso conductual (figura 4.2).

Como actividad preparatoria de cada sesión experimental se explicaron de manera amplia y detallada las etapas y acciones a realizar durante la prueba hasta la cabal comprensión del procedimiento por parte del sujeto voluntario.

### **Evaluación del desempeño conductual/aprendizaje incidental**

Los participantes fueron asignados a dos grupos de acuerdo a su efectividad en las pruebas de aprendizaje/memoria, es decir un grupo eficiente ( $n = 9$ ) que incluyó a los participantes que recordaron entre 5 – 6 posiciones de los objetos y al menos 4 en posición exacta y un grupo ineficiente ( $n = 17$ ) incluye a los participantes que recordaron 4 o menos posiciones de los objetos.

### **Evaluación del desempeño conductual/aprendizaje intencional**

Las personas fueron divididos de acuerdo a su efectividad en las pruebas de memoria/aprendizaje, es decir un grupo eficiente ( $n = 17$ ), incluye a aquellas personas, que

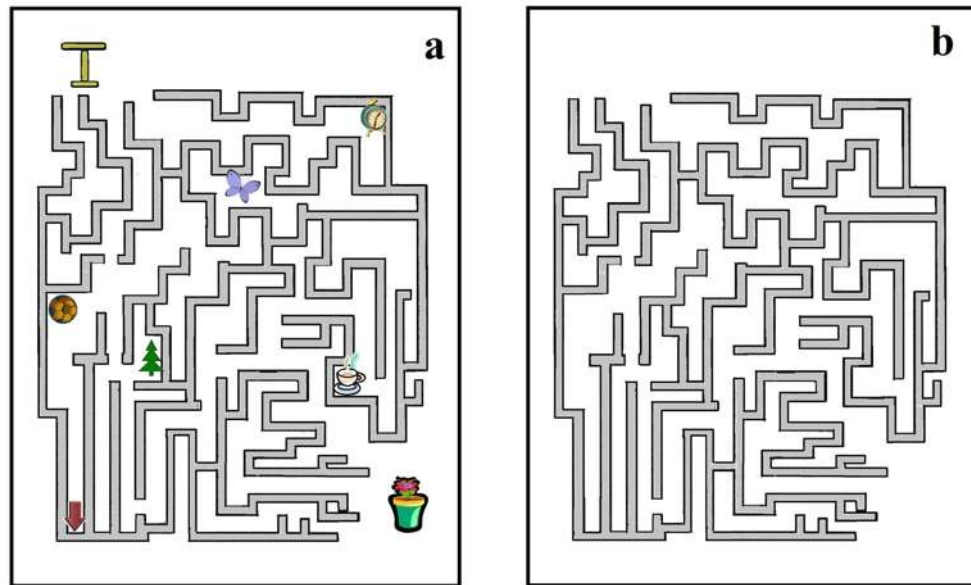


Figura 4.1: a) Laberinto que contiene señales visuoespaciales. b) Laberinto que carece de señales visuoespaciales, con la finalidad de probar el desempeño aprendizaje/memoria visuoespacial incidental o intencional.

recordaron las 6 posiciones de las figuras de los objetos, y al menos 5 en posición exacta y un grupo ineficiente ( $n = 9$ ) incluye a los participantes que recordaron 5 o menos posiciones.

### 4.2.3. Registros EEG

El EEG se registró en derivaciones monopares desde FZ, F3, F4, F7, F8, FP1, FP2, P3, P4, T5 y T6 según el sistema internacional 10-20 de colocación de electrodos, con respecto a los lóbulos de las orejas (Unidad NICOLET Biomedical Alliance Works EEG). Filtros de frecuencia pasa altas y pasa bajas se establecieron en 100 y 1 Hz, respectivamente, con una frecuencia de muestreo de 128 Hz. Se procesaron los registros EEG, en segmentos de un segundo (EEG imagine 2.2, soluciones de imágenes médicas 2002; Nic vue 2.5.1 Nicolet Biomedical 2002) por selección de muestras a través de filtros pasa bajas de frecuencias a partir de 4 Hz y de corte superior a 45 Hz, en una tasa de muestreo de 120 Hz, asimismo se utilizó el análisis de la Transformada Rápida de Fourier (TRF), para obtener los valores de la potencia absoluta en las bandas theta (4 – 8 Hz) y gamma baja (30 – 45 Hz) para

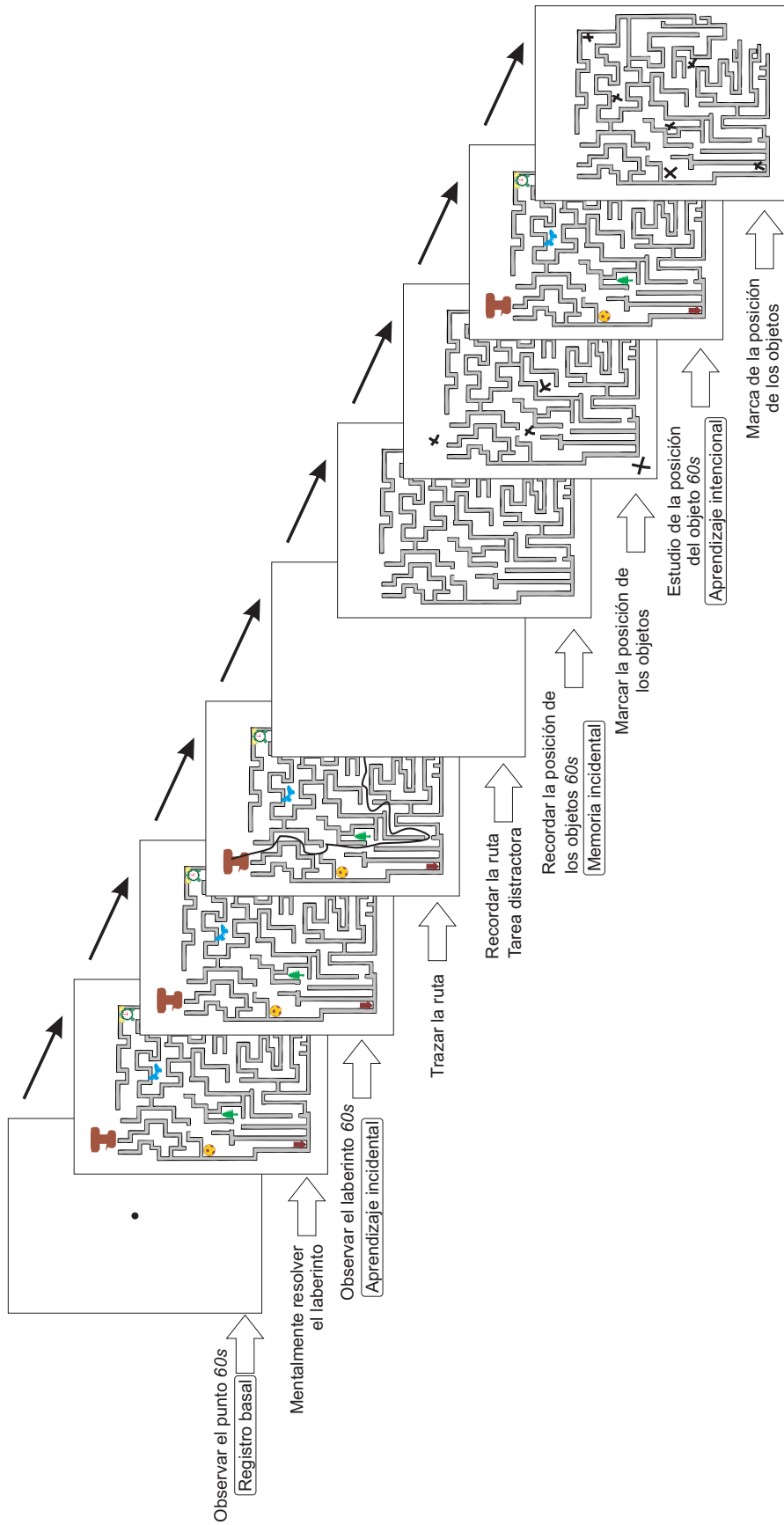


Figura 4.2: Diagrama del proceso conductual.

condición de comportamiento y derivación.

Para realizar la comparación del desempeño entre los grupos de parámetros en la memoria/aprendizaje incidental e intencional se utilizó la prueba  $t$  (índice de error y porcentaje de eficiencia Dominó), y la prueba  $U$  de Mann-Whitney (número total de posiciones recordadas, número de posiciones correctamente recordadas; así como las puntuaciones del inventario de depresión de Beck, años de estudio y edad). Además se calcularon las correlaciones (prueba de correlación de Pearson) entre los comportamientos de las variables en las pruebas de edad, años de estudio y Dominó.

Para los valores de potencia en las bandas theta y gamma se transformaron en su logaritmo natural. Con los que se procedió a realizar el análisis de varianza. Cuya hipótesis nula es que todas las medias de los logaritmos naturales son iguales y la hipótesis alternativas que al menos dos medias sean diferentes. En los casos donde fue rechazado la hipótesis nula, mediante el estadístico ANOVA se compararon las medias de los logaritmos naturales utilizando de comparación múltiple de Tukey para cada grupo.

Asimismo, se compararon los logaritmos naturales de los valores de potencia de theta y gamma entre grupos y entre etapas utilizando las mismas pruebas.

#### 4.2.4. Definición de variables

##### 1. Variables independientes:

- Grupo etario.
  - Adultos jóvenes (de 18 – 25 años de edad)
  - Adultos maduros (de 45 – 65 años de edad)

##### 2. Variables dependientes:

- Conductuales:
  - Número de objetos cuya posición recordó el participante.
  - Número de objetos cuya posición recordó el participante de forma correcta.
  - Índice de error de posición de los objetos recordados (en centímetros).
- Electroencefalográficas:

- Potencia absoluta de la actividad theta ( $\mu v^2/\text{Hz}$ ).
- Potencia relativa de la actividad theta (Porcentaje).

#### 4.2.5. Análisis de datos.

- Desempeño conductual.

##### 1. Información espacial:

- (a) se contó el número de posiciones de objetos recordados por cada sujeto, como índice del desempeño de memoria.
- (b) se contó el número de posiciones de objetos recordados en forma correcta por cada sujeto, como índice del desempeño de memoria.
- (c) se calculó un índice de error con las posiciones recordadas que consistió en la diferencia en milímetros de la posición del objeto con la posición dibujada dividida entre el número de objetos recordados por el sujeto, como índice de la precisión de codificación espacial.

Se compararon intergrupalmente mediante la prueba  $t$  de Student y la  $U$  de Mann-Whitney.

- EEG

De los registros EEG obtenidos se aplica un filtro con la finalidad de eliminar artefactos  $> 100\mu V$  (alteraciones a múltiples causas como movimientos musculares, oculares, respiración, pulso, etc.). Se obtuvieron muestras de 1 segundo, correspondientes a cada etapa. Se obtuvieron los valores de potencia absoluta y potencia relativa de las bandas theta (4 – 8 Hz) y gamma baja (30 – 45 Hz) utilizando el software *SigView*, versión 2.2.

Los valores de potencia fueron comparados mediante un ANOVA de bloques considerando además del factor condición, el sitio de registro (derivación); y la prueba de Tukey se utilizó como prueba pareada. Mientras que para la comparación intergrupala se aplicó un ANOVA de medidas repetidas de tres factores: grupo, condición, derivación y la prueba de Tukey como prueba pareada.

Posteriormente a la evaluación de los cambios inducidos en la potencia se buscaron correlaciones entre los resultados de potencia, con los indicadores del desempeño en la prueba de aprendizaje y memoria espacial.



## 5. Resultados

La tabla 5.1 muestra datos demográficos de grupos de adultos jóvenes y adultos maduros. Se observaron diferencias significativas en la eficiencia, con respecto a la edad y la prueba de Dominó con una probabilidad  $p$ , ( $p < 0.001$ ). Se observó una correlación ( $r$ ) negativa significativa entre la edad y la eficiencia en la prueba de Dominó ( $r = -0.668$ ,  $p < 0.001$ ). En las pruebas de memoria/aprendizaje intencional o incidental, años de estudio o correlaciones entre años de estudio y cualquier variable visuoespacial no hubo diferencias entre grupos.

	Adultos jóvenes ( $n = 14$ )	Adultos maduros ( $n = 12$ )
Edad	$21.5 \pm 2.53$	$52.75 \pm 5.59^*$
Años de estudio	$18.071 \pm 1.49$	$17.83 \pm 7.23$
Mini examen del estado mental	$31.6 \pm 1.90$	$31.818 \pm 1.25$
Eficiencia en la prueba de dominó (porcentaje)	$72.2 \pm 7.90$	$57 \pm 7.45^*$

Tabla 5.1: Datos demográficos principales (Media  $\pm$  error estándar) en dos grupos participantes. Prueba  $t$  de Student, adultos jóvenes contra adultos maduros,  $*p < 0.001$

## 5.1. Aprendizaje visuoespacial incidental/intencional

El grupo de adultos jóvenes tuvo un número total significativamente superior de posiciones recordadas en comparación con el grupo de adultos maduros, esto durante la prueba de aprendizaje visuoespacial incidental ( $\chi^2 = 125, p = 0.027$ ), pero no hubo diferencias observadas entre ellos en el número de posiciones recordadas correctamente ( $\chi^2 = 116.5, p = 0.087$ ), o índice de error ( $t = -0.395, p = 0.697$ ). Una correlación negativa significativa para la prueba incidental se observó en el número total de posiciones recordadas y la edad ( $r = -0.509, p = 0.011$ ), (Figura 5.1).

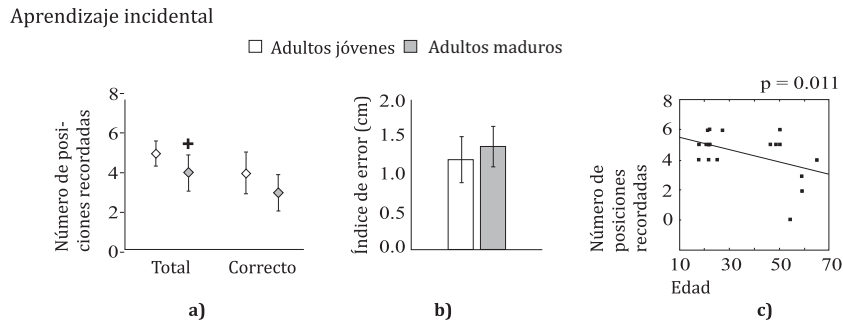


Figura 5.1: a) Valores de posiciones recordadas, b) índice de error, y c) gráfico de su correlación con la edad en pruebas aprendizaje/memoria incidental en adultos jóvenes y adultos maduros.  $^+p < 0.05$  prueba  $t$  de Student y  $U$  de Mann-Whitney, respectivamente y la prueba de correlación de Pearson.

De esta manera, los adultos jóvenes recordaron un número superior de posiciones totales al que hicieron los adultos maduros en la prueba incidental, no obstante la exactitud en los recuerdos fue similar en ambos grupos.

En la prueba intencional no se observaron diferencias entre los grupos en el número total de posiciones recordadas ( $\chi^2 = 107.0, p = 0.124$ ), sin embargo se observaron diferencias en el número de posiciones que recordaron correctamente ( $\chi^2 = 132, p = 0.008$ ) y en el índice de error ( $t = -2.208, p = 0.037$ ), siendo el número de posiciones recordadas significativamente inferiores, y el índice de error superior en el grupo de adultos maduros que en el grupo de adultos jóvenes. Se observó una correlación negativa entre el número de posiciones recordadas y la edad ( $r = -0.599, p = 0.002$ ) así como una correlación positiva en la prueba intencional entre el índice de error y la edad ( $r = 0.471, p = 0.02$ ) (Figura 5.2).

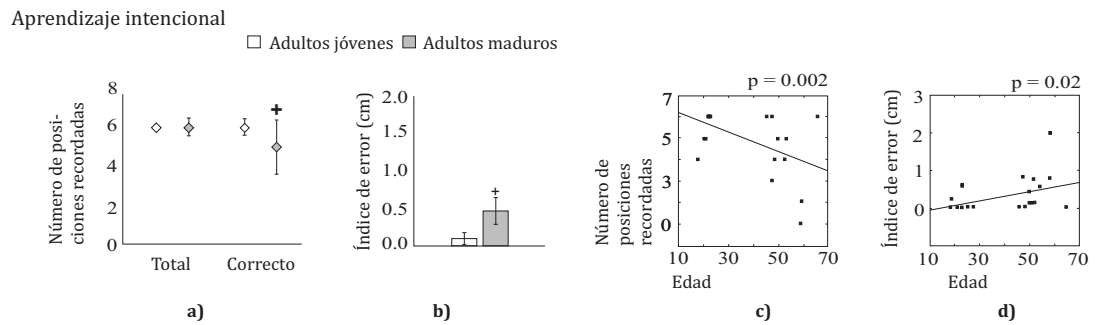


Figura 5.2: a) Valores de posiciones recordadas, b) índice de error, y c) gráfico de su correlación con la edad en pruebas aprendizaje/memoria intencional en adultos jóvenes y adultos maduros.  $^+p < 0.05$  prueba  $U$  de Mann-Whitney y  $t$  de Student, respectivamente y la prueba de correlación de Pearson.

Así, en el aprendizaje visuoespacial intencional, el número total de posiciones recordadas fue similar entre grupos pero la exactitud fue menor en los adultos maduros que los adultos jóvenes como se observó por el número menor de posiciones recordadas correctamente y el mayor índice de error en el grupo de adultos maduros.

## EEG

Adultos jóvenes contra adultos maduros.

La comparación intergrupala de la potencia absoluta en la banda theta (4 – 8 Hz) registrada de los sitios frontal (F7 y F8), temporal (T3, T4, T5 y T6) y parietal (P3 y P4) (efecto principal), mostró valores de potencia significativamente inferiores en los grupos de adultos maduros en comparación al grupo de adultos jóvenes. Se observaron diferencias significativas en la banda de frecuencias gamma baja (30-45 Hz), de tal manera que en los lugares de registro frontal (F7 y F8) y temporal (T3 y T4) los valores de potencia absolutos fueron superiores en los adultos maduros que en los adultos jóvenes (Tabla 5.2). Ninguna diferencia se observó en las interacciones entre la edad y la etapa conductual.

El análisis de la potencia absoluta en la banda theta en la actividad EEG registró para cada ubicación de los electrodos, bajo condiciones conductuales diferentes en grupos de adultos jóvenes, mostró diferencias significativas únicamente en la derivación Fp2 [ $F(3, 39) = 6.752, p = 0.001$ ], donde la potencia fue superior en la etapa de aprendizaje intencional en comparación con el registro basal ( $p = 0.033$ ) (Figura 5.3).

	Theta (4-8 Hz)			Gamma baja 30-45 Hz		
	Adultos jóvenes	Adultos maduros	$p$	Adultos jóvenes	Adultos maduros	$p$
F7	$2.494 \pm 0.036$	$2.299 \pm 0.045$	0.001	$2.494 \pm 0.036$	$2.709 \pm 0.071$	0.006
F8	$2.473 \pm 0.042$	$2.272 \pm 0.050$	0.002	$2.473 \pm 0.042$	$2.688 \pm 0.074$	0.011
T3	$2.641 \pm 0.062$	$2.009 \pm 0.040$	< 0.001	$2.641 \pm 0.062$	$2.840 \pm 0.058$	0.002
T4	$2.595 \pm 0.054$	$1.962 \pm 0.041$	< 0.001	$2.595 \pm 0.054$	$2.828 \pm 0.067$	0.007
T5	$2.702 \pm 0.058$	$2.035 \pm 0.037$	< 0.001			
T6	$2.641 \pm 0.057$	$1.972 \pm 0.034$	< 0.001			
P3	$2.554 \pm 0.060$	$2.205 \pm 0.035$	< 0.001			
P4	$2.556 \pm 0.044$	$2.177 \pm 0.033$	< 0.001			

Tabla 5.2: Comparación intergrupar de valores de potencia absoluta (logaritmo natural, media  $\pm$  Error estándar) en las bandas de frecuencia theta y gamma baja del EEG, de diferentes derivaciones frontal, temporal y parietal. Solamente las derivaciones con diferencias estadísticamente significativas fueron incluidas. ANOVA para dos factores (grupo y condición conductual). Los espacios vacíos corresponden a las derivaciones en las que no se identificaron diferencias significativas en la banda gamma (T5, T6, P3 y P4).

Sin embargo, en el grupo de adultos maduros, los valores de potencia absoluta en la banda theta durante condiciones de memoria incidental y aprendizaje intencional fueron más altos en los lugares de registro parietal y frontal Fp1 [ $F(3, 33) = 9.740, p < 0.001; p = 0.002$  y  $p = 0.001$ , respectivamente], Fp2 [ $F(3, 33) = 10.658, p < 0.001; p = 0.001$  y  $p = 0.002$ , respectivamente], F3 [ $F(3, 33) = 6.845, p = 0.001; p = 0.030$  y  $p = 0.043$ , respectivamente] y Fz [ $F(3, 28) = 9.948, p < 0.001; p < 0.001$  y  $p = 0.001$ , respectivamente], que aquellos bajo condiciones basal. La potencia absoluta en la banda theta en F4 fue superior sólo bajo condiciones de memoria incidental en comparación con la condición basal [ $F(3, 33) = 7.126, P = 0.001; p = 0.020$ ], mientras la potencia absoluta en la banda theta, durante la etapa de aprendizaje intencional fue más alta que bajo las condiciones basal en T4 [ $F(3, 3) = 4.937, p = 0.006; p = 0.052$ ], T6 [ $F(3, 33) = 9.604, p < 0.001; p = 0.011$ ], P3 [ $F(3, 33) = 13.964, p < 0.001; p = 0.035$ ] y P4 [ $F(3, 33) = 11.201, p < 0.001; p = 0.035$ ].

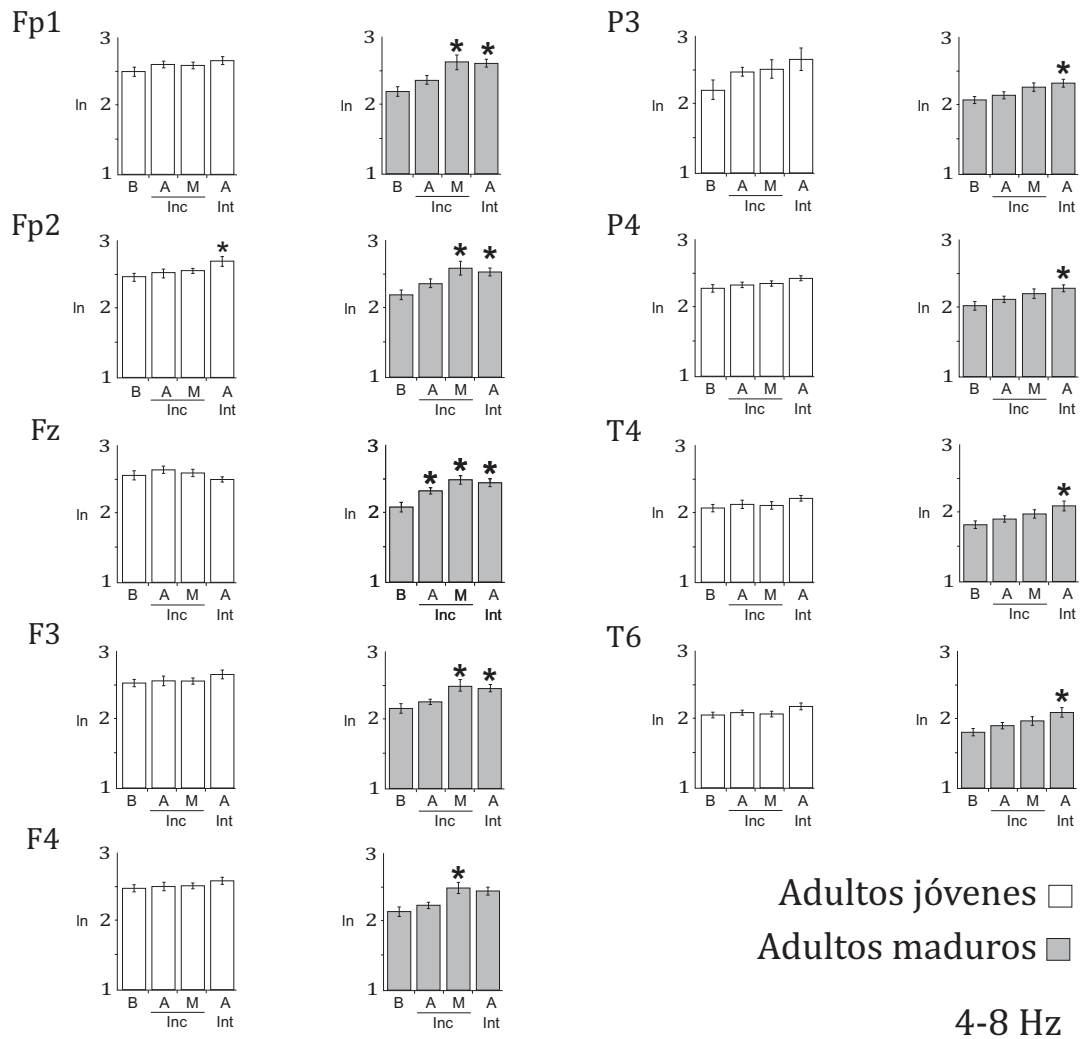


Figura 5.3: Valores de potencia (logaritmos naturales, ln) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia theta (4 – 8 Hz) en diferentes ubicaciones de electrodos sobre las regiones cerebrales: frontal (Fp1, Fp2, F3 y F4), parietal (P3 y P4) y temporal (T4 y T6) en condiciones propias de las pruebas de aprendizaje/memoria intencional (Int) e incidental (Inc), en individuos adultos jóvenes y adultos maduros. (B) Basal, (A) Aprendizaje, (M) Memoria. Pruebas ANOVA y Tukey  $*p < 0.05$ .

Finalmente, la potencia en FZ fue también más alta en condiciones de aprendizaje incidental comparada con la condición basal ( $p < 0.01$ ) (Figura 5.3).

Los valores de potencia absolutos de la banda gamma baja mostró diferencias sólo en el grupo de adultos jóvenes, siendo en P3 [ $F(3, 39) = 11.951, p < 0.001$ ] durante la condición de aprendizaje intencional más alta que el registro basal ( $p = 0.033$ ). Sin

diferencias entre condiciones de aprendizaje en los valores de potencia absolutos del registro de banda gamma baja para adultos maduros (Figura 5.4).

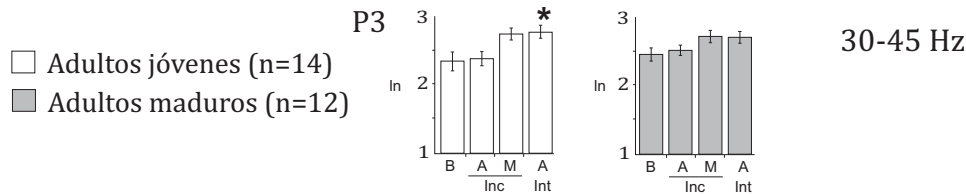


Figura 5.4: Valores de potencia (logaritmos naturales, ln) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia gamma (30 – 45 Hz) en la región de registro P3 de la región cerebral parietal, en condiciones propias de las pruebas de aprendizaje/memoria intencional (Int) e incidental (Inc), en adultos maduros y adultos jóvenes. Pruebas ANOVA y Tukey \* $p < 0.05$

### Aprendizaje incidental en adultos eficientes contra adultos ineficientes

Comparaciones intergrupales entre personas con desempeño eficiente ( $n = 9$ ) y personas con desempeño deficiente ( $n = 17$ ), en tareas de aprendizaje incidental, mostraron diferencias significativas en los sitios de registro frontal, temporal y parietal. Los valores de potencia absolutos de la banda theta fue inferior en un grupo ineficiente F3 [ $F(1, 96) = 1.690, p = 0.033$ ], F4 [ $F(1, 96) = 7.163, p = 0.009$ ], F7 [ $F(1, 96) = 15.094, p < 0.001$ ], F8 [ $F(1, 96) = 7.925, p = 0.006$ ], T3 [ $F(1, 96) = 31.755, p < 0.001$ ], T4 [ $F(1, 96) = 39.038, p < 0.001$ ], T5 [ $F(1, 96) = 33.655, p < 0.001$ ], T6 [ $F(1, 96) = 17.139, p < 0.001$ ], P3 [ $F(1, 96) = 12.212, p = 0.001$ ] y P4 [ $F(1, 96) = 16.658, p < 0.001$ ], que en el grupo eficiente. No se observaron diferencias de interacción, grupos y condiciones conductuales (Tabla 5.3). No se observaron diferencias entre estos grupos en los valores de potencia absolutos de la actividad gamma baja.

No se observaron diferencias en el grupo eficiente entre condición basal y otras condiciones en la actividad theta. Se observaron diferencias significativas en los grupos ineficientes, en los valores de potencia absolutos de la banda theta, bajo condiciones de memoria incidental y condición basal, así como condición de aprendizaje intencional y basal, siendo mayor que el basal en Fp1 [ $F(3, 48) = 7.965, p < 0.001; p = 0.011$  y  $p = 0.018$ , respectivamente], Fp2 [ $F(3, 48) = 11.402, p < 0.001; p = 0.001$  y  $p = 0.001$ , respectivamente], Fz [ $F(3, 43) =$

	Theta (4-8 Hz)		
	<b>Eficiente</b>	<b>Deficiente</b>	<b><i>p</i></b>
F3	2.498 ± 0.051	2.364 ± 0.038	0.033
F4	2.514 ± 0.069	2.331 ± 0.036	0.009
F7	2.548 ± 0.042	2.327 ± 0.042	< 0.001
F8	2.504 ± 0.053	2.314 ± 0.041	0.006
T3	2.682 ± 0.082	2.173 ± 0.050	< 0.001
T4	2.641 ± 0.061	2.124 ± 0.051	< 0.001
T5	2.731 ± 0.076	2.216 ± 0.050	< 0.001
T6	2.583 ± 0.081	2.200 ± 0.052	< 0.001
P3	2.565 ± 0.076	2.302 ± 0.042	0.001
P4	2.373 ± 0.026	2.291 ± 0.051	< 0.001

Tabla 5.3: Comparación de valores de potencia absolutos (logaritmo natural, media ± error estándar de la media) de la actividad del EEG, en la banda theta desde diferentes derivaciones del EEG, frontal (F3, F4, F7 y F8), temporal (T3, T4, T5 y T6) y parietal (P3 y P4), entre individuos agrupados por su eficiencia en el desempeño en las tareas de aprendizaje incidental. Únicamente se incluyen derivaciones con diferencias estadísticamente significativas. ANOVA para los dos factores (grupo y condición del comportamiento).

9.491,  $p = 9.491, p < 0.001; p = 0.008$  y  $p = 0.049$ , respectivamente] y P3 [ $F(3, 48) = 12.380, p < 0.001; p = 0.016$  y  $p = 0.004$ , respectivamente], además en P3 los valores de potencia absoluta en la banda theta durante la condición de aprendizaje incidental fue menor que aquellos durante la condición de aprendizaje intencional ( $p = 0.044$ ) (Figura 5.5). Potencia mayor durante la condición de aprendizaje intencional comparada con basal también fue visto en F3 [ $F(3, 48) = 7.853, p < 0.001; p = 0.024$ ], F7 [ $F(3, 48) = 4.230, p = 0.010; p = 0.049$ ] y P4 [ $F(3, 48) = 14.661, p < 0.001; p = 0.020$ ] (Figura 5.5).

Comparaciones de valores de potencia absoluta en la banda gamma no mostraron diferencias entre condiciones de aprendizaje en el grupo eficiente; mientras en el grupo deficiente mostró diferencias en P3 [ $F(3, 48) = 11.006, p < 0.001$ ] y P4 [ $F(3, 48) = 9.711, p < 0.001$ ]. Comparaciones pareadas mostraron valores de potencia absolutos maduros en la

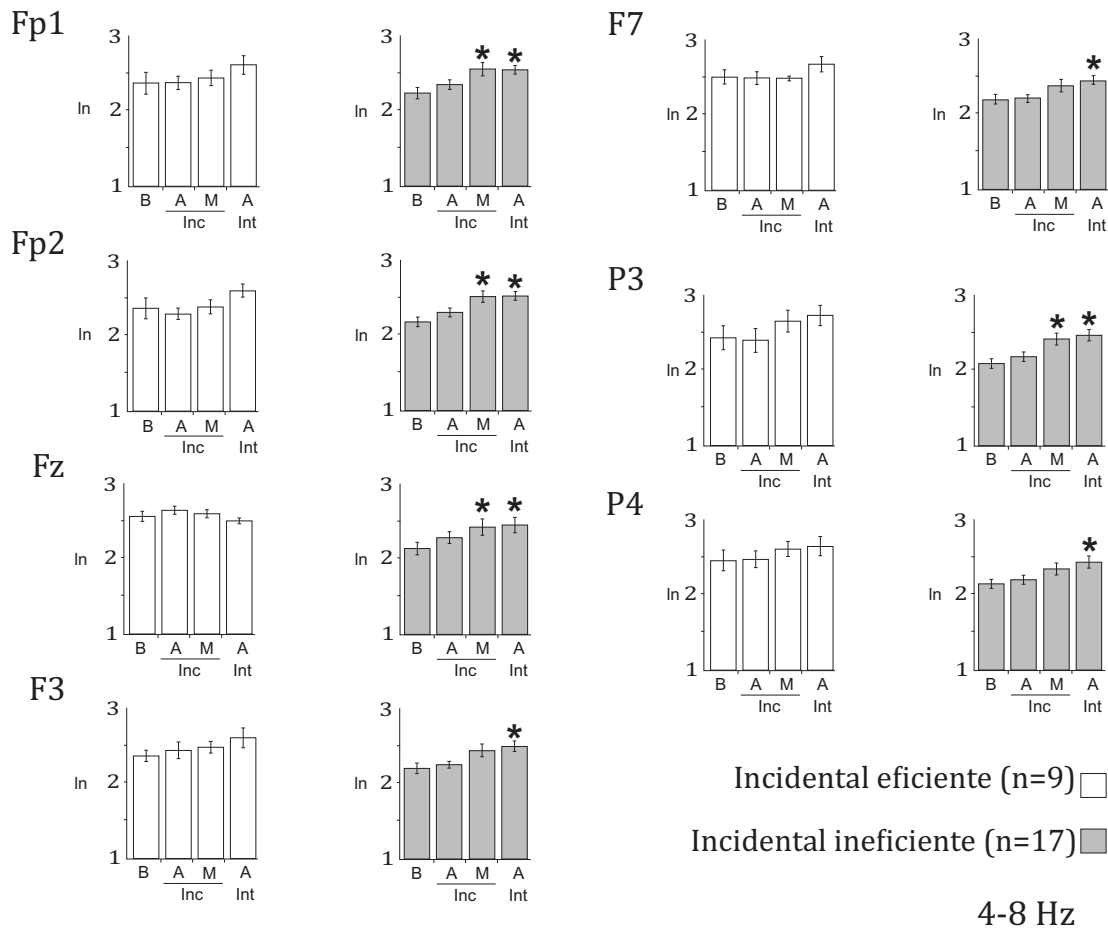


Figura 5.5: Valores de potencia (logaritmos naturales, ln) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia theta (4 – 8 Hz) de diferentes ubicaciones de electrodos sobre las regiones corticales cerebrales: frontal (Fp1, Fp2, Fz, F3 y F7) y parietal (P3 y P4), en individuos con desempeño incidental eficiente e ineficiente, en condiciones para las pruebas de aprendizaje/memoria incidental e intencional. (B) Basal, (A) Aprendizaje, (M) memoria. Pruebas ANOVA y Tukey  $*p < 0.05$ .

banda gamma, durante la memoria incidental ( $p = 0.005$ ) y aprendizaje intencional ( $p = 0.008$ ) superior a aquellos en la condición basal en P3; mientras P4, durante el aprendizaje intencional la potencia gamma fue superior comparada con basal ( $p = 0.023$ ) y condiciones de aprendizaje incidental ( $p = 0.038$ ) (Figura 5.4).

### Aprendizaje intencional en adultos eficientes contra adultos ineficientes.

Cuando las personas de ambos grupos adultos maduros y jóvenes, fueron agrupados de acuerdo a su eficiencia en resolver la tarea de aprendizaje intencional, para personas eficientes ( $n = 17$ ) e ineficientes ( $n = 9$ ), se encontraron diferencias entre los grupos eficientes e ineficientes, en los valores de potencia absolutos theta, los cuales fueron más altos en el grupo eficiente que en el grupo ineficiente en las posiciones frontal (F3, F4, F7, F8), parietal (P3 y P4) y temporal (T3, T4, T5 y T6). Además, los valores de potencia gamma fueron diferentes en los registros frontal (Fz, F3, F4) y parietal (P3), en los cuales los valores de potencia absolutos gamma en el grupo ineficiente fueron menores que el grupo eficiente (Tabla 5.4).

Comparaciones de valores de potencia theta absoluta entre condiciones de aprendizaje diferentes, en cualquier grupo eficiente o ineficiente, mostró que en Fz [ $F(3, 48) = 7.696, p < 0.001$ ] los valores de potencia theta, en el grupo eficiente fueron más altos durante el aprendizaje intencional que durante la condición basal ( $p = 0.026$ ). Los valores de potencia theta absolutos del grupo ineficiente mostró cambios en el frontal y parietal pero no en las derivaciones temporal bajo diferentes condiciones de aprendizaje. Así, de los registros de Fp1 [ $F(3, 24) = 10.745, p < 0.001$ ], Fp2 [ $F(3, 24) = 13.833, p < 0.001$ ], Fz [ $F(3, 19) = 6.616, p = 0.003$ ] y P3 [ $F(3, 24) = 8.269, p = 0.001$ ] tuvieron valores de potencia theta mayores en la memoria incidental ( $p = 0.012/Fp1, p = 0.007/Fp2, p = 0.027/Fz, p = 0.033/P3$ ) y aprendizaje intencional ( $p = 0.004/Fp1, p = 0.001/Fp2, p = 0.012/Fz, p = 0.005/P3$ ), que durante las condiciones basal. Mientras los registros de F3 [ $F(3, 24) = 16.503, p < 0.001$ ], F4 [ $F(3, 24) = 19.772, p < 0.001$ ], F7 [ $F(3, 24) = 3.971, p = 0.020$ ], F8 [ $F(3, 24) = 7.344, p = 0.001$ ] y P4 [ $F(3, 24) = 11.012, p < 0.001$ ] mostraron valores de potencia theta en las condiciones de aprendizaje intencional más altos que la condición basal ( $p = 0.015/F3, p = 0.011/F4, p = 0.049/F7, p = 0.047/F8, 0.041/P4$ ) (Figura 5.6).

El grupo de adultos eficiente mostró diferencias en los valores de potencia absoluta en la banda gamma sólo en registros de P4 [ $F(3, 48) = 12.700, p < 0.001$ ] donde estos valores de potencia durante el aprendizaje intencional fueron más altos que durante la condición basal ( $p = 0.044$ ); mientras, en el grupo de adultos ineficientes los valores de potencia

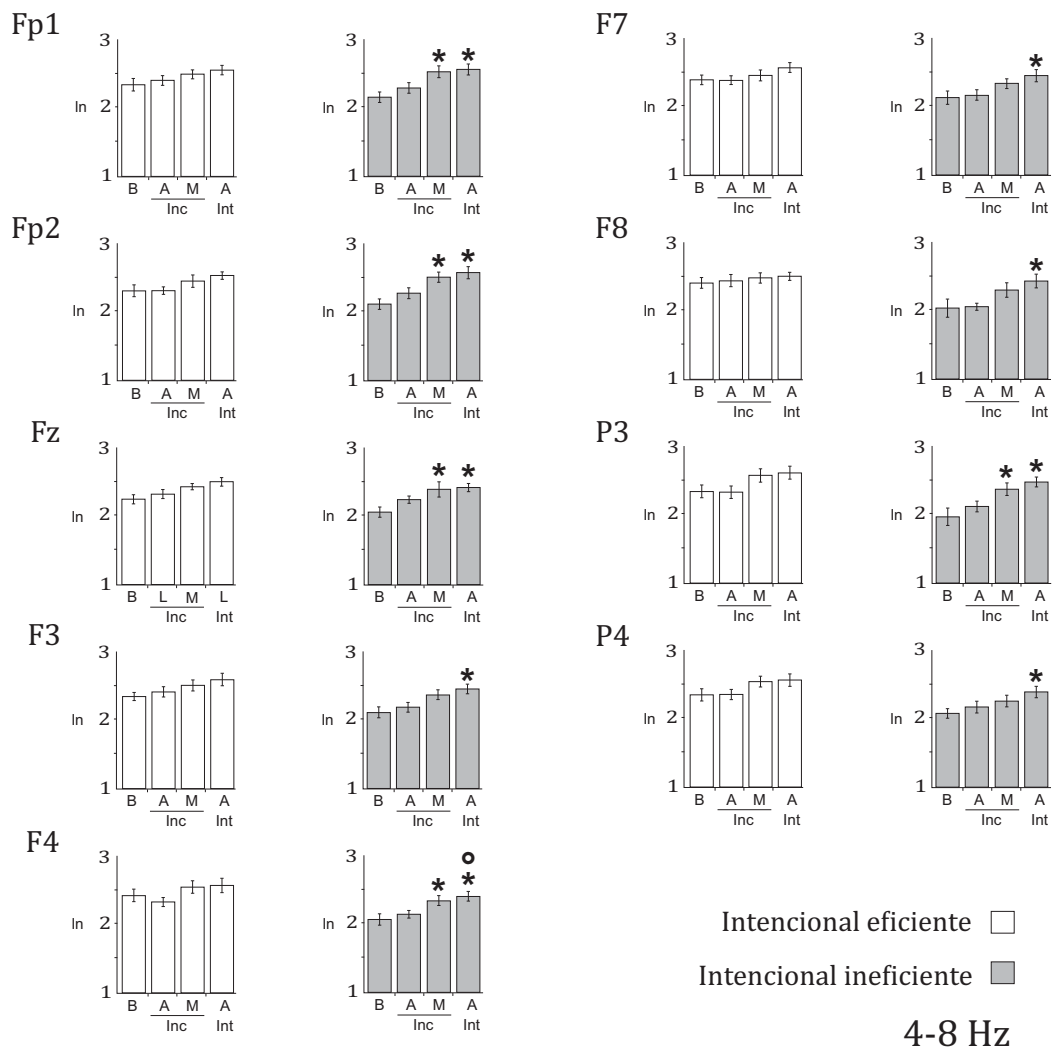


Figura 5.6: Valores de potencia (logaritmos naturales, ln) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia theta (4 – 8 Hz) en diferentes ubicaciones de electrodos sobre las regiones corticales cerebrales: frontal (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7 y F8) y parietal (P3 y P4), en individuos con desempeño intencional eficiente e ineficiente, en condiciones para las pruebas de aprendizaje/memoria incidental e intencional. (B) Basal, (A) Aprendizaje, (M) memoria. Pruebas ANOVA y Tukey \* $p < 0.05$ .

	Theta (4-8 Hz)			Gamma baja 30-45 Hz		
	<b>Eficiente</b>	<b>Deficiente</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Eficiente</b>	<b>Deficiente</b>	<b><i>p</i></b>
Fz				2.230 ± 0.032	2.097 ± 0.041	0.021
F3	2.476 ± 0.040	2.228 ± 0.043	0.002	2.595 ± 0.048	2.374 ± 0.058	0.006
F4	2.470 ± 0.046	2.252 ± 0.041	0.002	2.588 ± 0.058	2.392 (0.053)	0.030
F7	2.471 ± 0.036	2.277 ± 0.047	0.001			
F8	2.468 ± 0.038	2.214 ± 0.057	< 0.001			
P3	2.477 ± 0.050	2.235 ± 0.059	0.002	2.628 ± 0.048	2.474 ± 0.062	0.039
P4	2.464 ± 0.043	2.226 ± 0.043	< 0.001			
T3	2.504 ± 0.063	2.057 ± 0.050	< 0.001			
T4	2.462 ± 0.057	2.003 ± 0.052	< 0.001			
T5	2.546 ± 0.062	2.108 ± 0.050	< 0.001			
T6	2.438 ± 0.056	2.133 ± 0.077	0.002			

Tabla 5.4: Comparación de valores de potencia absolutos (logaritmo natural, media  $\pm$  error estándar de la media) de la actividad del EEG, en la bandas theta y gamma desde diferentes derivaciones del EEG, frontal (Fz, F3, F4, F7 y F8), temporal (T3, T4, T5 y T6) y parietal (P3 y P4), entre individuos agrupados por su eficiencia en el desempeño en las tareas de aprendizaje intencional. Únicamente se incluyen derivaciones con diferencias estadísticamente significativas. ANOVA para los dos factores (grupo y condición del comportamiento). Los espacios vacíos corresponden a las derivaciones en las que no se identificaron diferencias significativas en la banda gamma (F7, F8, P4, T3, T4, T5 y T6).

gamma en P3 fueron diferentes [ $F(3, 24) = 5.549, p = 0.005$ ], siendo durante la memoria incidental ( $p = 0.024$ ) y en el aprendizaje intencional ( $p = 0.034$ ) más alto que durante la condición basal (Figura 5.7).

En la potencia relativa no se observaron cambios estadísticamente significativos, por lo que no se muestran los resultados.

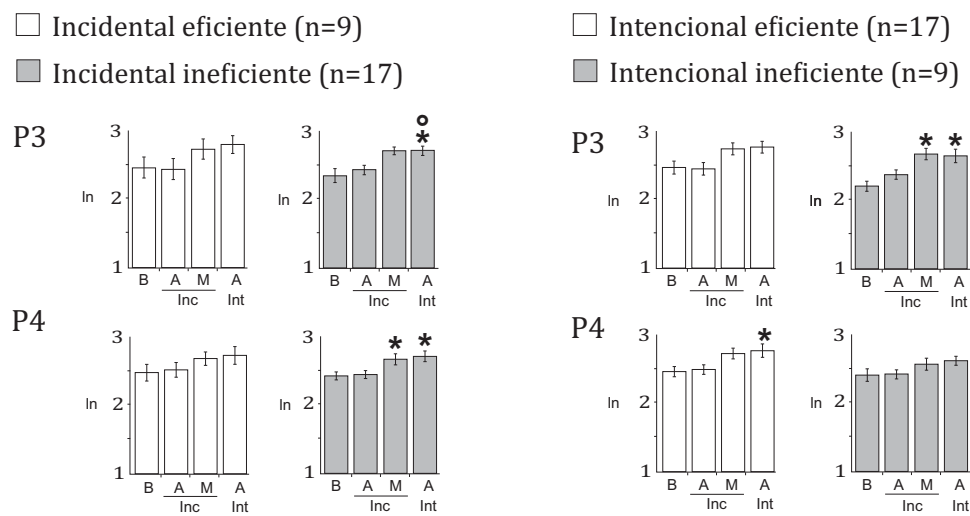


Figura 5.7: Valores de potencia (logaritmos naturales,  $\ln$ ) del EEG que se registraron en la actividad de la frecuencia gamma (30 – 45 Hz) en diferentes ubicaciones de electrodos sobre la región cerebral parietal (P3 y P4), en condiciones propias de las pruebas de aprendizaje/memoria intencional (Int) e incidental (Inc), agrupados en eficientes e ineficientes. (B) Basal, (A) Aprendizaje, (M) Memoria. Pruebas ANOVA y Tukey  $*p < 0.05$ .

## 6. Discusión

Los resultados del presente trabajo muestran una diferencia significativa en el desempeño de una tarea de aprendizaje/memoria en condiciones de aprendizaje incidental en el grupo de adultos (en promedio 52.75 años) en comparación con el grupo de jóvenes (en promedio 21.5 años) y una correlación negativa entre parámetros individuales del desempeño de aprendizaje incidental (número total o posición de figuras de objetos correctamente recordados) o del desempeño de aprendizaje intencional y edad.

De hecho, los adultos maduros mostraron menor capacidad para recordar objetos que los adultos jóvenes, aunque la exactitud de información recordada resultó preservada en ambos grupos, bajo condiciones visuoespacial incidental; mientras que la exactitud de la información recordada fue significativamente menor cuando los adultos maduros ejecutaron las tareas de aprendizaje/memoria visuoespacial intencional. En este sentido, se ha mostrado que el aprendizaje incidental es más vulnerable al envejecimiento que el aprendizaje intencional [40]; además la eficiencia en el recuerdo de imágenes y símbolos adquiridos de manera incidental fue correlacionada negativamente con la edad en personas entre los 72 y 95 años [118]. En este sentido, los procesos cognitivos, tales como el aprendizaje y la memoria incidental serían afectados por la edad en épocas más tempranas [119]; posiblemente debido a ciertas alteraciones de la corteza prefrontal, incluyendo regiones cerebrales frontales que han mostrado disminución de la actividad metabólica dependiente del avance de la edad la cual puede estar asociada con la disminución de las capacidades cognoscitivas [120].

Los resultados referidos parecen resaltar la gran vulnerabilidad de la capacidad

de aprendizaje visuoespacial, como se muestra por su declinación en los adultos maduros; aunque con diferentes características bajo condiciones de aprendizaje/memoria incidental o intencional. En este sentido, el presente trabajo agrega datos relevantes, referentes a las características distintas en el desempeño de dos procesos de aprendizaje con contenido de información similar, pero intencionalidad diferente, lo cual apoyaría la existencia de procesos de codificación distintos para los requerimientos del aprendizaje incidental o del aprendizaje intencional.

Varios datos experimentales han sustentado la importancia de la actividad theta, como un correlato electrofisiológico de la codificación adecuada de la información durante pruebas de aprendizaje y memoria espacial [44, 45]. De hecho, valores altos de potencia absoluta y relativa de la actividad theta registrada en el hipocampo y la corteza prefrontal durante diferentes etapas de las pruebas de aprendizaje y memoria espacial, se han correlacionado con una mejor eficiencia en el aprendizaje y la recuperación de la información en ratas macho jóvenes, en comparación con ratas macho viejas [82]. Un fenómeno similar ha sido observado consistentemente en pruebas de memoria verbal, con el incremento de la potencia o de la coherencia del EEG en la banda de frecuencia de la actividad theta, durante la codificación de la información ([28, 121, 122]). Asimismo, dado que la dimensión espacial es esencial para la memoria episódica algunos trabajos han mostrado cambios en la potencia y la coherencia de la actividad theta del EEG durante el aprendizaje visuoespacial, en las regiones frontales central y posterior. Así se ha observado el incremento de la potencia y de la coherencia de la banda theta del EEG, predominantemente en el rango de frecuencia de 7.0 Hz a 7.5 Hz, durante la asociación intencional de las posiciones de objetos [36]; así como, aumento de la magnitud de potenciales evocados durante asociaciones contextuales de objetos [123]. Sin embargo, los correlatos de la actividad electroencefalográfica con el aprendizaje incidental y con el aprendizaje intencional, han sido poco estudiados.

Los valores inferiores de potencia en la banda theta del EEG, registrados en las regiones parietal, frontal y temporal en los adultos maduros podrían estar relacionados con el envejecimiento. Una disminución en la potencia de la actividad theta y un incremento en la actividad rápida ha sido observada en individuos sanos con edades entre 30 y 80 años, en los cuales estos cambios en las características del espectro de potencia del EEG

---

fueron evaluadas a diferentes edades [109]. En el presente trabajo, los adultos maduros mostraron en conjunto valores menores de potencia absoluta de la banda theta del EEG. Lo anterior, debido principalmente a los valores menores de potencia de la banda theta, tanto en condiciones de aprendizaje basal como incidental, además de valores de potencia absoluta de la banda gamma en las regiones frontal (F7 y F8) y temporal (T3 y T4), que aquellos observados en los adultos jóvenes.

En el presente trabajo, se observaron diferencias entre los dos grupos en estudio en todas las derivaciones del EEG, con valores mayores de potencia de la banda theta en el grupo de adultos jóvenes en condiciones basales de aprendizaje incidental; mientras que la comparación de los valores de potencia de la banda theta del EEG en condiciones de aprendizaje/memoria intencional, muestran valores mayores de la potencia de la banda theta del EEG en el grupo de adultos maduros en las derivaciones T4, F7 y F8. Estos resultados sugieren que la reducción general de la potencia de la actividad theta en condiciones basales del aprendizaje incidental, podría estar relacionada con la existencia de procesos cerebrales que darían lugar a una ejecución deficiente de esta prueba en los adultos maduros; en tanto que el incremento de la potencia de la actividad theta en T4, F7 y F8 podría ser la expresión electroencefalográfica de un mayor esfuerzo mental intencional de los adultos maduros para lograr ser eficientes en la prueba.

Además, mientras que los valores de potencia absoluta de la actividad theta en adultos jóvenes no fueron diferentes en condiciones basales de la prueba de aprendizaje/memoria incidental, ni de la prueba de aprendizaje intencional, este parámetro llegó a ser significativamente mayor durante la ejecución de la prueba de memoria incidental y de aprendizaje intencional, en comparación con las condiciones basales de dichas pruebas, en adultos maduros.

Estos datos sugieren que la activación de los procesos cerebrales que se requieren tanto para el aprendizaje intencional como para el aprendizaje/memoria incidental en los adultos maduros pueden estar relacionados con las mayores magnitudes de la actividad theta, de manera similar a lo observado en condiciones basal, en adultos jóvenes. De hecho, se ha demostrado que un mejor desempeño en tarea de memoria de trabajo verbal “tres-atrás” está relacionado con mayor potencia de la actividad theta, registrada en condiciones

basales [124]. Así, el incremento de estos valores bajos de actividad theta bajo condiciones de memoria incidental y aprendizaje intencional se observó en adultos maduros puede ser una correlación electroencefalográfica de procesos neurales involucrados en el desempeño de los adultos maduros en condiciones de memoria incidental y condiciones de aprendizaje intencional.

De los resultados del presente estudio cabe destacar que la potencia absoluta de la actividad theta presentó características diferentes en los adultos maduros o en los adultos jóvenes durante su desempeño en las pruebas de aprendizaje/memoria incidental o de aprendizaje y memoria intencional; posiblemente relacionadas con requerimientos diferentes en cuanto a esfuerzo mental intencional para la realización de la tarea en una u otra condición.

De hecho, el grupo de adultos maduros tuvo valores de potencia de la actividad theta mayores en las regiones frontal, temporal y parietal en condiciones de memoria incidental y aprendizaje intencional durante los cuales podría asumirse que se requeriría un mayor esfuerzo intencional; mientras que en el grupo de adultos jóvenes el incremento de la potencia de la actividad theta solamente se observó durante el aprendizaje intencional en Fp2, en comparación con la condición basal de esta misma condición.

Estas diferencias podría ser debido a la menor magnitud de la potencia en la actividad theta en condiciones basales, la cual podría incrementarse conforme se requiriera un mayor esfuerzo mental para el desempeño de las pruebas de aprendizaje/memoria intencional; mientras que los adultos jóvenes parecerían ser capaces de mantener su desempeño eficiente, en tanto tengan lugar mayores valores de potencia en la expresión de la actividad theta; aun cuando no se requiriera esfuerzo mental intencional adicional para el desempeño de las pruebas de aprendizaje/memoria bajo condiciones incidentales o intencionales.

Se ha propuesto que el aprendizaje incidental ocurre en el curso de cualquier intento para codificar estratégicamente la información durante la actividad de los individuos, estando esta información codificada relacionada principalmente con estrategias relacionadas en la recuperación de información, conducente al recuerdo exitoso en tareas de aprendizaje/memoria, que requieren procesos eficientes de recuperación [125, 126]. En este sentido, parece que los valores de potencia en las bandas theta y gamma del EEG no proveen corre-

---

latos electrográficos de procesos de aprendizaje incidental, dado que, en el presente trabajo, no se observaron cambios en estos parámetros durante la codificación incidental de información visuoespacial, en el grupo de adultos mayores ni en el grupo de adultos jóvenes. Sin embargo, ha sido descrito un incremento de sincronización y de la potencia absoluta de la actividad theta en el EEG durante la adquisición incidental de palabras que fueron posteriormente recordadas en comparación de aquellas que no fueron recordadas (efecto de la memoria subsecuente) en individuos jóvenes [27, 28]. Fenómenos similares han sido observados mediante magnetoencefalografía en las regiones central, parietal y temporal en relación con el recuerdo eficiente o la falla en el recuerdo de asociaciones adquiridas incidentalmente [127]; así como en el aprendizaje intencional durante pruebas para el reconocimiento de objetos [55, 128], cuando las bandas de frecuencias fueron individualmente ajustadas y las señales EEG de todas las ubicaciones de registro fueron promediadas.

En contraste, en el presente trabajo las expresiones de la potencia de las actividades theta y gamma del EEG obtenido de diferentes sitios de registro no mostraron diferencias cuando fueron analizadas individualmente con el propósito de identificar la participación diferente de las distintas regiones cerebrales en cada prueba de aprendizaje/memoria incidental o intencional en los adultos jóvenes.

No obstante, además de los cambios de la potencia en las bandas de frecuencia theta y gamma del EEG, otros fenómenos electroencefalográficos, tales como la coherencia y la correlación de las señales eléctricas entre los diferentes sitios de registro, que podrían ser la expresión de relaciones funcionales entre distintas regiones cerebrales cuya actividad podría estar influyendo en el nivel de eficiencia del desempeño de los individuos adultos jóvenes o adultos maduros, quedan por ser evaluados.

Por otra parte, los individuos con parámetros de desempeño poco eficiente en las pruebas de aprendizaje incidental (grupo ineficiente), independientemente de su edad, también mostraron valores de potencia de la actividad theta significativamente menores en las regiones frontales (F3, F4), que los individuos con alta eficiencia en el desempeño de las mismas pruebas (grupo eficiente). Asimismo, diferencias similares en la potencia de la actividad theta a las observadas entre los individuos que tuvieron un desempeño eficiente o ineficiente en las pruebas de aprendizaje incidental, fueron también observadas de la misma

manera en las pruebas de aprendizaje incidental. Estos datos sugieren que la mejor eficiencia en el desempeño tanto de las pruebas de aprendizaje incidental como de las pruebas de aprendizaje intencional podría estar relacionada con un mayor incremento de la potencia de la actividad theta del EEG en las regiones frontales.

Además, el incremento de la potencia de la banda de frecuencia gamma del EEG durante el aprendizaje incidental, no fue observado en los adultos maduros cuando fueron agrupados de acuerdo a la eficiencia de su desempeño en las pruebas de aprendizaje incidental, sugiriendo que el incremento de la potencia de la actividad gamma podría estar relacionada principalmente con la edad, pero no con la eficiencia del desempeño en el aprendizaje incidental. Sin embargo, la reducción significativa de la potencia de la actividad gamma en las regiones frontales (F3, F4, Fz) y parietal (P3) en los individuos con desempeño ineficiente, sugiere que la magnitud de la potencia de la banda gamma del EEG también estaría relacionada con la eficiencia del desempeño en las pruebas de aprendizaje intencional.

En este sentido, se ha reportado un incremento de la potencia en la banda theta en la corteza prefrontal derecha y un incremento en la potencia de banda gamma en las regiones parietal-occipital durante la codificación de un estímulo visual que es posteriormente recordado, lo anterior, en comparación con los registrados durante la codificación del estímulo visual no recordado. Esto último apoya la propuesta de que existe una participación interactiva de las regiones corticales frontales y posteriores en la codificación de memoria visual.

Una relación entre la actividad gamma y la interacción theta/gamma en aprendizaje visuoespacial incidental, podría tener apoyo en los resultados del presente trabajo. De acuerdo con esta propuesta, se observó una mayor actividad gamma durante la recolección de datos (recuerdos claros y concisos de datos que contienen información contextual) no así durante el reconocimiento familiarizado (percepción de familiaridad sin conciencia clara del episodio en el cual fue adquirida la información) en una prueba de reconocimiento verbal en individuos sanos. Esta recolección de datos puede dar por resultado un aumento de la conectividad funcional entre las regiones parietal y frontal [129]. Estas regiones, como componentes de un sustrato neural dorsal involucrado en la atención, han sido relacionadas

los procesos de atención [130, 131], así como con el establecimiento de memoria episódica [132] en estudios de actividad cerebral realizados mediante fMRI.

El presente estudio muestra que la reducción de la actividad theta frontal y de la actividad gamma fronto-parietal, se relacionó con memoria incidental e intencional deficientes en individuos adultos, independientemente de su edad; mientras que el incremento de la potencia de la actividad theta en las regiones parietal y temporal así como de la potencia de la actividad gamma en las regiones frontal y temporal parecen estar relacionados con el envejecimiento pero no con el desempeño en una misma tarea. En cambio, el aumento de la actividad theta y gamma, posiblemente involucradas en procesos cerebrales de codificación de la información visuoespacial, no sería apoyada por los resultados del presente estudio, aunque el desempeño deficiente en las pruebas de aprendizaje/memoria bajo condiciones incidentales o intencionales se asoció con reducción de la potencia de la actividad theta y gamma frontotemporal.

Asimismo, un resultado importante en el presente trabajo fue el deficiente desempeño de aprendizaje visuoespacial intencional o incidental, asociado con correlatos electroencefalográficos, mostrado en adultos maduros en comparación con adultos jóvenes, apoyando una creciente vulnerabilidad de estas habilidades de aprendizaje conforme progresa el envejecimiento, y su utilidad potencial como indicadores del deterioro cognitivo temprano.



## 7. Conclusiones

- En el grupo de adultos maduros se obtuvieron valores de potencia de la banda theta más pequeños, debido principalmente a potencias bajas de theta bajo condiciones de aprendizaje basal e incidental; y valores de potencia gamma más grandes en las regiones temporal y frontal que las observadas en el grupo de los adultos jóvenes.
- Una potencia de la banda theta mayor en las regiones frontales se relaciona con un mejor desempeño tanto en el aprendizaje incidental como intencional independientemente de la edad del sujeto. Por lo tanto, la mejor eficiencia en el desempeño de las pruebas incidental e intencional está relacionado con una mayor expresión de la actividad theta del EEG en las regiones frontales.
- Se obtuvo una correlación negativa entre los parámetros de desempeño individual de aprendizaje intencional o incidental y la edad. La precisión de la información recordada se asocia con la edad y las condiciones de prueba memoria/aprendizaje intencional o incidental.
- El deficiente desempeño de los adultos maduros en los parámetros de aprendizaje incidental asociado con correlatos electroencefalográficos muestran una vulnerabilidad de las habilidades de aprendizaje conforme progresa el envejecimiento, lo que podría ser utilizado como indicador del deterioro cognitivo temprano.



## **A. Anexos**

## Anexo A2

### Consentimiento informado para voluntarios.

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ADULTOS).

Lugar y fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

\_\_\_\_\_ Registrado ante el Control Local de  
investigación en Salud o la Comisión Nacional de Investigación Científica con el  
número \_\_\_\_\_ .El objetivo del estudio es: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Se me ha explicado que mi participación consistirá  
en: \_\_\_\_\_

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias, y beneficios  
derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:  
\_\_\_\_\_

El investigados Responsable se ha comprometido a darme la información sobre cualquier procedimiento alternativo  
adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento (en su caso). Así como a responder cualquier pregunta y  
aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o  
cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en su caso).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que considere conveniente, sin  
que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o  
publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma  
confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el  
estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador

Número(s) telefónico(s) a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas  
con el estudio:  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Testigo Nombre y firma

**MINI EXAMEN DEL ESTADO MENTAL**

Paciente.....Edad.....  
 Ocupación.....Escolaridad.....  
 Examinado por.....Fecha.....

**ORIENTACIÓN**

- Dígame el día.....fecha .....Mes.....Estación.....Año..... \_\_\_5
- Dígame el hospital (o lugar).....  
 planta.....ciudad.....Provincia.....Nación..... \_\_\_5

**FIJACIÓN**

- Repita estas tres palabras; peseta, caballo, manzana (hasta que se las aprenda) \_\_\_3

**CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO**

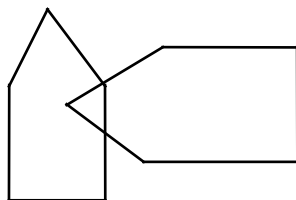
- Si tiene 30 pts. y me van dando de tres en tres ¿cuántas le van quedando ? \_\_\_5
- Repita estos tres números: 5,9,2 (hasta que los aprenda). Ahora hacia atrás \_\_\_3

**MEMORIA**

- ¿Recuerda las tres palabras de antes? \_\_\_3

**LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN**

- Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto ?, repetirlo con un reloj \_\_\_2
- Repita esta frase : En un trigal había cinco perros \_\_\_1
- Una manzana y una pera, son frutas ¿verdad?  
 ¿qué son el rojo y el verde? \_\_\_2
- ¿Que son un perro y un gato? \_\_\_3
- Coja este papel con la mano derecha dóblelo y póngalo encima de la mesa \_\_\_1
- Lea esto y haga lo que dice: CIERRE LOS OJOS \_\_\_1
- Escriba una frase \_\_\_1
- \_\_\_1 Copie este dibujo



Interpretación

**Puntuación máxima 35.**

**Punto de corte Adulto no geriátricos 24**

*Mini-Examen Cognoscitivo. Versión española del Mini-Mental Status Examination de Folstein et al (1975). Validado por Lobo et al (1979-94)*

## Anexo A4

### Inventario de depresión de Beck

1)

No me siento triste.

Me siento triste.

Me siento triste todo el tiempo y no puedo librarme de ello.

Me siento tan triste o desdichado que no puedo soportarlo.

2)

No estoy particularmente desanimado con respecto al futuro.

Me siento desanimado con respecto al futuro.

Siento que no puedo esperar nada del futuro.

Siento que el futuro es irremediable y que las cosas no pueden mejorar.

3)

No me siento fracasado.

Siento que he fracasado más que la persona normal.

Cuando miro hacia el pasado lo único que puedo ver en mi vida es un montón de fracasos.

Siento que como persona soy un fracaso completo.

4)

Sigo obteniendo tanto placer de las cosas como antes .

No disfruto de las cosas como solía hacerlo.

Ya nada me satisface realmente.

Todo me aburre o me desagrada.

5)

No siento ninguna culpa particular.

Me siento culpable buena parte del tiempo.

Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.

Me siento culpable todo el tiempo.

6)

No siento que esté siendo castigado.

Siento que puedo estar siendo castigado.

Espero ser castigado.

Siento que estoy siendo castigado.

7)

No me siento decepcionado en mí mismo.

Estoy decepcionado conmigo.

Estoy harto de mi mismo.

Me odio a mi mismo.

**8 )**

No me siento peor que otros.

Me critico por mis debilidades o errores.

Me culpo todo el tiempo por mis faltas.

Me culpo por todas las cosas malas que suceden.

**9 )**

No tengo ninguna idea de matarme.

Tengo ideas de matarme, pero no las llevo a cabo.

Me gustaría matarme.

Me mataría si tuviera la oportunidad.

**10 )**

No lloro más de lo habitual.

Lloro más que antes.

Ahora lloro todo el tiempo.

Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo llorar nunca aunque quisiera.

**11 )**

No me irrito más ahora que antes.

Me enojo o irrito más fácilmente ahora que antes.

Me siento irritado todo el tiempo.

No me irrito para nada con las cosas que solían irritarme.

**12 )**

No he perdido interés en otras personas.

Estoy menos interesado en otras personas de lo que solía estar.

He perdido la mayor parte de mi interés en los demás.

He perdido todo interés en los demás.

**13 )**

Tomo decisiones como siempre.

Dejo de tomar decisiones más frecuentemente que antes.

Tengo mayor dificultad que antes en tomar decisiones.

Ya no puedo tomar ninguna decisión.

**14 )**

No creo que me vea peor que antes.

Me preocupa que esté pareciendo avejentado (a) o inatractivo (a).

Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen parecer inatractivo (a)..

Creo que me veo horrible.

**15 )**

Puedo trabajar tan bien como antes.

Me cuesta un mayor esfuerzo empezar a hacer algo.

Tengo que hacer un gran esfuerzo para hacer cualquier cosa.

No puedo hacer ningún tipo de trabajo.

**16 )**

Puedo dormir tan bien como antes.

No duermo tan bien como antes.

Me despierto 1 ó 2 horas más temprano de lo habitual y me cuesta volver a dormir.

Me despierto varias horas más temprano de lo habitual y no puedo volver a dormirme

**17 )**

No me canso más de lo habitual.

Me canso más fácilmente de lo que solía cansarme.

Me canso al hacer cualquier cosa.

Estoy demasiado cansado para hacer cualquier cosa.

**18 )**

Mi apetito no ha variado.

Mi apetito no es tan bueno como antes.

Mi apetito es mucho peor que antes.

Ya no tengo nada de apetito.

**19 )**

Últimamente no he perdido mucho peso, si es que perdí algo.

He perdido más de 2 kilos.

He perdido más de 4 kilos.

He perdido más de 6 kilos.

**20 )**

No estoy más preocupado por mi salud de lo habitual.

Estoy preocupado por problemas físicos tales como malestares y dolores de estomago o constipación.

Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en otra cosa.

Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en nada más.

21 )

No he notado cambio reciente de mi interés por el sexo.

Estoy interesado por el sexo de lo solía estar.

Estoy mucho menos interesado por el sexo ahora.

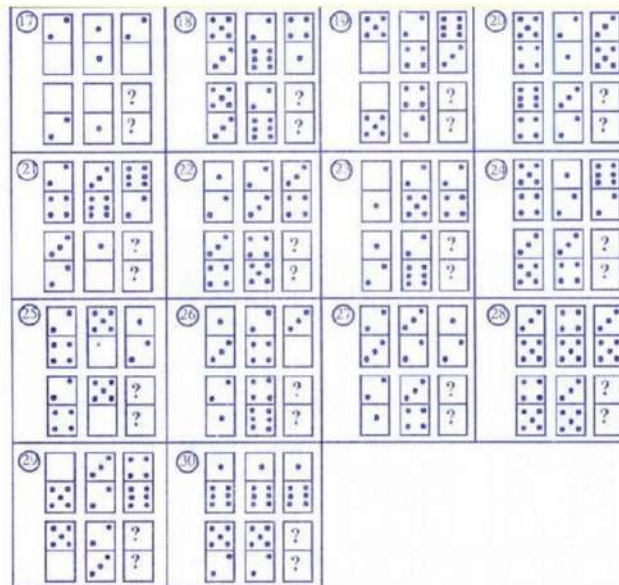
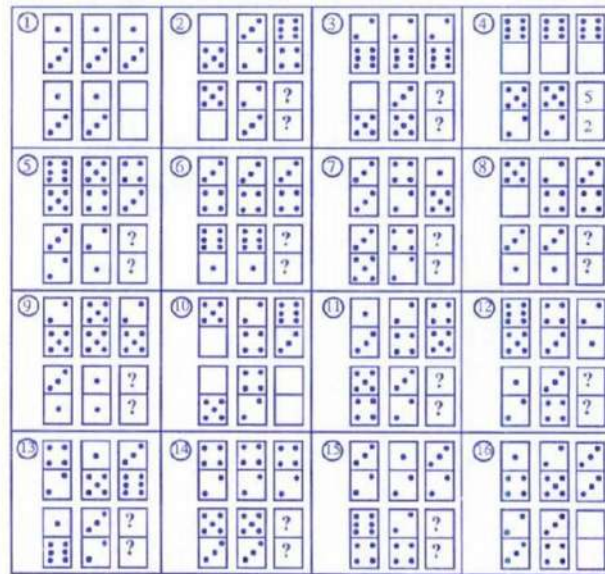
He perdido por completo mi interés por el sexo.

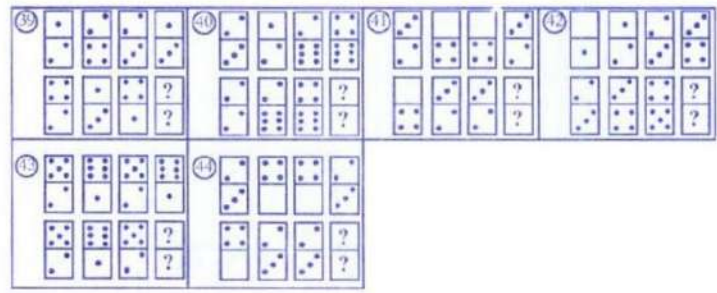
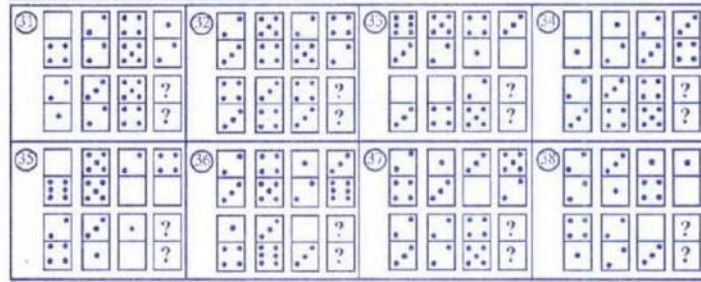
Interpretación:

- Una calificación de 0 a 13: sin depresión
- Una calificación de 14 a 19: depresión leve
- Una calificación de 20 a 28: depresión moderada
- Una calificación de 29 a 63: depresión severa

# Anexo A5

## Prueba de Dominó





Calificación

Percentiles.	Rangos.
95	Superior.
90- 75	Superior al término medio.
50	Término medio.
25- 10	Inferior al término medio.
5	Deficiente.



# Referencias

- [1] Kandel, E. R. Neuronas y conducta. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 19–35. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [2] Schwartz, J. H. y Westbrook, G. L. Citología de las neuronas. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 67–87. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [3] Koester, J. y Siegelbaum, S. A. Potencial de membrana. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 125–139. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [4] Koester, J. y Siegelbaum, S. A. Propagación de señales: el potencial de acción. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 150–170. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [5] Kandel, E. R. y Siegelbaum, S. A. Aspectos generales de la transmisión sináptica. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 175–186. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [6] Kandel, E. R. y Siegelbaum, S. A. Integración sináptica. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 207–228. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [7] Siegelbaum, S. A., Schwartz, J. H., y Kandel, E. R. Regulación de la transmisión

- sináptica: segundos mensajeros. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 229–252. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [8] Kandel, E. R. y Siegelbaum, S. A. Liberación de neurotransmisores. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 253–279. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [9] Schwartz, J. H. Neurotransmisores. *En* Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M., eds., *Principios de Neurociencia*, págs. 280–297. McGraw Hill, México, 4<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>., 2001.
- [10] Speckman, E. J. y Elger, C. E. Introduction to the neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. *En* Niedermeyer, E. y da Silva, F. L., eds., *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1993.
- [11] Sanei, S. y Chambers, J. *EEG Signal Processing*. Wiley, 2007. ISBN 9780470025819.
- [12] Jasper, H. H. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10:371–375, 1958.  
URL <http://ci.nii.ac.jp/naid/10020218106/>
- [13] Proakis, J. y Manolakis, D. *Digital Signal Processing*. Prentice Hall international editions. Pearson Prentice Hall, 2007. ISBN 9780131873742.  
URL [https://books.google.com.mx/books?id=H\\_5SAAAAMAAJ](https://books.google.com.mx/books?id=H_5SAAAAMAAJ)
- [14] Harris, C. M. The Fourier analysis of biological transients. *Journal of neuroscience methods*, 83(1):15–34, 1998.  
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027098000806>
- [15] Daniel, W. *Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud*. Editorial Limusa S.A. De C.V., 2002. ISBN 9789681861643.  
URL <https://books.google.com.mx/books?id=hT2YPQAACAAJ>
- [16] Gabrieli, J., Brewer, J., Desmond, J., y Glover, G. Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science*, 276(5310):264–266, 1997.

- [17] Rombouts, S., Machielsen, W., Witter, M., Barkhof, F., Lindeboom, J., y Scheltens, P. Visual association encoding activates the medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Hippocampus*, 7(6):594–601, 1997.
- [18] Stern, C. E., Corkin, S., Gonzalez, R. G., Guimaraes, A. R., Baker, J. R., Jennings, P. J., Carr, C. A., Sugiura, R. M., Vedantham, V., y Rosen, B. R. The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(16):8660–8665, 1996.
- [19] Tulving, E., Kapur, S., Craik, F., Moscovitch, M., y Houle, S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(6):2016–2020, 1994.
- [20] Brewer, J. B., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., y Gabrieli, J. D. Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 281(5380):1185–1187, 1998.
- [21] Martin, A. Automatic activation of the medial temporal lobe during encoding: lateralized influences of meaning and novelty. *Hippocampus*, 9(1):62–70, 1999.
- [22] Strange, B. A., Otten, L. J., Josephs, O., Rugg, M. D., y Dolan, R. J. Dissociable human perirhinal, hippocampal, and parahippocampal roles during verbal encoding. *J Neurosci*, 22(2):523–528, 2002.
- [23] Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., y Dale, A. M. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted brain activity. *Science*, 281(5380):1188–1191, 1998.
- [24] Rugg, M. D., Fletcher, P. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., y Dolan, R. J. Brain regions supporting intentional and incidental memory: a PET study. *Neuroreport*, 8(5):1283–1287, 1997.
- [25] Stark, C. E. y Okado, Y. Making memories without trying medial temporal lobe

- activity associated with incidental memory formation during recognition. *J Neurosci*, 23(17):6748–6753, 2003.
- [26] Sambataro, F., Safrin, M., Lemaitre, H. S., Steele, S. U., B, D. S., y Callicott, J. H. Normal aging modulates prefrontoparietal networks underlying multiple memory processes. *Eur J Neurosci*, 36(11):3559–3567, 2012.
- [27] Klimesch, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.*, 29(2-3):169–195, 1999.
- [28] Klimesch, W., Doppelmayr, M., Russegger, H., y Pachinger, T. Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *Neuroreport*, 7(7):1235–1240, 1996.
- [29] Klimesch, W., Freunberger, R., y Sauseng, P. Oscillatory mechanisms of process binding in memory. *Neurosci Biobehav rev*, 34(7):1002–1014, 2010.
- [30] Guderian, S., Schott, B. H., Richardson-Klavehn, A., y Duzel, E. Medial temporal theta state before an event predicts episodic encoding success in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(13):5365–5370, 2009.
- [31] Osipova, D., Takashima, A., Oostenveld, R., Fernandez, G., Maris, E., y Jensen, O. Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *J Neurosci*, 26(28):7523–7531, 2006.
- [32] Staudigl, T., Hanslmayr, S., y Bäuml, K.-H. T. Theta oscillations reflect the dynamics of interference in episodic memory retrieval. *The Journal of Neuroscience*, 30(34):11356–11362, 2010. doi:10.1523/JNEUROSCI.0637-10.2010.  
URL <http://www.jneurosci.org/content/30/34/11356.abstract>
- [33] Gruber, T., Tsivilis, D., Giabbiconi, C. M., y M, M. M. Induced electroencephalogram oscillations during source memory: familiarity is reflected in the gamma band, recollection in the theta band. *J Cogn Neurosci*, 20(6):1043–1053, 2008.
- [34] Pihlajamaki, M., Tanila, H., Kononen, M., Hanninen, T., Hamalainen, A., y Soininen, H. Visual presentation of novel objects and new spatial arrangements of objects

- differentially activates the medial temporal lobe subareas in humans. *Eur J Neurosci*, 19(7):1939–1949, 2004.
- [35] Smith, M. L. y Milner, B. The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, 19(6):781–793, 1981.
- [36] Sato, N. y Yamaguchi, Y. Theta synchronization networks emerge during human object-plane memory encoding. *Neuroreport*, 18(5):419–424, 2007.
- [37] Kessels, R. P., Boekhorst, S. T., y Postma, A. The contribution of implicit and explicit memory to the effects of errorless learning: a comparison between young and older adults. *J Int Neuropsychol Soc*, 11(2):144–151, 2005.
- [38] Shih, S.-I., Meadmore, K. L., y Liversedge, S. P. Aging, eye movements, and object-location memory. *PLoS One*, 7(3):e33485, 03 2012.
- [39] Kessels, R. P., Hobbel, D., y Postma, A. Aging, context memory and binding: a comparison of "what, where and when" in young and older adults. *Int J Neurosci*, 117(6):795–810, 2007.
- [40] Uttl, B. y Graf, P. Episodic spatial memory in adulthood. *Psychol Aging*, 8(2):257–273, 1993.
- [41] Hasher, L. y Zacks, R. T. Automatic and effortful processes in memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 108(3):356–388, 1979.
- [42] Langa, K. M. y Levine, D. A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA*, 312(23):2551–2561, 2014.
- [43] Hugo, J. y Ganguli, M. Dementia and cognitive impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 30(3):421–442, 2014.
- [44] Olvera-Cortés, M. E., Cervantes, M. A., y González-Burgos, I. Place-learning, but not cue-learning training, modifies the hippocampal theta rhythm in rats. *En Brain Res. Bull.*, 58, págs. 261–270. 2002.

- [45] Olvera-Cortés, M. E., Guevara, M. A., y González-Burgos, I. Increase of the hippocampal theta activity in the morris water maze reflects learning rather than motor activity. *En Brain Res. Bull.*, 62, págs. 379–384. 2004.
- [46] Santos, L., Dzirasa, K., Kubo, R., Silva, M., Ribeiro, S., Sameshima, K., Valle, A., y Timo-Laria, C. Baseline hippocampal theta oscillation speeds correlate with rate of operant task acquisition. *En Behav Brain Res*, 190, págs. 152–155. 2008.
- [47] Tsujimoto, T., Shimazu, H., y Isomura, Y. Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *En J Neurophysiol*, 95, págs. 2987–3000. 2006.
- [48] Sirota, A., Montgomery, S., Fujisawa, S., Isomura, Y., Zugaro, M., y Buzsáki, G. Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *En Neuron*, 60, págs. 683–697. 2008.
- [49] Mitchell, D., McNaughton, N., Flanagan, D., y Kirk, I. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta”. *En Prog neurobiol*, 62, págs. 156–185. 2008.
- [50] Paller, K. Electrical signals of memory and of the awareness of remembering. *En Curr. Direct. Psychol. Sci.*, 13, págs. 49–55. 2004.
- [51] Sheeringa, R., Petersson, K., Oostenveld, R., Norris, D., Hagoort, P., y Bastiaansen, M. Trial-by-trial coupling between eeg and bold identifies networks to alpha and theta eeg power increases during memory maintenance. *En Neuroimage*, 44, págs. 1224–1238. 2009.
- [52] Canolty, R., Edwards, E., Dalal, S., Soltani, M., Nagarajan, S., Kirsch, H., Berger, M., Barbaro, N., y Knight, R. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *En Science*, 313, págs. 1626–1628. 2006.
- [53] Doppelmayr, M., Klimesch, W., Stadler, W., Pöllhuber, D., y Heine, C. EEG alpha power and intelligence. *En Intelligence*, 30, págs. 289–302. 2002.

- [54] Doppelmayr, M., Klimesch, W., Hödlmoser, K., Sauseng, P., y Gruber, W. Intelligence related upper alpha desynchronization in a semantic memory task. *En Brain res Bull*, 66, págs. 171–177. 2005.
- [55] Klimesch, W., Doppelmayr, M., Pachinger, T., y Ripper, B. Brain oscillations and human memory: EEG correlates in the upper alpha and theta band. *Neurosci Lett*, 238(1-2):9–12, 1997.
- [56] Moran, R., Campo, P., Maestu, F., Reilly, R., Dolan, R., y Strange, B. Peak frequency in the theta and alpha bands correlates with human working memory. *Front Human Neurosci*, 4(200):1–10, 2010.
- [57] Voytek, B., Canolty, R., Shestyuk, A., Crane, N., Parvizi, J., y Knight, R. Shifts in gamma phase-amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Front Human Neurosci*, 4(191):1–19, 2010.
- [58] Shack, B., Klimesch, W., y Sauseng, P. Phase synchronization between theta and upper alpha oscillations in a working memory task. *En Int J Psychophysiol*, 57, págs. 105–114. 2005.
- [59] Sauseng, P., Klimesch, W., Doppelmayr, M., Stadler, W., y Schabus, M. The interplay between theta and alpha oscillations in the human electroencephalogram reflects the transfer of information between memory systems. *En Neurosci Lett*, 324, págs. 121–124. 2002.
- [60] Klimesch, W., Vogt, F., y Doppelmayr, M. Interindividual differences in alpha and theta power reflect memory performance. *En Intelligence*, 27, págs. 347–362. 2000.
- [61] Klimesch, W., Doppelmayr, M., Yonelinas, A., Kroll, N., Lazzara, M., Röhme, D., y Gruber, W. Theta synchronization during episode retrieval: neural correlates of conscious awareness. *En Cognitive Brain res*, 12, págs. 33–38. 2001.
- [62] Klimesch, W., Doppelmayr, M., Wimmer, H., Schwaiger, J., Röhme, D., Gruber, W., y Hutzler, F. Theta band power in normal and dislexic children. *En Clin Neurophysiol*, 12, págs. 1174–1185. 2001.

- [63] Klimesch, W., Freunberger, R., Sauseng, P., y Gruber, W. A short review of slow phase synchronization and memory: Evidence for control processes in different memory systems. *En Brain res*, 1235, págs. 31–44. 2008.
- [64] Bastiaansen, M., Berkum, J., y Hagoort, P. Event-related power increases in the human eeg during online sentence processing. *En Neurosci. Lett.*, 323, págs. 13–16. 2002.
- [65] Booth, V. y Poe, G. Input source and strength influences overall firing phase of model hippocampal ca1 pyramidal cells during theta: relevance to rem sleep reactivation and memory consolidation. *En Hippocampus*, 16, págs. 161–173. 2006.
- [66] Raghavachari, S., Lisman, J., Tully, M., Madsen, J., Bromfield, E., y Kahana, M. Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators. *En J neurophysiol*, 95, págs. 1630–1638. 2006.
- [67] Cohen, M., Elger, C., y Ranganath, C. Reward expectation modulates feedback related negativity and eeg spectra. *En Neuroimage*, 35, págs. 968–978. 2007.
- [68] Payne, L. y Kounios, J. Coherent oscillatory networks supporting short-term memory retention. *En Brain Res*, 12, págs. 126–132. 2009.
- [69] Vanderwolf, C. Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *En Int. Rev. Neurobiol.*, 30, págs. 255–325. 1988.
- [70] Vertes, P. Brainstem modulation of the hippocampus. Anatomy, physiology and significance. *En The hippocampus*, tomo 4. Isaacson R.L. and Pribram, K.H. Plenum Pres N.Y. and London, 1986.
- [71] Monmaur, P. y Thomson, M. Spatial distribution of hippocampal-dentate theta rhythm following colchicine injection into the hippocampal formation of the rat. *En Brain res*, 365, págs. 269–277. 1986.
- [72] Leung, L. y Borst, J. Electrical activity of the cingulated cortex. I. generatin mechanisms and relation to behavior. *En Brain res*, 407, págs. 68–80. 1987.

- [73] Slawinska, U. y Kasicki, S. Theta-like rhythm in depth eeg of hypothalamic areas during spontaneous or electrically induced locomotion in rats. *En Brain res*, 678, págs. 117–126. 1995.
- [74] Blaszyk, M., Grabowski, R., Exckersdorf, B., Golebiewski, H., y Konopacki, J. The rhythmic slow activity recorded from entorhinal cortex in freely movin cats. *En Acta Neurobiol.*, 56, págs. 161–164. 1996.
- [75] Biedenback, M. Effects of anesthetics and cholinergic drugs on prepyriform electrical activity in cats. *En Exp. Neurol.*, 16, págs. 464–479. 1996.
- [76] Nakamura, K., Mikami, A., y Kubota, K. Oscillatory neuronal activity related to visual short-term memory in monkey temporal pole. *En Neuroreport*, 3, págs. 117–120. 1992.
- [77] Caplan, J., Madsen, J., Raghavachari, S., y Kahana, M. Distinct patterns of brain oscillations underlies two basic parameters of human maze learning. *En J Neurophysiol.*, 86, págs. 368–380. 2001.
- [78] Hyman, J., Haselmo, M., y Seamans, J. What is the functional relevance of prefrontal cortex entrainment to hippocampal theta rhythms. *En Front Neurosci*, 5, págs. (24) 1–13. 2011.
- [79] Vanderwolf, C. Hippocampal electrical activity and voluntary movement of the rat. *En Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 26, págs. 407–417. 1969.
- [80] Givens, B. y Olton, D. Cholinergic and Gabaergic modulation of mdial septal area: effect on workin memory. *En Behav. Neurosci*, 104, págs. 849–855. 1990.
- [81] Pan, W. y McNaughton, N. The medial supramammillary nucleus, spatial learning and the frequency of hipocampal theta activity. *En Brain. Res.*, 765, págs. 101–108. 1997.
- [82] Olvera-Cortés, M. E., García-Alcantar, I., Gutiérrez-Guzmán, B., Hernández-Pérez, J., Gaytán-Tocavén, L., López-Vázquez, M., y Cervantes, M. A. Differential learning

- related changes in theta activity during place learning in young and old rats. *En Behav. Brain Res.*, 2026, págs. 555–562. 2012.
- [83] Trullier, O., Wiener, Y., Berthoz, A., y Meyer, J. Biologically based artificial navigation systems: Review and prospects. *En Prog. Neurobiol.*, 51, págs. 483–544. 1997.
- [84] O'keefe, J. y Nadel, L. The hippocampus as a cognitive map. *En Oxford: Clarendon Press*, 110, págs. 1842–1857. 1978.
- [85] McDonald, J. y White, M. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *En Behav. Neurosci.*, 107, págs. 3–22. 1993.
- [86] McDonald, J. y White, M. Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *En Behav. Neural Biol.*, 61, págs. 260–270. 1994.
- [87] McDonald, J. y White, M. Hippocampal and nonhippocampal contributions to place learning in rats. *En Behav. Neurosci.*, 109, págs. 579–593. 1995.
- [88] Burgess, N. Spatial cognition and the brain. *En Ann NY Acad Sci*, 1124, págs. 77–97. 2008.
- [89] Stewart, M. y Fox, S. E. Hippocampal theta activities in monkeys. *En Brain Res.*, 538, págs. 59–63. 1991.
- [90] Scoville, W. y Milner, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesion. *En J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 20, págs. 11–21. 1957.
- [91] Milner, B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *En Clin Neurosurg*, 19, págs. 421–446. 1972.
- [92] Milner, B., Squire, L., y Kandel, E. Cognitive neuroscience and the study of memory. *En Neuron*, 20, págs. 445–468. 1998.
- [93] Squire, L. Memory and brain. Inf. téc., New York: Oxford University Press, 1987.

- [94] Jarrard, L. E. Selective hippocampal lesions and behavior: effects of kainic acid lesions on performance of place and cue tasks. *En Behav Neurosci*, 97, págs. (6) 873–889. 1983.
- [95] Olton, D. y B.C, P. Spatial memory and hippocampal function. *En Neuropsychologia*, 17, págs. 669–682. 1979.
- [96] Poucet, B. Spatial cognitive maps in animals: new hypotheses on the structure and neural mechanism. *En Psychol. Rev.*, 100, págs. 163–182. 1993.
- [97] McClelland, J., McNaughton, B., y O'Reilly, R. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *En Psychol Rev*, 102, págs. 419–457. 1995.
- [98] Maguire, E., Frackowiak, R., y Frith, C. Learning to find your way. Role of the human hippocampal formation. *En Proc R Soc London B*, 263, págs. 1745–1750. 1996.
- [99] Schack, B., Klimesch, W., y Sauseng, P. Phase synchronization between theta and upper alpha oscillations in a working memory task. *En Int J Psychophysiol*, 57, págs. 105–114. 2005.
- [100] Tulving, E. Episodic and semantic memory. *En of memory*, O., ed., *Tulving E, Donaldson W.* New York: Academic Press, 1972.
- [101] Klimesch, W., Schimke, H., y Schwaiger, J. Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta band. *En Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 91, págs. 428–441. 1994.
- [102] Burgess, A. y Gruzelier, J. Short duration power changes in the EEG during recognition memory for words and faces. *En Psychophysiology*, 37, págs. 596–606. 2000.
- [103] O'Keefe, J. y Burgess, N. Theta activity, virtual navigation and the human hippocampus. *En Trends Cogn. Sci.*, 3, págs. 403–406. 1999.

- [104] Bastiaansen, M. y Hagoort, P. Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory. *En Cortex*, 39, págs. 967–972. 2003.
- [105] Womelsdorf, T., Vinck, M., Leung, L. S., y Everling, S. Selective theta synchronization of choice-relevant information subserves goal-directed behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4:210, 2010.
- [106] Basar, E., Basar-Eroglu, C., Karakas, S., y Schürmann, M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *En Int. J. Psychophysiol.*, 39, págs. 241–248. 2001.
- [107] Kahana, M., Sekuler, H., Caplan, J., Kirschen, M., y Madsen, J. Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *En Nature*, 399, págs. 781–784. 1999.
- [108] Ekstrom, A., Caplan, J., Ho, E., Shattuck, K., Fried, I., y Kahana, M. Human hippocampal theta activity during navigation. *En Hippocampus*, 15, págs. 881–889. 2005.
- [109] Duffy, F. H., McAnulty, G. B., y Albert, M. S. The pattern of age-related differences in electrophysiological activity of healthy males and females. *Neurobiology of Aging*, 14(1):73 – 84, 1993. ISSN 0197-4580.
- [110] Fonseca, L., Tedrus, G., Chiodi, M., Cerqueira, J., y Tonelotto, J. Quantitative eeg in children with learning disabilities. *En Arq neuropsiquiatr*, 64 (2-B), págs. 376–381. 2006.
- [111] Moretti, D., Fracassi, C., Pievani, M., Gerodi, C., Binetti, G., Zanetti, O., Sosta, K., Rossini, P., y Frisoni, G. Increase of theta/gamma ratio is associated with memory impairment. *En Clin neurophysiol*, 120, págs. 295–303. 2009.
- [112] Mesulam, M. Aging, Alzheimer’s disease, and dementia: clinical and neurobiological perspectives. *En M.M., M., ed., Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, pág. 439. Oxford University Press, 2000.
- [113] Chalfonte, B. y Johnson, M. Feature memory and binding in young and older adults. *En Mem Cognit*, 24, págs. 403–416. 1996.

- [114] Wilkniss, S., Jones, M., Korol, D., Gold, P., y Manning, C. Age related differences in an ecologically based study of route learning. *En Psychol Aging*, 12, págs. 372–375. 1997.
- [115] Nicholson, D., Yoshida, R., Berry, R., Gallagher, M., y Geinisman, Y. Reduction in size of perforated postsynaptic densities in hippocampal axospinous synapses and age-related spatial learning impairments. *En J Neurosci*, 24, págs. 7648–7653. 2004.
- [116] Wilson, I., Gallagher, M., Eichenbaum, H., y Tanila, H. Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *En Trends Neurosci*, 29, págs. 662–670. 2006.
- [117] Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., y Varela, R. La estandarización del inventario de depresión de beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3):26–31, 1998.
- [118] Bryan, J. y Luszcz, M. A. Measures of fluency as predictors of incidental memory among older adults. *Psychol Aging*, 15(3):483–489, 2000.
- [119] Moscovitch, M. y Winocur, G. Frontal lobes, memory, and aging. *En Ann N Y Acad Sci*, 769, págs. 119–150. 1995.
- [120] Oosterman, J. M., Sergeant, J. A., Weinstein, H. C., y Scherder, E. J. Timed executive functions and white matter in aging with and without cardiovascular risk factors. *Rev Neurosci*, 15(6):439–462, 2004.
- [121] Weiss, S., Müller, H. M., y Rappelsberger, P. Theta synchronization predicts efficient memory encoding of concrete and abstract nouns. *Neuroreport*, 11:2357–2361, 2000.
- [122] Weiss, S. y Rappelsberger, P. Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Cognitive Brain Research*, 9(3):299 – 312, 2000. ISSN 0926-6410. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0926-6410\(00\)00011-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0926-6410(00)00011-2). URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926641000000112>
- [123] Mecklinger, A. y Müller, N. Dissociations in the processing of “what” and “where” information in working memory: An event-related potential analysis. *J. Cognitive*

- Neuroscience*, 8(5):453–473, sep. 1996. ISSN 0898-929X. doi:10.1162/jocn.1996.8.5.453.
- URL <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.1996.8.5.453>
- [124] Heister, D., Diwakar, M., Nichols, S., Robb, A., Angeles, A. M., Tal, O., Harrington, D. L., Song, T., Lee, R. R., y Huang, M. Resting-state neuronal oscillatory correlates of working memory performance. *PLoS One*, 8(6):e66820, 2013.
- [125] Luszcz, M. A. A longitudinal study of psychological changes in cognition and self in late life. *En The Australian Educational and Developmental Psychologist*, 15, págs. 39–61. 1998.
- [126] Luszcz, M. A., Bryan, J., y Kent, P. Predicting episodic memory performance of very old men and women: contributions from age, depression, activity, cognitive ability, and speed. *Psychol Aging*, 12(2):340–351, 1997.
- [127] Staudigl, T. y Hanslmayr, S. Theta oscillations at encoding mediate the context-dependent nature of human episodic memory. *Curr Biol*, 23(12):1101–1106, 2013.
- [128] Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schimke, H., y Ripper, B. Theta synchronization and alpha desynchronization in a memory task. *Psychophysiology*, 34(2):169–176, 1997.
- [129] Burgess, A. P. y Ali, L. Functional connectivity of gamma EEG activity is modulated at low frequency during conscious recollection. *Int J Psychophysiol*, 46(2):91–100, 2002.
- [130] Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., y Shulman, G. L. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci*, 3(3):292–297, 2000.
- [131] Corbetta, M. y shulman G L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3):201–215, 2002.
- [132] Uncapher, M. R., B, H. J., y D, W. A. Dissociable effects of top-down and bottom-up attention during episodic encoding. *J Neurosci*, 31(35):12613–12628, 2011.