



Determinar el área de actividad hipocampal que se obtiene a través del análisis estadístico combinado de un paradigma de memoria episódica visual y un paradigma de memoria episódica autobiográfica en imágenes de fMRI en sujetos sin alteraciones cognitivas

Laura Monsalve Cartagena

Informe de práctica para optar al título de Bioingeniera

Asesores

John Fredy Ochoa Gómez, PhD. Ingeniería Eléctrica

Claudia Patricia Aponte Restrepo, MSc. Neuropsicología

Daniel Alberto Vieda, Bioingeniero

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería

Bioingeniería

Medellín

2022

Cita	Monsalve Cartagena [1]
Referencia	[1] L. Monsalve Cartagena, “Determinar el área de actividad hipocampal que se obtiene a través del análisis estadístico combinado de un paradigma de memoria episódica visual y un paradigma de memoria episódica autobiográfica en imágenes de fMRI en sujetos sin alteraciones cognitivas.”, Trabajo de grado profesional, Bioingeniería, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia, 2022.
Estilo IEEE (2020)	



Centro de Documentación Ingeniería (CENDOI)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Jesús Francisco Vargas Bonilla.

Jefe departamento: John Fredy Ochoa Gómez.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A mis padres que me han dado la vida, y en ella la capacidad de soñar y superarme en todos los caminos que la vida me ha permitido caminar, por qué sin ellos no estaría donde estoy hoy, no me habría levantado de cada tropiezo que la vida me ha permitido vivir, por qué son ellos el pilar, los que me han ayudado a construir lo que hoy soy.

A mi novio, por su apoyo incondicional en toda esta etapa, por qué sin su apoyo todas las veces que me vi flaquear no hubiese sido posible, por su forma de confiar en mí y en qué sería capaz con todo, por su amor y comprensión.

A todas y cada una de las personas que de una u otra manera ayudaron a que esto fuese posible, a mi familia por siempre confiar en mí.

Agradecimientos

A todos mis profesores, porque son seres llenos de sabiduría que constantemente se están preocupando por formas profesionales de calidad, porque siempre están dispuestos y atentos para ayudarnos en todo. Especialmente quiero agradecer a mis tutores, John Fredy Ochoa y Claudia Aponte sin su conocimiento, comprensión y ayuda nada de esto hubiese sido posible.

A la UdeA por volverse un segundo hogar para mí, por enseñarme a compartir con personas y pensamientos de todos los tipos por brindarme todos los espacios para vivir este ciclo de mi vida, porque con ella trajo mucho conocimiento, pero a la vez muchos amigos que perdurarán en el tiempo.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	11
ABSTRACT	12
I. INTRODUCCIÓN	14
II. OBJETIVOS	18
A. Objetivo general	18
B. Objetivos específicos	18
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
Pregunta.....	20
Hipótesis.....	20
IV. MARCO TEÓRICO.....	21
Imágenes médicas	21
Resonancia magnética (MR)	21
Principios físicos	21
Resonancia magnética funcional (fMRI)	23
1. Secuencia Eco Planar (EPI).....	23
2. Paradigmas.....	24
3. Diseño de bloques.....	24
4. Diseño relacionado a eventos	25
5. Hipocampo.....	26
6. Memoria.....	26
Memoria sensorial:	26
Memoria a corto plazo:	27
Memoria de trabajo:	27
Memoria episódica.....	27

V. METODOLOGÍA	28
Tipo de estudio	28
Muestra	28
Población de estudio	28
Criterios de elegibilidad	28
Variables	28
Plan de análisis	29
Técnicas y procedimientos	29
Artículo 1	30
Participantes	30
Diseño de tareas	30
Imágenes de resonancia magnética	31
Escaneo estructural.....	31
fMRI en reposo.....	31
Tarea fMRI.....	32
Artículo 2	32
Participantes	33
Tarea.....	33
Adquisición de fMRI.....	33
Paradigma: reconocimiento de memoria.....	34
Artículo 3	34
Múltiples representaciones de memoria interactiva subyacen a la inducción de memoria falsa	34
Participantes	34
Tarea.....	34

Adquisición de fMRI.....	35
VI. RESULTADOS.....	37
VII. ANÁLISIS	46
VIII. CONCLUSIONES.....	48
REFERENCIAS	49

TABLA I VARIABLES A ESTUDIAR	28
TABLA II CLÚSTERS PARA EL PARADIGMA VISUAL	42
TABLA III CLÚSTERS PARA EL PARADIGMA VERBAL	43
TABLA IV CLÚSTERS DE LA RESTA DE LAS ACTIVACIONES DEL PARADIGMA VISUAL MENOS EL PARADIGMA VERBAL	44
TABLA V CLÚSTERS DE LA RESTA DE LAS ACTIVACIONES DEL PARADIGMA VERBAL MENOS EL PARADIGMA VISUAL	45

Fig. 1. Representación de la dinámica de acople neurovascular y metabólico-hemodinámico, entre una célula piramidal en la corteza cerebral, una célula de la glía y el componente vascular asociado. El fundamento físico de la fMRI depende del contraste natural de la hemoglobina oxigenada/desoxigenada (Adaptado de J.J. Harris et al. [6]).	15
Fig. 2. Ilustración de los pasos para la realización y obtención de una imagen por resonancia magnética funcional, por medio de un paradigma.	16
Fig. 3. Movimiento de precesión de los átomos al ser sometidos a un campo magnético [23].	22
Fig. 4. Partes principales de un resonador magnético [25].	23
Fig. 5. Secuencia de pulsos EPI [27].	24
Fig. 6. Ejemplo de diseño de un paradigma tipo bloques [26].	25
Fig. 7. Ejemplo de diseño para un paradigma tipo eventos relacionados [28].	25
Fig. 8. Mapa de activación en hipocampos del sujeto 9 de la base de datos del paradigma visual.	38
Fig. 9. Mapa de activación en hipocampos del sujeto 5008 de la base de datos del paradigma verbal.	38
Fig. 10. Mapa de activación en hipocampos de segundo nivel para la base de datos del paradigma visual.	39
Fig. 11. Mapa de activación en hipocampos de segundo nivel para la base de datos del paradigma verbal.	39
Fig. 12. Valores p con corrección y sin corrección, coordenadas de cada cluster (paradigma visual).	40
Fig. 13. Valores p con corrección y sin corrección, coordenadas de cada cluster (paradigma verbal).	40
Fig. 14. Mapa de activación del paradigma visual menos el paradigma verbal.	40
Fig. 15. Mapa de activación del paradigma verbal menos el paradigma visual.	41

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

RM	Resonancia Magnética
fMRI	Resonancia Magnética Funcional
BOLD	Blood oxygen level dependent
EPSP	Potenciales postsinápticos excitatorios
IPSP	Potenciales postsinápticos inhibitorios
Hb	Hemoglobina oxigenada
dHB	Hemoglobina desoxigenada
EPI	Echo planar imaging
TR	Tiempo de repetición
TE	Tiempo eco
ROI	Región de interés
T	Teslas
FA	Ángulo de giro
FOV	Campo de visión
IMC	Índice de masa corporal
PET-CT	Tomografía por emisión de positrones
SPECT	Tomografía por emisión de fotones sencillos
MSCT	Tomografía computarizada multi capa
TCA	Tomografía por angiografía



RESUMEN

En el presente trabajo se busca comparar los paradigmas de memoria episódica visual y verbal en cuanto al registro de la mayor actividad hipocampal mediante imágenes de resonancia magnética funcional o si la combinación de los mismo puede ser mayor que si se realizan por separado; estas tareas se basan en una serie de estímulos los cuales son determinados por pautas temporales que debe realizar el participante mediante la resonancia magnética funcional. La metodología empleada se basa en el procesamiento de las imágenes de dos repositorios libres por medio de la herramienta CONN y el análisis estadístico de primer y segundo nivel con SPM12 y así poder comparar los resultados obtenidos para ambos paradigmas observando sus diferencias en cuanto a área de activación y con la herramienta xjview poder confirmar que el área de activación si estuviera relacionada o fueran los hipocampos. Es así como finalmente se encontraron las activaciones de cada sujeto donde fue posible dar una mirada inicial de las activaciones en hipocampos haciendo uso de una máscara enfocada directamente en esta área. Posteriormente se encontró la activación global por grupo donde se confirma la activación hipocampal para cada paradigma utilizado, se comparan las diferencias entre las activaciones globales y finalmente se confirma anatómicamente la ubicación de la activación (hipocampo derecho, hipocampo izquierdo giro parahipocampal, parahipocampo), teniendo como resultado diferencias significativas.

Palabras clave — resonancia magnética, resonancia magnética funcional, memoria, memoria episódica, paradigmas, hipocampo, procesamiento, imágenes.

ABSTRACT

The present work seeks to compare the paradigms of visual and verbal episodic memory in terms of the recording of the greatest hippocampal activity by means of functional magnetic resonance images or if the combination thereof may be greater than if they were performed separately; These tasks are based on a series of stimuli which are determined by temporal guidelines to be performed by the participant through functional magnetic resonance. The methodology used is based on the processing of images from two free repositories by means of the CONN tool and the first and second level statistical analysis with SPM12 to be able to compare the results obtained for both paradigms by observing their differences as for activation area and with the xjview tool can confirm that the activation area if related or were hippocampus. This is how we finally found initially the activations of each subject where it was possible to take an initial look at the activations in hippocampus by using a mask focused directly on this area, subsequently global activation per group was found where hippocampal activation is confirmed for each paradigm used, the differences between global activations are compared and finally the location of activation is confirmed anatomically (right hippocampus, left hippocampal gyrus, parahippocampus), resulting in significant differences.

Keywords — magnetic resonance, functional magnetic resonance, memory, episodic memory, paradigms, hippocampus, processing, images.

I. INTRODUCCIÓN

La Resonancia Magnética (RM) se basa en un fenómeno físico, en el cual las partículas del átomo pueden absorber de manera selectiva la energía de radiofrecuencia, mientras el paciente está bajo el efecto de un campo magnético de alta intensidad (resonador). La RM se ha convertido en una de las técnicas de imágenes con más relevancia, debido a que permite observar al detalle órganos y tejido internos, esta técnica comenzó a aplicarse desde los inicios de los noventa para el diagnóstico y tratamiento por imágenes como otras técnicas como PET y SPECT [1].

Como una categoría de la RM se tiene la Resonancia Magnética Funcional (fMRI), esta técnica es utilizada para la visualización de la activación del cerebro de acuerdo con un estímulo específico, es así como la fMRI se ha utilizado para examinar la lateralización y localización funcional de las estructuras implicadas en procesos cognitivos por medio de tareas, como es el caso de la memoria [2]. Para la calidad de los datos obtenidos por medio de fMRI se deben tener en cuenta varios factores, y uno de los más importantes es la elección del paradigma, su diseño, la elección de tareas, la adquisición de las imágenes y no menos importante el análisis de los datos (postproceso) [3].

La resonancia magnética funcional permite hacer un diagnóstico y tratamiento, da a conocer información sobre regiones relacionadas con el procesamiento sensorial la cual es de vital importancia para el mapeo de la función cerebral, además, permite reconocer más la función de un tejido que su estructura, es por tal razón que para la resonancia magnética funcional se utilizan tareas experimentales para generar imágenes de la actividad cognitiva. Estas tareas se basan en una serie de estímulos los cuales son determinados por pautas temporales que debe realizar el participante mediante la resonancia magnética funcional [4].

El proceso de obtener estas regiones de activación en los pacientes (en el ambiente clínico) y en los sujetos sanos (en un contexto de investigación), involucra diferentes áreas del conocimiento, incluyendo, entre otras, neuropsicología, física médica, bioingeniería, bioestadística, neurorradiología y neurología. El núcleo central de un estudio de fMRI es el paradigma, o tarea cognitiva, que se le realiza al paciente o sujeto de estudio mientras se están adquiriendo las imágenes de resonancia magnética. Un estímulo externo, que ingresa por diferentes vías sensoriales, se interpreta en la corteza, generando inicialmente unos potenciales postsinápticos excitatorios (EPSP) e inhibitorios (IPSP) que, por el modelo metabólico hemodinámico (Baloon

model), generan un consumo de glucosa, consumo de oxígeno y un incremento en el volumen sanguíneo a esa región de activación neuronal. En esa dinámica de cambios metabólicos y hemodinámicos en función del tiempo, la relación de hemoglobina oxigenada/hemoglobina desoxigenada (Hb/dHb) varía también. Debido a que la Hb es diamagnética y la dHb es paramagnética, y a que en el protocolo de la fMRI (EPI, o echo planar imaging), la señal se pierde en un medio paramagnético, se utilizan estas propiedades para tener así un contraste natural, llevando a la obtención de un contraste en la señal y en la imagen obtenida (Fig. 1) [5].

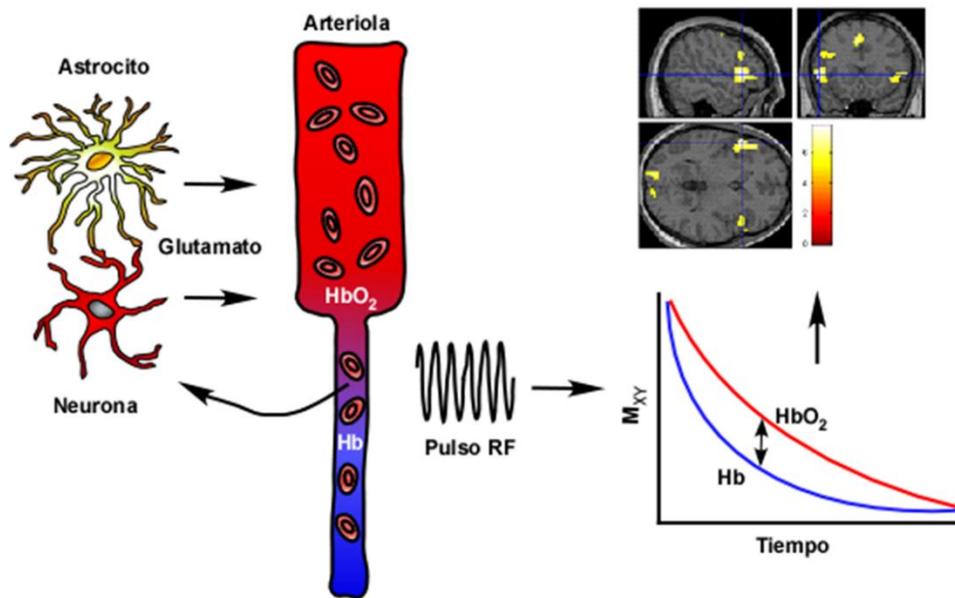


Fig. 1. Representación de la dinámica de acople neurovascular y metabólico-hemodinámico, entre una célula piramidal en la corteza cerebral, una célula de la glía y el componente vascular asociado. El fundamento físico de la fMRI depende del contraste natural de la hemoglobina oxigenada/desoxigenada (Adaptado de J.J. Harris et al. [6]).

El método dependiente de modelo para la obtención de las zonas “elocuentes” en el ser humano requiere que dichas tareas cognitivas sean reproducibles, de fácil instalación, además de poder reflejar por un método no invasivo la localización de una función (por ejemplo, lenguaje, visión, movimiento y memoria, entre otros). Debido a que la señal dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo obtenido (señal BOLD, por sus siglas en inglés) es de muy baja amplitud, la relación señal a ruido es muy baja y no se puede visualizar de una forma directa, se requiere entonces establecer métodos para disminuir el ruido y por consiguiente aumentar la relación señal a ruido.

Por lo anterior se requiere una serie de técnicas de preprocesamiento de la señal de la fMRI y de postprocesamiento. El esquema global de la técnica de fMRI se ilustra en la (Fig. 2).

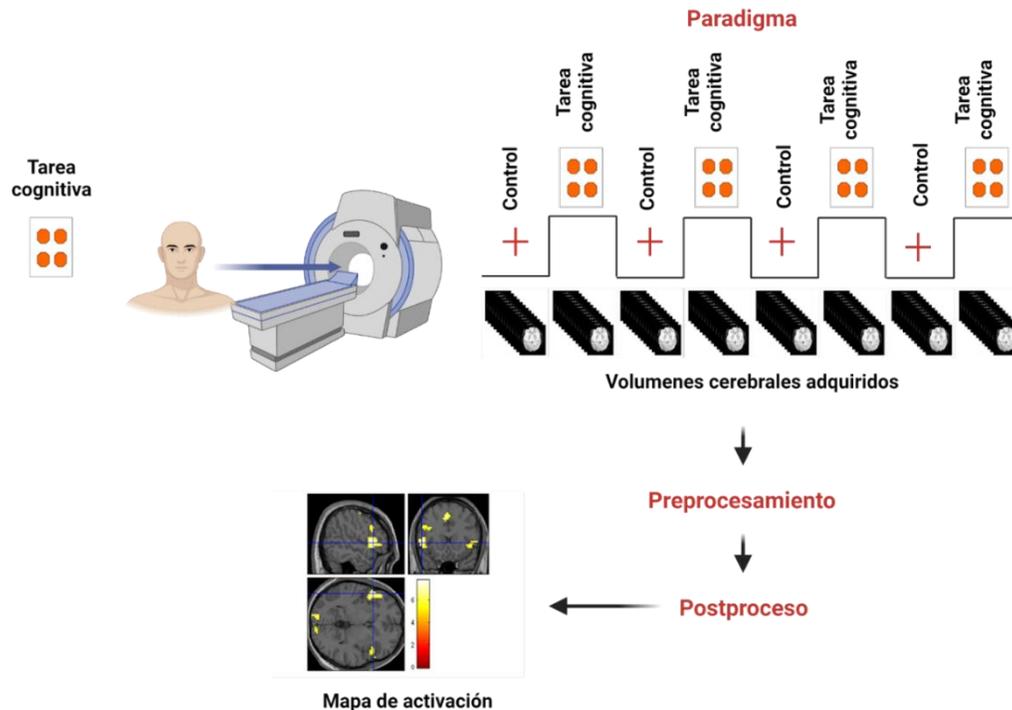


Fig. 2. Ilustración de los pasos para la realización y obtención de una imagen por resonancia magnética funcional, por medio de un paradigma.

Es así como muchas tareas o paradigmas diseñados, se basan en la activación de áreas relacionadas con el lenguaje, la memoria, entre otros; para ésta última se busca una activación del hipocampo, pues éste está altamente relacionado con el proceso de memoria en el cerebro.

El hipocampo es una parte del cerebro muy relacionado con los procesos de memoria por tanto es una de las partes más utilizadas a la hora de evaluar este proceso cognitivo en los pacientes, es por esto por lo que se encuentran diferentes tipos de paradigma de memoria donde se evalúa la activación de diferentes partes del hipocampo relacionados con tipos de memoria específica [7].

Sarah & Meneka [3] dicen: un paradigma combinado podría proporcionar un mapeo más sólido de las redes relacionadas con la memoria, logrando una mayor activación de la memoria. Se ha demostrado que conseguir una activación individual del hipocampo ha sido todo un desafío, sin

embargo, si se logra un enfoque mucho más amplio podría aumentar la sensibilidad de estos estudios [3].

En este trabajo se realizó una comparación de dos paradigmas de memoria episódica (visual y verbal), donde se logró observar la activación del hipocampo en estudios de Resonancia Magnética Funcional, permitiendo observar las diferencias de activaciones de cada sujeto y las activaciones globales de cada paradigma, además, fue posible identificar las diferencias globales de las activaciones de cada paradigma seleccionado y confirmar anatómicamente que la activación correspondía a los hipocampos.

II. OBJETIVOS

A. Objetivo general

Determinar el área de actividad hipocampal que se obtiene a través del análisis estadístico combinado de un paradigma de memoria episódica visual y un paradigma de memoria episódica autobiográfica en imágenes de fMRI en sujetos sin alteraciones cognitivas.

B. Objetivos específicos

- Caracterizar los hallazgos de activación hipocampal obtenidos en cada uno de los paradigmas de memoria episódica y con el análisis estadístico combinado de los mismos en sujetos sin alteraciones cognitivas.
- Evaluar el método de análisis del modelo lineal general (GLM) en imágenes de resonancia magnética funcional que permita el registro de mayor actividad hipocampal.
- Comparar si un análisis estadístico combinado de los paradigmas de memoria episódica o su análisis estadístico individual permite obtener una mayor área de activación hipocampal en sujetos sin alteraciones cognitivas

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las pruebas de neuropsicología y resonancia magnética funcional (fMRI) para estudios de neuroimagen han resaltado la importancia de las estructuras del lóbulo temporal y la corteza frontal en la memoria a largo plazo [1]. Además, han evidenciado que existe una lateralidad específica en los procesos de memoria, en este sentido, el lóbulo temporal medio derecho involucra un proceso no verbal, mientras que el lóbulo temporal medio izquierdo procesos verbales [2].

El hipocampo también desempeña una función importante en la memoria a largo plazo en la que se tiene en cuenta la memoria episódica, la cual une los estímulos generados y las relaciones espaciales, temporales y conceptuales para formar muestras de memoria coherente [8]. La información que se genera en un episodio, el cerebro se encarga de muestrearla y así poder generar recuerdos episódicos específicos, estos están altamente relacionados con los estímulos visuales [8].

La resonancia magnética funcional ha sido estudiada como una opción no invasiva a la prueba de Wada, es considerada una prueba más segura y rentable con el provecho de que se tiene una cobertura total del cerebro [9]. Diferentes estudios han encontrado una correspondencia en el rango de 75 a 95% con respecto a la prueba de Wada, además, en la actualidad se están estudiando soluciones para mejorar su confiabilidad [10].

Por medio de estudios de fMRI se ha demostrado que hay una lateralización hemisférica de memoria visual y verbal, y han sido realizados para estudiar la localización y lateralización de estructuras críticas relacionadas con el proceso cognitivo de memoria [11], lo que ha permitido realizar este tipo de estudios para sujetos con enfermedades, como, por ejemplo, pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y, así, poder observar cómo se encuentra dicha lateralización previo a procedimientos quirúrgicos [12].

Mediante el uso de paradigmas de activación, motora, sensorial, cognitiva, entre otras, la fMRI se ha convertido en un estudio no invasivo para estudiar la función cerebral, la fMRI hace uso del nivel de oxígeno en sangre dependiente (BOLD) para localizar cambios en el flujo sanguíneo cerebral junto con los cambios de actividad neuronal, estos cambios en la intensidad de la señal considerados como “activación” son detectados mediante métodos de análisis estadístico postprocesamiento, donde se descubren cambios relacionados con las tareas [13].

Es importante tener en cuenta que el proceso visual puede variar en su complejidad de acuerdo con el estímulo que se le presente [14]. En los primeros estudios de neuroimagen realizados se utilizaron estímulos poco complejos o simples, con estos estímulos no fue posible ver la activación del hipocampo, es por esta razón que se inició con estímulos visuales más complejos y el resultado fue lograr ver activación en el hipocampo, es así como se ha concluido que la activación del hipocampo depende de la complejidad y tipo de información que se presenta en los estímulos [14].

Debido a que el proceso de la memoria involucra mecanismos de codificación y reconocimiento, realizar un paradigma enfocado en un solo estímulo (visual, verbal, auditivo) puede no ser tan útil a la hora de obtener resultados, incluso se dice que pueden ser datos poco confiables, es por esta razón que algunos autores recomiendan construir un paradigma que mapee diferentes fases de la memoria y así observar la participación del hipocampo para cada una de ellas, incluso tener una activación mucho más sólida [3].

Basados en lo anterior, el presente trabajo buscará encontrar una mayor área de activación hipocampal mediante el procesamiento y análisis de dos paradigmas (memoria episódica autobiográfica y memoria episódica visual) los cuales fueron tomados de dos bases de datos de imágenes de resonancia magnética funcional (Open Neuro y Open fMRI), a su vez se busca comparar cuál de los paradigmas genera una mayor activación hipocampal o si su análisis estadístico combinado da un mejor resultado en cuanto al área de activación [15], [16].

Pregunta

¿Cuánta área de activación hipocampal se puede identificar con el análisis estadístico combinado de dos paradigmas de memoria episódica (autobiográfica y visual) en sujetos sin alteraciones cognitivas?

Hipótesis

El análisis estadístico combinado de dos paradigmas de memoria episódica (autobiográfico y visual) permitirá cuantificar una mayor área de activación hipocampal en comparación con el análisis estadístico por separado.

IV. MARCO TEÓRICO

Imágenes médicas

Las imágenes médicas diagnósticas son una agrupación de diferentes estudios que junto con la tecnología permiten obtener y procesar imágenes, a esto está referenciado el término de imagenología médica [17], para entender estos estudios es necesario dominar cómo funciona la adquisición y procesamiento de las mismas; la misión principal de las imágenes médicas es dar información necesaria a los médicos, permitiendo diagnosticar lesiones y/o enfermedades para proceder con un tratamiento, para lograr esto se tienen diferentes posibilidades tales como, emisión nuclear (tomografía por emisión de positrones (PET-CT), tomografía por emisión de fotones sencillos (SPECT)), resonancia magnética (RM), emisión de rayos X (tomografía por angiografía (TCA), tomografía computarizada multicapa (MSCT)) y ultrasonido (US) [18].

Ahora bien, los equipos utilizados en esta modalidad permiten la NO invasión en el paciente para conocer sobre su estado de salud, lo que es una apuesta bastante novedosa en el campo médico, no se puede dejar de mencionar que la seguridad del paciente depende del uso y conocimientos por quien los maneja, la exposición a radiación por mucho tiempo, podrían generar riesgos en el paciente [19].

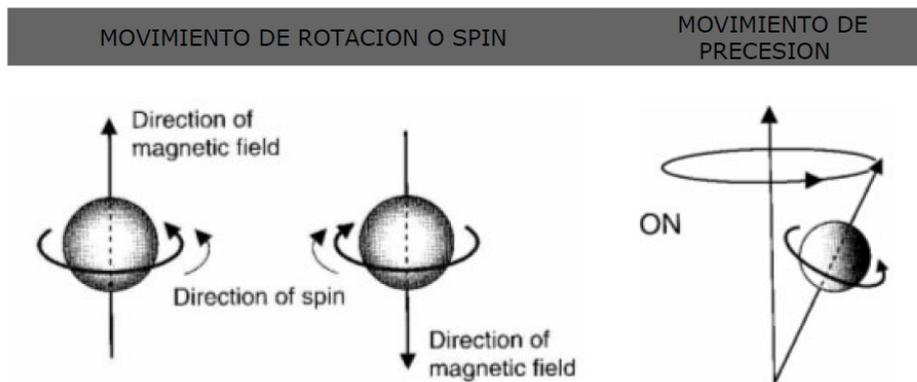
Resonancia magnética (MR)

La resonancia magnética es una técnica de imagenología no invasiva para el diagnóstico e investigación en diferentes áreas de la medicina, esto se debe a su gran capacidad de obtener una caracterización y diferenciación de los tejidos blandos en distintas zonas del cuerpo a través de campos magnéticos, utilizando ondas de radiofrecuencia, imanes gigantes y un computador para el procesamiento de las imágenes obtenidas [20].

Principios físicos

Los núcleos atómicos sometidos a un campo magnético y es estimulado por ondas de radiofrecuencia absorbiendo energía, el núcleo está conformado por protones y neutrones, los primeros son partículas cargadas positivamente además, estos se mueven en un eje de manera constante el cual es denominado spin, los protones en movimiento generan corriente eléctrica

debido a que este movimiento es constante [21]. Por tal razón, produce un campo magnético, en el cuerpo humano el hidrógeno es el más abundante, este tiene el mismo comportamiento anteriormente descrito para los protones, estos al ser sometidos a un campo magnético externo tiende a alinearse de manera paralela, además, giran alrededor de éste de forma peonza, dicho movimiento es denominado precesión, la frecuencia y velocidad dependen de la intensidad del campo magnético al que esté sometido el paciente, como se observa en la (**Fig. 3**) [21], [22].



Para entender estos movimientos, un ejemplo gráfico es pensar en un trompo: gira alrededor de su eje y precesa alrededor del eje gravitatorio. Y esa precesión varía básicamente con el tiempo.

Fig. 3. Movimiento de precesión de los átomos al ser sometidos a un campo magnético [23].

Una de las principales razones que diferencia la resonancia de las otras técnicas de imagenología es que es la única que utiliza dos fuentes de energía diferentes, el imán que genera el campo magnético es medido en teslas y es casi completamente homogéneo, (frecuencia interna), la frecuencia externa son los pulsos de radiofrecuencia medidos en milisegundos, además es apoyado por antenas y/o bobinas emisoras y receptoras [24].

En la (**Fig. 4**) se puede observar cuales son los elementos principales de la resonancia magnética, los cuales permiten el proceso específico explicado anteriormente.

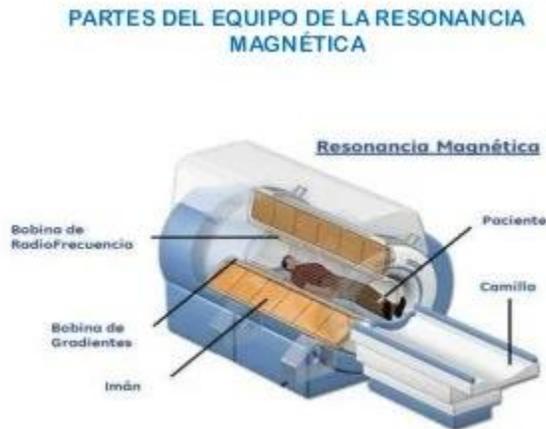


Fig. 4. Partes principales de un resonador magnético [25].

Resonancia magnética funcional (fMRI)

Es una modalidad de la resonancia magnética más importantes en el diagnóstico y en el tratamiento por imagen [26], la cual provee información sensorial, para el mapeo de la función del cerebro humano, esto mediante cambios del flujo sanguíneo, la fMRI busca reconocer la función de un tejido más que una estructura [3].

1. Secuencia Eco Planar (EPI)

La adquisición de las secuencias eco planares es muy rápida diferente a las otras secuencias que puedan existir, además, no utiliza gradientes con amplitudes y tiempos constantes, por consiguiente, el principio de las secuencias EPI es excitar una sola vez los espines (**Fig. 5**), para posteriormente calcular de manera rápida los gradientes y así obtener una serie de ecos de gradiente y de esta manera reconstruir la imagen [27].

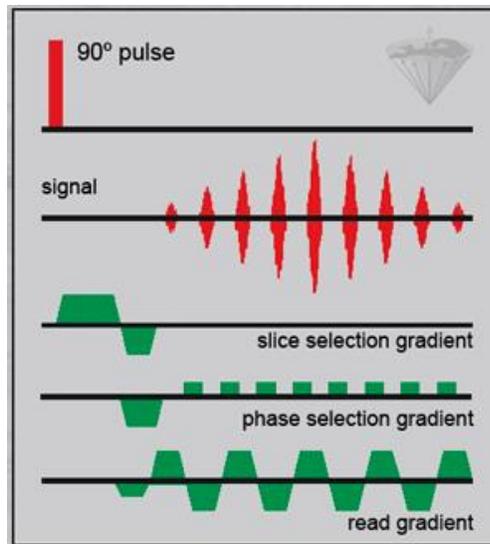


Fig. 5. Secuencia de pulsos EPI [27].

2. Paradigmas

En fMRI se emplean tareas experimentales para generar imágenes de la actividad cognitiva, son un conjunto de estímulos que son determinados por pautas temporales que debe realizar el paciente mediante la adquisición de las imágenes en la búsqueda de un área de activación [28].

Los paradigmas son diseñados con dos objetivos: uno de ellos es superar la baja señal-ruido la cual se adquiere de una sola respuesta hemodinámica con la señal BOLD y como segundo objetivo, de manera más específica busca activar las áreas relacionadas [26]. Además, existen diferentes diseños de paradigmas, entre ellos están: diseño en bloque y diseño relacionado con eventos [28].

3. Diseño de bloques

Se basa en mostrar dos o más condiciones del mismo evento de manera alterna por medio de secuencias periódicas e intervalos del mismo tiempo, estos bloques cuentan normalmente con una “condición experimental” (control) y una condición “reposo” (línea base), en estas condiciones mientras se presenta la condición experimental el paciente deberá desarrollar una tarea para lograr la activación o estímulo específico buscado, y en reposo se le pide al paciente que “no haga nada” o en otros casos se le presentan estímulos diferentes a los de la labor objetivo [26], [28]. En la (Fig. 6) se presenta un ejemplo de este diseño, es el diseño más aplicado debido a la facilidad de aplicación, adquisición de imágenes y una gran potencia estadística [26].

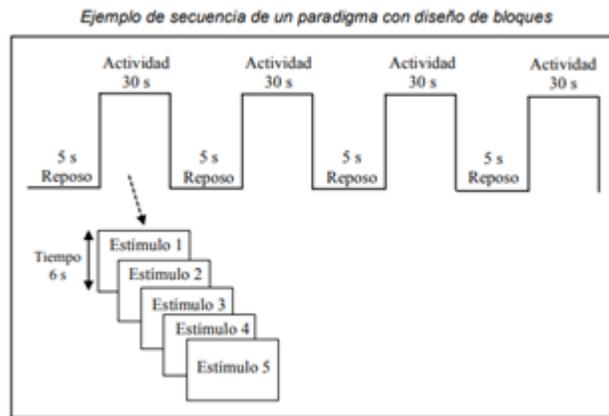


Fig. 6. Ejemplo de diseño de un paradigma tipo bloques [26].

4. Diseño relacionado a eventos

Este diseño es mucho más complejo en cuanto a su aplicación, desarrollo y demás, se fundamenta en la estimación del cambio de una activación a lo largo del tiempo, consiste en presentar estímulos aleatorios o pseudoaleatorios, por su complejidad es más utilizado en investigación, sin embargo, este diseño permite determinar la señal BOLD en distintos tipos de ensayo o de la respuesta dada por el sujeto como lo son tipos de errores, tipos de errores y/o tiempos de reacción [26].

Es un diseño que se obtiene para el desarrollo del análisis una respuesta hemodinámica promedio para las diferentes respuestas, estímulos o ensayos, como también un mapa estadístico ofrece mayores posibilidades; cabe resaltar que aún con estas ventajas este diseño tiene un potencial estadístico mucho menor al diseño de bloques [28], en la (Fig. 7) se puede observar un ejemplo de diseño para este tipo de paradigma.

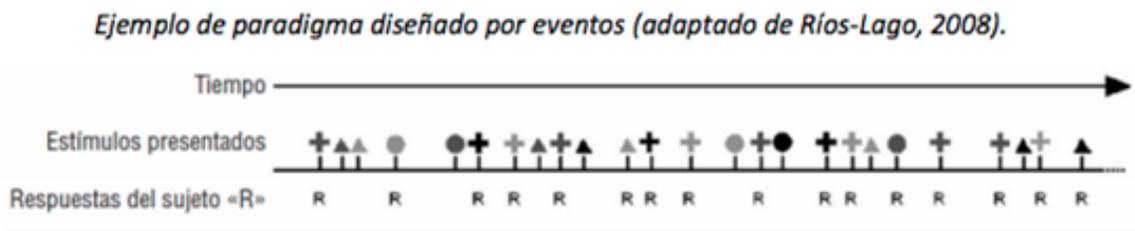


Fig. 7. Ejemplo de diseño para un paradigma tipo eventos relacionados [28].

5. *Hipocampo*

El hipocampo es una región pequeña del cerebro, procede de la región medial del telencéfalo y hace parte del sistema límbico, a su vez está relacionada con la amígdala y el hipotálamo [5]. Es un órgano con forma curvada y alargada, dicha estructura se encuentra relacionada con una parte de la corteza cerebral la cual tiene por nombre arquicorteza [29].

Esta estructura está altamente relacionada con los procesos de adquisición del aprendizaje espacial, el fortalecimiento de la memoria a largo y corto plazo, incluida la memoria episódica, es además una zona importante para evocar, según algunas investigaciones también está vinculado con la memoria declarativa, no declarativa, junto con la posibilidad de mantener recuerdos gracias a la experiencia emocional que la persona haya vivido, lo que lo puede relacionar con el aprendizaje [30].

6. *Memoria*

La memoria es una de las principales e importantes capacidades del ser humano, es a la que más se recurre y a la que más se le exige, esta nos da la facultad de adquirir, almacenar y recuperar la información, sin memoria los seres humanos no podrían conocer el mundo donde viven y sería imposible expresar ideas [31], [17]. Así pues, la memoria es considerada un sistema multi-almacén, es decir, está conformado por diferentes almacenes por donde la información va transfiriéndose de almacén en almacén hasta llegar al que pertenece, de acuerdo a sus características, capacidad de almacenar información, forma de codificación y además la manera en que esa información se pierde [32].

Teniendo en cuenta lo anterior, la memoria tiene diferentes sistemas, su clasificación principal es formas de memoria a corto y formas de memoria largo plazo, a su vez las formas de memoria a corto plazo, están clasificadas en: memoria sensorial, memoria a corto plazo y memoria de trabajo [33][34].

Memoria sensorial:

Memoria que almacena una información de un suceso al que no se le da mucha atención esta permanece como un eco durante milisegundo, tiempo en el cual, nuestro cerebro puede acceder a ella si lo requiere, para oír es conocida como memoria eco y para la visión memoria icónica [34].

Memoria a corto plazo:

A diferencia de la memoria anteriormente mencionada, esta tiene un tiempo un poco más amplio (segundos a minutos), además, ésta tiene una capacidad limitada de almacenamiento, la memoria a corto plazo permitió la elaboración de modelos sobre el funcionamiento o el flujo del proceso de memoria durante el aprendizaje [34].

Memoria de trabajo:

La memoria a corto plazo intenta explicar con mejor profundidad la memoria a corto plazo, explicando los procesos que se dan en este corto período de tiempo, retener información (mantener) y realizar análisis, cálculos mentales con dicha información (manipular), en general la memoria de trabajo permite retener y procesar, no solo mantenerla.

Ahora, para las formas de memoria a largo plazo, en mamíferos es ordenada en memoria declarativa y no declarativa, la memoria declarativa esta compuestas por dos grandes ramas, memoria semántica, la cual se encarga de recordar los significados de conceptos, a la comprensión de los recuerdos, además de disponer de otros conocimientos apoyados en ideas [35], [36], y memoria episódica la cual comprende una memoria compuesta de diferentes variedades temporales y espacial [36].

Memoria episódica

Tulving 2002 y 1972 citado por Allen y Fortin en 2013 [37] dice que la memoria episódica es definida como la facultad de rememorar episodios del pasado específicos, como viajar mentalmente en el tiempo y volver a vivir dichas experiencias; es el tipo de memoria que se encarga de las experiencias personales, más específicamente del ¿qué?, ¿dónde? y ¿cuándo? de dicho suceso, la memoria episódica es considerada una función asociativa entre los diferentes tipos de función, bien sea, visual, temporal y espacial [36].

Por otro lado, tenemos la **memoria no declarativa**, también conocida como memoria implícita, esto debido a que es un conocimiento del que no somos conscientes, no es “declarada”, se manifiesta de manera explícita cuando es necesario realizar una tarea, sin necesidad de recordar donde se aprendió dicha labor. A su vez es clasificada en: memoria procedimental, priming, acondicionamiento clásico de aprendizaje y aprendizaje no asociativo [34].

V. METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Transversal, observacional y analítico.

Muestra

Se tiene un total de 87 participantes con imágenes de fMRI de dos repositorios libres, con paradigmas de memoria episódica (visual y verbal).

Población de estudio

Participantes sin alteraciones cognitivas de la ciudad de New York y China con edades entre 18 a 30 años.

Criterios de elegibilidad

Se toman imágenes de fMRI de repositorios libres con paradigmas de memoria episódica (visual y verbal) con un protocolo totalmente accesible, ambos artículos son con participantes sin ninguna alteración cognitiva, con un rango de edad similar, así como la misma ciudad y son participantes sin ninguna alteración visual.

Variables

TABLA I
VARIABLES A ESTUDIAR

Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida	Valores que se obtienen
Edad	Edad en años	Cuantitativa	Continua de razón	Años	De cero en adelante
Sexo	Sexo del sujeto	Cualitativa	Nominal dicotómica	Categórica	1: Hombre 2: Mujer
Activación hipocampal	Área de activación obtenida	Cuantitativa	Continua de razón	Categórica	Mapas de activación

Plan de análisis

Se compararán los sujetos utilizando el método el GLM (modelo lineal general) este método es el más utilizado para detectar las variaciones de la señal BOLD con respecto al estímulo, este se basa en la construcción de un modelo que trata los datos como una combinación lineal de funciones modeladoras (predictores) más ruido (error) el cual permitirá localizar regiones cerebrales activas durante la ejecución de una tarea, determinar las redes correspondientes a la función cerebral y hacer predicciones sobre estados fisiológicos o enfermedades. Se realizará dicho análisis estadístico con el GLM tradicional proporcionado por la toolbox de Matlab en SPM12, este permite utilizar distribuciones no normales de los errores (binomial, gamma, Poisson, entre otros) y varianzas no constantes [38].

El modelo lineal general consta de tres partes: 1) la componente aleatoria corresponde a la variable \mathbf{Y} la cual sigue una distribución exponencial (normal, Poisson, gamma, ...) y μ es la esperanza matemática. 2) el predictor lineal o componente sistemática es denotado por la letra η correspondiente al vector de n componentes siendo igual a $\eta_i = \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} = x_i' \beta$. 3) La función de ligadura relaciona la esperanza de la variable dependiente con el predictor lineal, esta debe ser monótona y diferenciable [39].

Se considerará el problema de comparaciones múltiple para el control de la tasa de error tipo I, ajustando al nivel de significación mediante su división por el número de pruebas estadísticas a realizar (corrección de FWE); es decir: sería la probabilidad de obtener al menos un falso positivo para esa familia. Se realizará una prueba One-sample t test entre sujetos donde se valorará si la media de la activación es diferente a un valor específico.

Técnicas y procedimientos

La recolección de la información inicialmente se iniciará con la búsqueda de dos repositorios donde se encuentren imágenes de resonancia magnética funcional con paradigmas de memoria episódica, esto para poder realizar el proceso de procesamiento de las imágenes y el análisis estadístico utilizando SPM12.

A continuación, se describirán las tres publicaciones de las cuales se tomaron las imágenes de los repositorios de Open Neuro y Open fMRI:

Artículo 1

Muestra de replicación de fMRI multieco de tareas de razonamiento de memoria autobiográfica, prospección y teoría de la mente. [Elizabeth DuPre](#), [Wen-Ming Luh](#), y R. Nathan Spreng doi: [10.1038/sdata.2016.116](https://doi.org/10.1038/sdata.2016.116)

Participantes

Fueron reclutados 31 participantes del área de Ithaca de la ciudad de New York, 16 de ellos fueron mujeres; adultos jóvenes en un rango de edad entre 18 a 30 años, todos los participantes tenían una visión normal, o corregida a normal, dichos participantes fueron evaluados para medicamentos psicotrópicos por lo cual firmaron un consentimiento informado el cual previamente había sido aprobado por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Cornell.

Diseño de tareas

El paradigma consistió en tres condiciones experimentales y 2 condiciones control mostradas en 4 bloques durante 8 m 40 s, la configuración del ensayo establecido constó de 3 fases para la condición de memoria autobiográfica: 1. la presentación del estímulo durante 4 s, 2. un aviso específico durante 10 s y 3. un período de fijación de 2 s. Los participantes recibieron fotografías del sistema internacional de imágenes afectivas (IAPS) y se les pidió que participaran en el recuerdo autobiográfico. Posteriormente se le solicitó a los participantes que calificarán la claridad del recuerdo o suceso imaginado del 1 al 3 siendo 1 muy claro y 3 nada claro, para la condición control, se les mostró una imagen codificada durante 4 s y seguido de esto se les solicitó presionar un botón durante la siguiente ventana de 10 s para registrar el estímulo sensoriomotor, seguido de una fijación de 2 s, la segunda condición de control fue novedosa debido a que se le presentó a los participantes una imagen IAPS por 4 s seguida de una cruz de fijación que permaneció 12 s y con antelación se les había pedido a los participantes que despejaran la mente en el momento en que se presentara dicha cruz.

Para todas las condiciones, los estímulos se extrajeron de los de Spreng y Grady, fueron 93 imágenes de IAPS sin representaciones gráficas de desnudez o mutilación se compararon en valencia ($M = 5,45$, $SD = 1,76$), excitación ($M = 4,51$, $SD = 0,87$) y dominancia ($M = 5,42$, $SD = 0,92$) mediante experimentos y las condiciones de control necesarias. Además, fueron incluidas 3

imágenes que no pertenecen a la IAPS en el primer bloque para aumentar la diversidad racial, las imágenes presentadas tienen una palabra asociada que guarda relación lo que permitirá el proceso de recuperación/construcción, se crearon 24 imágenes codificadas para la condición de control, estas coincidían con las imágenes de entrada perceptiva y tenían la palabra clave ‘Control Stimulus’.

Antes de la adquisición de las imágenes, se entrenó a los participantes sobre la tarea que iban a realizar, discutieron además la capacidad para participar en el pensamiento autogenerado de forma con claves. Ninguno de los participantes reportó dificultad para realizar la tarea dentro y fuera del scanner.

Imágenes de resonancia magnética

Las imágenes fueron adquiridas en GE Discovery MR750 3T con una bobina de solo matriz en fase de solo recepción de 32 canales en la instalación de resonancia magnética de Cornell en Ithaca; las respuestas de los participantes mientras se realizaba la ejecución del paradigma fueron tomadas mediante cinco botones que sostenían con la mano derecha, además, las respuestas se registraron con los dedos índice, medio y anular. Los signos vitales tales como: respiración y pulso fueron registrados durante la exploración mediante un oxímetro integrado y un cinturón respiratorio. En los registros de datos se especifica un muestreo fisiológico para cada participante, esto debido a que por una actualización de software 16 participantes tienen un muestreo fisiológico de 50 Hz y 15 participantes una de 40 Hz.

Escaneo estructural

Se realizó una exploración anatómica de 5 m 15 s donde se realiza un volumétrico ponderado en T1 compuesta por eco de gradiente rápido, TR = 2530 ms (tiempo de repetición), TE = 3.4 ms (tiempo eco), TI = 1100 ms (tiempo de inversión), FA = 7° (ángulo de giro), ancho de banda = 195 Hz/píxel; con vóxeles isotrópicos de 1,0 mm, 176 cortes. Las imágenes anatómicas fueron adquiridas con aceleración 2x con codificación de sensibilidad.

fMRI en reposo

Para la adquisición de estas imágenes se le solicitó al paciente permanecer con los ojos abiertos parpadeando y respirando de manera normal y así se completaron dos exploraciones

funcionales BOLD multieco en reposo, para 27 de los participantes la adquisición de reposo se realizó antes de la tarea y para los 4 restantes fue posterior a la tarea, algunos estudios dicen que las adquisiciones de reposo después de la tarea pueden tener restos de la misma.

A todos los participantes, se les realizó una adquisición funcional en reposo con los ojos abiertos de 10 m 06 s mediante una secuencia de imágenes planares de eco multieco (ME-EPI) con reconstrucción en línea con los siguientes parámetros: TR = 3000 ms; tiempo de eco TE = 13,7, 30 y 47 ms; ángulo de giro FA = 83°; tamaño de matriz = 72×72; campo de visión (FOV) = 210 mm; 46 cortes axiales; vóxeles isotrópicos de 3,0 mm; orden de corte = intercalado inferior-superior. Estos escaneos fueron adquiridos con una aceleración de 2,5x con codificación de sensibilidad.

Tarea fMRI

Se realizó una adquisición de 4 bloques para una duración total de 8 m 40 s para los escaneos BOLD con una secuencia ME-EPI con reconstrucción en línea, dicha adquisición tiene los siguientes parámetros: TR = 2000 ms; TE = 13, 27 y 43 ms; FA = 77°; tamaño de matriz = 64×64; campo de visión = 240 mm; 33 cortes axiales; espesor de corte 3,8 mm; orden de corte = intercalado inferior-superior, además, los escaneos se adquirieron con una aceleración 2x con codificación de sensibilidad.

El paradigma de memoria autobiográfica tomado de la base de datos Open fMRI se basa en la presentación de una serie de imágenes la cual tendrá relacionada en la parte inferior una palabra, se le pide al participante la lea y detalle cuidadosamente la imagen, esta se presentará durante 4 segundos, posterior a esto se le presentará una de 3 preguntas establecidas; en alguno se le pedirá que recuerde un evento único y específico de su pasado, en otras se le pedirá imaginar un evento probable en su propio futuro y también en algunas se les puede pedir imaginar los sentimientos y pensamientos de las personas de la imagen que acaba de ver. Finalmente, al participante se le solicitará que califique la claridad dicho evento en una escala de 1 a 3 de acuerdo con las preguntas realizadas.

Artículo 2

El hipocampo apoya la deliberación durante las decisiones basadas en valores. [Akram Bakkou](#), Daniela J. Palombo, Ariel Zylberberg, Yul HR Kang, allison reid, Mieke Verfaellie, Michael N. Shadlen, [dafna shohamy](#).

Universidad de Columbia, Estados Unidos; VA Boston Healthcare System y Boston University School of Medicine, Estados Unidos; Instituto Médico Howard Hughes, Estados Unidos.
<https://doi.org/10.7554/eLife.46080.001>

Participantes

Fueron reclutados 33 sujetos sin alteraciones cognitivas mediante volantes colocados en el campus y en los alrededores de la ciudad de Nueva York, por movimiento excesivo durante la realización de la resonancia magnética fueron excluidos tres participantes, para una muestra total de 30 participantes con edad media = $24,7 \pm 5,5$ e índice de masa corporal (IMC) auto informado = $23 \pm 4,5$. Dicha muestra no fue obtenida mediante un análisis estadístico, el tamaño elegido es parecido al utilizado en estudios anteriores.

Los procedimientos realizados fueron aprobados por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Columbia, además, cada uno de los participantes firmó el consentimiento informado antes de hacer parte del estudio.

Tarea

El estudio fue realizado en dos sesiones, para el primer día los participantes fueron entrenados, estos se sometieron a una codificación incidental para el paradigma localizador de memoria: calificaron 100 objetos neutrales que les fueron presentados en una pantalla uno a uno, esto lo hacían mediante un cursor en una escala analógica visual de 0 a 10 siendo este último lo más alto, dicha tarea de calificación de gusto fue utilizada para la codificación de la tarea de reconocimiento de memoria, dos días después de la primera sesión, realizaron dentro del escáner la tarea de reconocimiento de memoria.

Adquisición de fMRI

Los datos fueron adquiridos en resonador GE MR750 3T con una bobina de 32 canales, las imágenes funcionales fueron adquiridas con una secuencia ecoplanar ponderada en T2* con los siguientes parámetros: (tiempo de repetición (TR) = 2 s, tiempo de eco (TE) = 22 ms, ángulo de giro (FA) = 70°, campo de visión (FOV) = 192 mm, matriz de adquisición de 96 × 96). Se adquirieron cuarenta cortes axiales oblicuos con una resolución en el plano de 2 mm colocados a lo largo de la línea de la comisura anterior-comisura posterior y separados 3 mm para lograr una

cobertura total del cerebro, los cortes fueron adquiridos de manera intercalada, la adquisición de la prueba de reconocimiento de memoria estaba comprendida por 150 volúmenes.

Paradigma: reconocimiento de memoria

El segundo paradigma de memoria episódica visual tomado de la base de datos Open Neuro se le presentan al paciente uno a uno en una pantalla 100 objetos que habían calificado durante la sesión uno, así como 100 objetos nuevos los cuales fueron mezclados al azar, debajo de cada imagen a la derecha e izquierda aparecían las palabras “Nuevo” y “Antiguo”, las cuales tenían una correspondencia con el botón derecho/izquierdo. Se les solicitó a los participantes que recordaran si la imagen que se le mostraba era antigua o nueva mientras respondían con una caja de botones compatible con IRM. Los estímulos fueron presentados durante 3s cada uno.

Artículo 3

Múltiples representaciones de memoria interactiva subyacen a la inducción de memoria falsa

Bi Zhu, Chuansheng Chen, Xuhao Shao, Wenzhi Liu, Zhifang Ye, Liping Zhuang, Li Zheng, Elizabeth F. Loftus, y Gui Xue [40].

doi: 10.1073/pnas.1817925116

Participantes

Para el estudio de fMRI, se tuvo una muestra de 59 participantes dentro de los cuales se encontraban 28 mujeres y 31 hombres, todos con edades entre 18 y 25 años, con edad media de 21 años aproximadamente, todos los participantes eran estudiantes chinos diestros, sin ninguna alteración cognitiva, visión y audición normales, ni antecedentes de enfermedades psiquiátricas y neurológicas, además todos los participantes firmaron un consentimiento informado y dicho estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Laboratorio Estatal Clave de Neurociencia Cognitiva y Aprendizaje de la Universidad Normal de Beijing.

Tarea

Los estímulos presentados fueron tanto de manera visual como auditiva, se utilizaron nueve listas de palabras, cada una con 12 palabras chinas, de las 12 de cada lista fueron estudiadas 8, solo fueron utilizadas 4 de estas, mientras que las otras 4 son utilizadas como señuelos críticos, además,

fueron utilizadas 36 palabras no relacionadas semánticamente como contrastes para la prueba de reconocimiento.

Adquisición de fMRI

Las imágenes de fMRI son tomadas en un Siemens Magnetom Trio de 3,0 T en el Centro de Imágenes Cerebrales de la Universidad Normal de Beijing, con una secuencia EPI con eco de gradiente ponderado en T2* con los siguientes parámetros: (tiempo de repetición (TR) = 2 s, tiempo de eco (TE) = 25 ms, ángulo de giro (FA) = 90°, campo de visión (FOV) = 192 x 192 mm, matriz de adquisición de 64 × 64 y un espesor de corte de 3 mm). Así se obtuvieron 41 cortes axiales contiguos.

Finalmente, después de realizar la revisión pertinente y encontrar los dos artículos para trabajar, se realizará el tratamiento de los datos de la siguiente manera: con la toolbox de Matlab, CONN [41] la cual es basada en SPM se realizará los primeros pasos de procesamiento de las imágenes, el cual consiste en varios pasos para limpiar, organizar y manipular los datos para un análisis previo, estos son: *slice timing*, se define como corregir el movimiento de cabeza en todos los sujetos, registrando espacialmente cada volumen con respecto a un volumen de referencia seleccionado, seguido de este se tiene la *realineación* como su nombre lo indica realinea una serie temporal de imágenes adquiridas del mismo sujeto usando un enfoque de mínimos cuadrados y una transformación espacial de 6 parámetros (cuerpo rígido), después viene la *normalización* que se encarga de llevar las imágenes de los sujetos a un mismo espacio MNI, posteriormente viene la *segmentación* la cual permite tener por separado la materia gris, blanca, aire, líquido cefalorraquídeo y hueso y finalmente el *suavizado* también conocido como filtrado espacial, este convierte nuestra matriz de una no simétrica a una simétrica con un FWHM de 8 [42].

Teniendo estos datos procesados se recurrirá al software SPM12 para realizar un análisis estadístico de primer y segundo nivel, para el primer nivel se construirá el diseño de la matriz de la tarea realizada con los datos proporcionados en cada artículo, además utilizando un filtro de paso alto de 128 segundos por defecto eliminando las desviaciones lentas con un período más largo, después de estimada la matriz de diseño de la tarea y poder obtener los resultados se definirá un contraste t para la matriz donde se tendrá en cuenta el período ON del período OFF de la tarea para posteriormente incluir una máscara de hipocampos lo que permitirá limitar el área de análisis,

también se seleccionará un ajuste del valor p al control de $FWE = 0.05$ y así obtener los mapas de activación generados con la realización de cada uno de los paradigmas estudiados (visual y verbal).

Posteriormente se realizará el análisis de segundo nivel donde se generan de manera automática los contrastes simples es decir, que abarca una sola dirección, para evaluar un efecto que aumenta o disminuye estos son necesarios para producir las imágenes para un ANOVA de segundo nivel (entre sujetos), haciendo uso de una prueba t de una sola cola, de esta manera, se busca obtener la activación global de cada grupo [42].

Por último, se hará una resta de las imágenes obtenidas en el análisis de segundo nivel de cada grupo (visual y verbal) por medio de la función Image Calculator de SPM12 y así encontrar y poder comparar las áreas que están activadas en un grupo que en el otro no y viceversa, para concluir con el uso de la herramienta XJVIEW donde se podrá reconocer de manera más exacta por medio del atlas AAL, las áreas de activación encontradas según las pruebas estadísticas mencionadas anteriormente y comparar los resultados obtenidos con lo esperado [43].

VI. RESULTADOS

Con base en los objetivos planteados al inicio del proyecto se inició con la búsqueda de las bases de datos libres especialmente basados en memoria episódica para el desarrollo de éste, inicialmente se encontraron dos bases de datos de dos plataformas gratuitas OPEN NEURO y OPEN fMRI donde se comparte datos de MRI, PET, EEG entre otros, fueron seleccionados los dos primeros artículos mencionados en la metodología del presente documento y se inició con el procesamiento de dichos datos.

Inicialmente se hizo uso del software CONN para preprocesar los datos de fMRI donde se realizó un slice timing, realineación, correregistro, normalizado y suavizado estándar como se explicó anteriormente, para proceder a hacer uso de estas imágenes; posteriormente con el software SPM12 se aplicó una análisis de primer nivel a cada sujeto de cada base de datos seleccionada, al interior de este procedimiento se aplica el GLM (modelo lineal general) junto con una máscara de hipocampos, la cual excluyó cualquier tipo de activación diferente al área de interés (hipocampos), de esta manera se lograron obtener los mapas de activación, junto con el valor p, y valor del FWE utilizados para dicho procedimiento, sin embargo, para el artículo 1 se desconocen las razones por las cuales dicho procedimiento no fue posible, debido a que se realizó una revisión del informe de calidad que proporciona la herramienta CONN para estos datos y en este todo se encontraba normal, fue posible descartar que existieran movimientos mayores a 2 mm, o artefactos que estuvieran influyendo en los resultados, por lo que fue necesario buscar un nuevo artículo el cual fue descrito en la metodología (artículo 3); se realizaron los pasos anteriormente mencionados y se lograron encontrar los mapas de activación. En las siguientes figuras (**Fig. 8-9**) se presentan los resultados obtenidos, las activaciones de hipocampo para uno de los sujetos de cada base de datos, las activaciones se ven reflejada en este mapa de color con tonalidades desde el rojo al amarillo intenso, para esto se tomó como la base una imagen anatómica la cual sirviera de referencia y de esta manera poder ubicar dichos mapas al realizar un barrido sobre el volumétrico anatómico se pudo confirmar que la activación presentada tenía alta relación con los hipocampos.

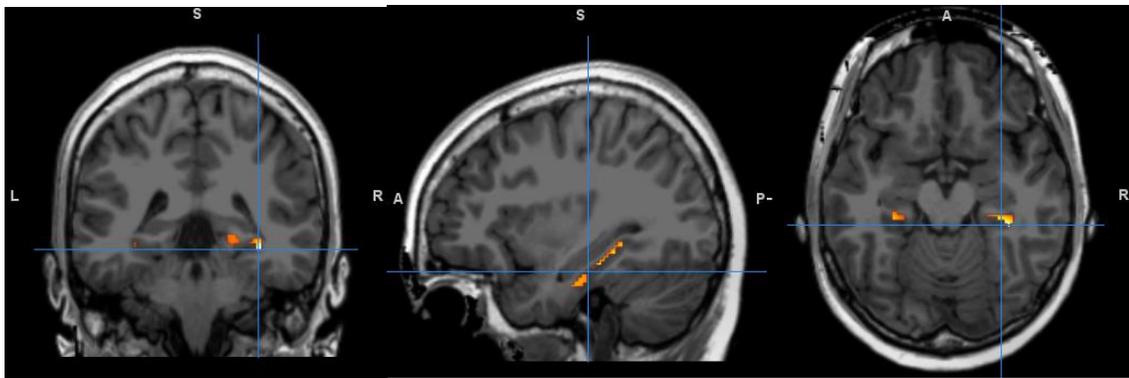


Fig. 8. Mapa de activación en hipocampos del sujeto 9 de la base de datos del paradigma visual.

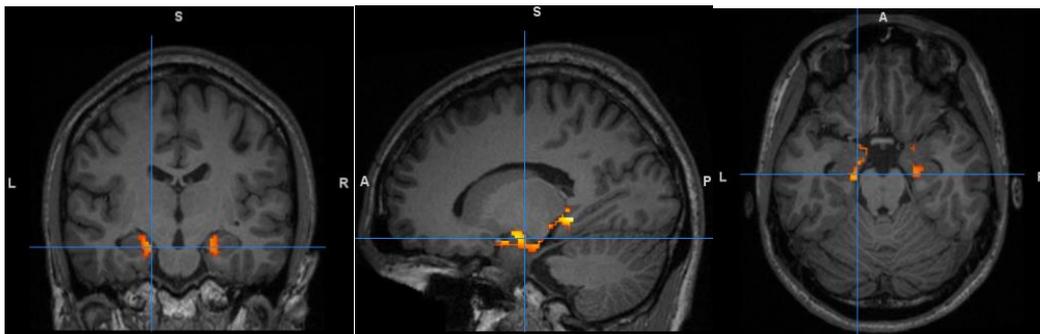


Fig. 9. Mapa de activación en hipocampos del sujeto 5008 de la base de datos del paradigma verbal.

Seguido del análisis de primer nivel donde se obtuvieron los resultados anteriormente mostrados, se procedió a realizar en SPM12 un análisis de segundo nivel descrito anteriormente, aplicando una prueba t de una sola cola donde se esperaba encontrar el global de las activaciones de cada una de las bases de datos. En las figuras 10 y 11 se muestran los resultados obtenidos a partir de dicha prueba. En ambos resultados es posible observar las zonas de activaciones coloreadas de rojo, naranja, amarillo e incluso un color más intenso, según la barra de colores proporcionada por SPM, tenemos que las zonas pintadas de rojo son las zonas con menos actividad, el naranja es una zona un poco más activa, el amarillo mucho más y el blanco o amarillo intenso es una zona con mayores activaciones, como fue posible observar en las imágenes la activación en general está dada en los hipocampos, sin embargo, es posible ver como para el paradigma visual la activación con mayor intensidad esta más localizada en la parte anterior del hipocampo derecho siendo un poco más débil en el hipocampo izquierdo; a diferencia del paradigma verbal, pues aquí se ve como la intensidad en ambos hipocampos es alta, tanto la parte anterior como la posterior.

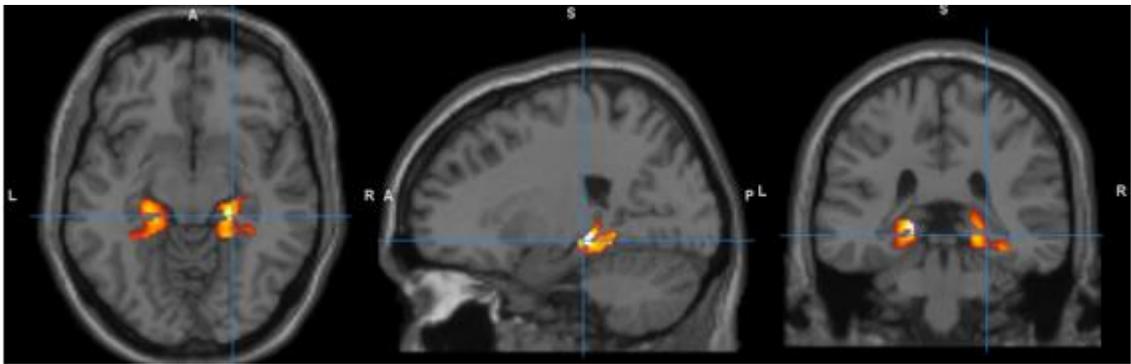


Fig. 10. Mapa de activación en hipocampos de segundo nivel para la base de datos del paradigma visual.

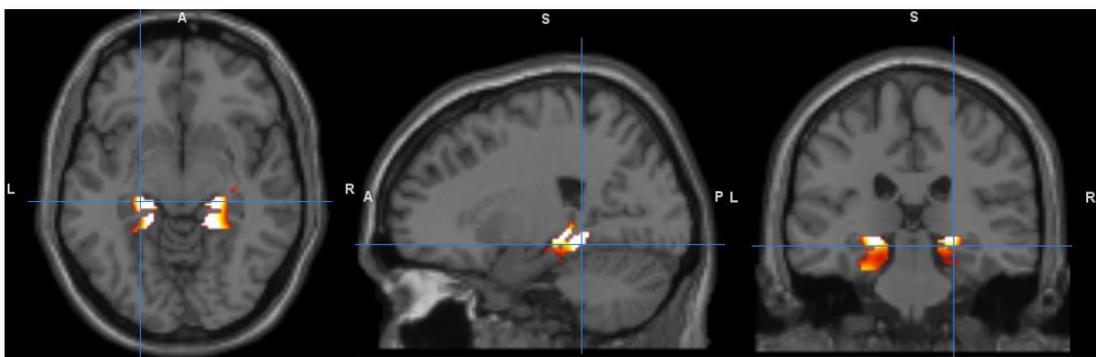


Fig. 11. Mapa de activación en hipocampos de segundo nivel para la base de datos del paradigma verbal.

A la par se observaron los resultados arrojados por SPM12 donde se encontró la parte estadística de cada activación global, la cual permitió analizar la probabilidad de que dichas activaciones encontradas fueran reales con la tarea analizada pues se encontraron cómo es posible observar que los valores $\rho_{FWECorr}$ y ρ_{uncorr} en los primeros tres clusters en la columna cluster-level fueron menores a 0.05, además, estas mismas variables en el peak-level se encontraron por debajo de 0.05 lo que permitió confirmar que estos clusters eran reales y no producto de un artefacto (**Fig. 12**) de la misma manera se evidenció en los primeros cuatro clusters de la (**Fig. 13**), teniendo estos resultados con el mismo software se restaron dichas imágenes con la herramienta Image Calculator y se obtuvieron las diferencias de activaciones entre un paradigma y otro (**Fig. 14-15**) y así se compararon los resultados; de la misma manera con el software XJVIEW fueron encontradas las áreas anatómicamente a las que pertenecía cada activación global y las restas de las mismas con los clústeres arrojados por SPM12.

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm						
ρ	c	$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	ρ_{uncorr}	$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_E)	ρ_{uncorr}							
0.627	7	0.022	0.149	304	0.003	0.000	0.000	11.47	6.86	0.000	-16	-32	-4				
						0.024	0.005	6.22	4.86	0.000	-20	-40	-10				
						0.035	0.007	6.04	4.76	0.000	-32	-26	-24				
		0.005	0.149	426	0.001	0.000	0.000	11.35	6.82	0.000	22	-28	-6				
						0.002	0.000	7.47	5.46	0.000	32	-24	-26				
						0.002	0.001	7.45	5.44	0.000	20	-42	-10				
		0.955	0.879	18	0.413	0.334	0.068	4.91	4.11	0.000	32	-12	-14				
						0.998	0.879	2	0.815	0.979	0.607	3.79	3.37	0.000	-30	-10	-12
						0.998	0.879	2	0.815	0.998	0.846	3.53	3.17	0.001	-30	-6	-16
						0.999	0.879	1	0.879	0.998	0.856	3.52	3.17	0.001	-34	-16	-22
0.999	0.879	1	0.879	0.998	0.856	3.52	3.16	0.001	20	-32	8						

Fig. 12. Valores p con corrección y sin corrección, coordenadas de cada clúster (paradigma visual).

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
ρ	c	$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	ρ_{uncorr}	$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_E)	ρ_{uncorr}			
0.247	11	0.001	0.803	516	0.000	0.000	0.000	11.29	Inf	0.000	-20	-30	-4
						0.000	0.000	10.70	Inf	0.000	-16	-40	-6
						0.000	0.000	7.31	6.13	0.000	-32	-14	-12
		0.003	0.803	427	0.000	0.000	0.000	10.93	Inf	0.000	20	-38	-8
						0.000	0.000	10.44	7.80	0.000	20	-30	-4
						0.000	0.000	7.21	6.07	0.000	30	-26	-26
		0.882	0.803	32	0.249	0.012	0.002	5.60	4.99	0.000	-28	-8	-32
						0.671	0.803	57	0.130	0.014	0.002	5.57	4.97
		0.950	0.803	21	0.350	0.933	0.377	3.75	3.53	0.000	-16	-10	-12
						0.089	0.027	4.96	4.51	0.000	32	-8	-14
0.998	0.803	3	0.750	0.267	0.046	4.56	4.19	0.000	34	-18	-8		
0.993	0.803	8	0.576	0.452	0.072	4.32	4.01	0.000	-22	8	-24		
0.997	0.803	5	0.668	0.989	0.529	3.53	3.35	0.000	18	-4	-12		
0.999	0.803	2	0.803	0.998	0.743	3.38	3.21	0.001	24	4	-30		
0.999	1.000	1	0.871	0.999	1.000	3.35	3.19	0.001	14	-2	-16		
0.999	1.000	1	0.871	1.000	1.000	3.24	3.09	0.001	16	4	-20		

Fig. 13. Valores p con corrección y sin corrección, coordenadas de cada clúster (paradigma verbal).

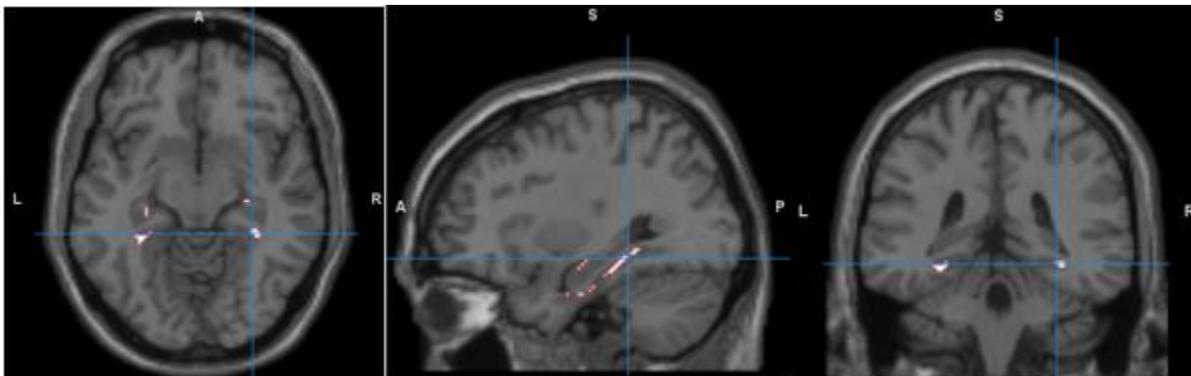


Fig. 14. Mapa de activación del paradigma visual menos el paradigma verbal.

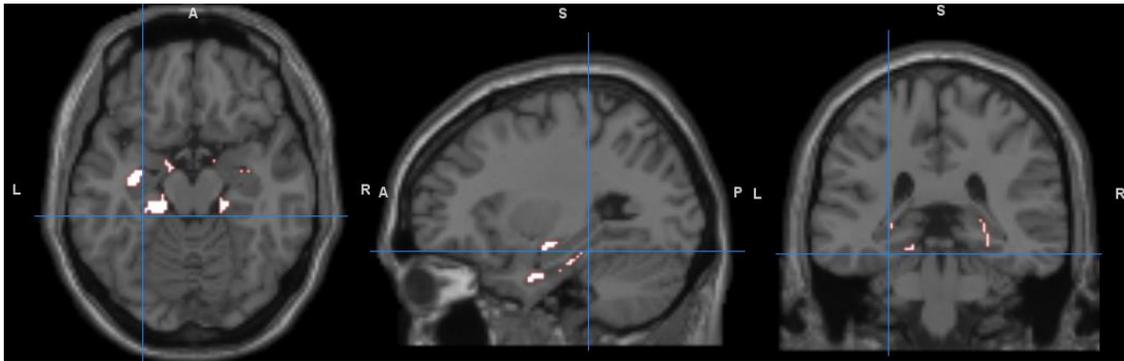


Fig. 15. Mapa de activación del paradigma verbal menos el paradigma visual.

El software XJVIEW lo que hace es comparar la imagen que se le está pasando, con el atlas AAL [44] y así comparar anatómicamente a que corresponden cada una de esas activaciones y en que intensidades, esto se realizó para las activaciones globales y las resta de estas, obteniendo así en todas ellas áreas relacionadas con los hipocampos tales como: hipocampo derecho, hipocampo izquierdo, giro parahipocampal, parahipocampo, lo cual eran resultados esperados. En las siguientes (**TABLA I - II**)

TABLA II
CLÚSTERS PARA EL PARADIGMA VISUAL

Clúster 1		Clúster 4	
# Voxels	Estructura	# Voxels	Estructura
410	Right Cerebrum	2	Hippocampus_L (aal3v1)
326	Limbic Lobe	2	Left Cerebrum
310	ParaHippocampal_R (aal3v1)	2	Limbic Lobe
288	Parahippocampa Gyrus	2	Parahippocampa Gyrus
116	Hippocampus_R (aal3v1)		Clúster 5
	Clúster 2	18	Hippocampus_R (aal3v1)
280	Left Cerebrum	18	Right Cerebrum
226	Limbic Lobe	6	Temporal Lobe
210	Parahippocampa Gyrus	5	Limbic Lobe
159	ParaHippocampal_L (aal3v1)	5	Parahippocampa Gyrus
145	Hippocampus_L (aal3v1)		Clúster 6
	Clúster 3	2	Hippocampus_L (aal3v1)
1	Hippocampus_L (aal3v1)	2	Left Cerebrum
1	Left Cerebrum	1	Temporal Lobe
1	Limbic Lobe		Clúster 7
1	Parahippocampa Gyrus	1	Hippocampus_R (aal3v1)

TABLA III
CLÚSTERS PARA EL PARADIGMA VERBAL

Clúster 1		Clúster 4	
# Voxels	Estructura	# Voxels	Estructura
396	Right Cerebrum	8	Left Cerebrum
314	Limbic Lobe	8	Limbic Lobe
298	ParaHippocampal_R (aal3v1)	8	ParaHippocampal_L (aal3v1)
273	Parahippocampa Gyrus		Clúster 5
129	Hippocampus_R (aal3v1)	50	Left Cerebrum
34	Temporal Lobe	38	Limbic Lobe
	Clúster 2	33	ParaHippocampal_L (aal3v1)
32	Left Cerebrum	31	Parahippocampa Gyrus
26	Limbic Lobe	24	Hippocampus_L (aal3v1)
26	ParaHippocampal_L (aal3v1)		Clúster 6
10	Parahippocampa Gyrus	21	Hippocampus_R (aal3v1)
6	Temporal Lobe	21	Right Cerebrum
6	Hippocampus_L (aal3v1)	9	Temporal Lobe
	Clúster 3	7	Parahippocampa Gyrus
435	Left Cerebrum		Clúster 7
323	Limbic Lobe	5	Hippocampus_R (aal3v1)
301	Parahippocampa Gyrus	5	Right Cerebrum
272	ParaHippocampal_L (aal3v1)	1	Limbic Lobe
244	Hippocampus_L (aal3v1)	1	Parahippocampa Gyrus

Así mismo, los resultados obtenidos al realizar las restas de las imágenes que contenían las activaciones globales se presentan a continuación (**TABLA IV - V**)

TABLA IV

CLÚSTERS DE LA RESTA DE LAS ACTIVACIONES DEL PARADIGMA VISUAL MENOS EL PARADIGMA VERBAL

Clúster 1		Clúster 6		Clúster 11	
# Voxels	Estructura	# Voxels	Estructura	# Voxels	Estructura
11	Limbic Lobe	220	Left Cerebrum	1	ParaHippocampal_R (aal3v1)
11	ParaHippocampal_R (aal3v1)	173	ParaHippocampal_L (aal3v1)	1	Parahippocampa Gyrus
11	Right Cerebrum	147	Parahippocampa Gyrus		Clúster 12
	Clúster 2	104	Hippocampus_L (aal3v1)	2	Hippocampus_R (aal3v1)
32	Left Cerebrum		Clúster 7	2	Right Cerebrum
26	Limbic Lobe	8	Left Cerebrum	1	Parahippocampa Gyrus
26	ParaHippocampal_L (aal3v1)	8	Limbic Lobe		Clúster 13
10	Parahippocampa Gyrus	8	ParaHippocampal_L (aal3v1)	13	Hippocampus_R (aal3v1)
6	Hippocampus_L (aal3v1)		Clúster 8	13	Right Cerebrum
	Clúster 3	50	Left Cerebrum	3	Parahippocampa Gyrus
3	ParaHippocampal_R (aal3v1)	38	Limbic Lobe		Clúster 14
2	Parahippocampa Gyrus	33	ParaHippocampal_L (aal3v1)	1	Hippocampus_R (aal3v1)
	Clúster 4	31	Parahippocampa Gyrus		Clúster 15
2	Limbic Lobe	24	Hippocampus_L (aal3v1)	3	Hippocampus_R (aal3v1)
2	ParaHippocampal_R (aal3v1)		Clúster 9	3	Parahippocampa Gyrus
2	Right Cerebrum	84	Right Cerebrum		Clúster 16
	Clúster 5	69	ParaHippocampal_R (aal3v1)	5	Hippocampus_R (aal3v1)
70	ParaHippocampal_R (aal3v1)	55	Parahippocampa Gyrus	1	Parahippocampa Gyrus
60	Right Cerebrum	15	Hippocampus_R (aal3v1)		Clúster 17
51	Limbic Lobe		Clúster 10	8	Hippocampus_R (aal3v1)
49	Parahippocampa Gyrus	1	ParaHippocampal_R (aal3v1)	1	Parahippocampa Gyrus
5	Hippocampus_R (aal3v1)	1	Parahippocampa Gyrus		

TABLA V CLÚSTERS DE LA RESTA DE LAS ACTIVACIONES DEL PARADIGMA VERBAL MENOS EL PARADIGMA VISUAL

Clúster 1		Clúster 6	
# Voxels	Estructura	# Voxels	Estructura
11	Limbic Lobe	50	Left Cerebrum
11	ParaHippocampal_R (aal3v1)	33	ParaHippocampal_L (aal3v1)
11	Right Cerebrum	31	Parahippocampa Gyrus
	Clúster 2	24	Hippocampus_L (aal3v1)
32	Left Cerebrum		Clúster 7
26	Limbic Lobe	84	Right Cerebrum
26	ParaHippocampal_L (aal3v1)	69	ParaHippocampal_R (aal3v1)
10	Parahippocampa Gyrus	55	Parahippocampa Gyrus
6	Hippocampus_L (aal3v1)	15	Hippocampus_R (aal3v1)
	Clúster 3		Clúster 8
70	ParaHippocampal_R (aal3v1)	13	Hippocampus_R (aal3v1)
60	Right Cerebrum	13	Right Cerebrum
49	Parahippocampa Gyrus	3	Parahippocampa Gyrus
5	Hippocampus_R (aal3v1)		Clúster 9
	Clúster 4	5	Hippocampus_R (aal3v1)
220	Left Cerebrum	5	Right Cerebrum
173	ParaHippocampal_L (aal3v1)	1	Parahippocampa Gyrus
147	Parahippocampa Gyrus		Clúster 10
104	Hippocampus_L (aal3v1)	8	Hippocampus_R (aal3v1)
	Clúster 5	8	Right Cerebrum
8	Left Cerebrum	1	Parahippocampa Gyrus
8	ParaHippocampal_L (aal3v1)		

VII. ANÁLISIS

Los resultados presentados anteriormente permitieron caracterizar las activaciones obtenidas en cada sujeto para cada paradigma seleccionado, en estos inicialmente es importante mencionar que las activaciones obtenidas para cada sujeto fueron muy diferentes y variables, así como existieron sujetos con activaciones grandes, existieron otros que fueron más pequeñas e incluso nulas, sin embargo, en este tipo de pruebas es importante tener en cuenta que pueden existir muchos factores que alteren los resultados, tales como la concentración, la comprensión de la tarea, entre otros, a pesar de esto en general fue posible ver dichas activaciones. También es importante mencionar algunos factores técnicos relevantes debido a que, si se analiza desde el punto de conectividad neural, no necesariamente siempre se deben activar unas áreas anatómicas específicas, pueden involucrarse otras, es un error pensar que un paradigma va a generar activaciones solo en áreas específicas.

En comparación con el análisis estadístico combinado de cada grupo de sujetos, fue posible observar como las activaciones eran mucho más robustas, como se esperaba, lo que permite comprobar la hipótesis inicial donde se fue planteada que la suma de dos paradigmas de memoria episódica evaluados de diferentes maneras, como lo es la visual y la verbal.

Al realizar el análisis de segundo nivel para mirar la activación global de cada grupo, fue posible evidenciar cómo el área de activación aumentó, así como los puntos de intensidad en el área específica evaluada, lo que puede indicar de acuerdo con cada tarea que existen áreas de los hipocampos que se activan según cada sujeto y en ese dónde existe más intensidad será donde más sujetos coinciden con las activaciones.

Seguido del análisis global y realizar la resta de las imágenes para observar las diferencias de activación entre un paradigma y otro, se puede observar que lo que se activa en uno no es necesariamente lo que no se activa en el otro, pues las diferencias en las áreas de un paradigma y otro dan resultados diferentes. Lo que puede estar relacionado con la forma en que cada sujeto realiza una tarea puntualmente. Además, es significativo considerar las diferencias que pueden existir al realizar el procesamiento de los datos, filtros utilizados, orden de los pasos de procesamiento, herramientas utilizadas, así como también hay que tener en cuenta la información autobiográfica de cada paciente debido a que esto involucra áreas diferentes, lo que puede explicar las diferencias en las áreas activadas en cada paradigma.

Finalmente, utilizando el software XJVIEW se puede confirmar que las activaciones obtenidas sí son altamente relacionadas con los hipocampos, además de algunas estructuras aledañas a los mismos según la comparación con el atlas AAL utilizado en el software.

VIII. CONCLUSIONES

Para concluir, tenemos que ambos paradigmas de memoria episódica (visual y verbal) son muy útiles para explorar la activación hipocampal, sin embargo, es importante destacar que no existe uno mejor que otro para lograr más cantidad en cuanto al área de activación, esto dependerá mucho del sujeto, si realizó bien la tarea, si la comprendió en su totalidad antes de realizarla o si estaba concentrado en el momento de realizarla.

Para el paradigma visual se obtuvieron con mayor predominancia las siguientes áreas de los hipocampos: parahipocampo izquierdo, giro hipocampal e hipocampo izquierdo, con algunos clústeres de hipocampo derecho y parahipocampo derecho. Mientras que el paradigma verbal fueron las siguientes: hipocampo derecho y parahipocampo derecho, con algunos clústeres en hipocampo izquierdo y giro parahipocampal. Esto puede indicar que de acuerdo con el tipo de memoria y la forma en que se esté evaluando ya sea verbal, visual o auditivo, se podrán encontrar diferencias en las áreas que se activen.

Todo esto nos llevaría a concluir que una posible mezcla entre la forma de presentar los estímulos podría llegar a generar una activación con varias áreas del hipocampo y no solo la que genera puntualmente la visual, la verbal o la auditiva, también es importante mencionar que las activaciones del hipocampo pueden verse opacadas por activaciones mayores como lo es la visual, por lo cual el uso de las máscaras en este caso de los hipocampo son indispensables, como ya se mencionó antes, esto nos permite enfocarnos puntualmente en esta zona y la activación que esta tenga.

REFERENCIAS

- [1] N. J. Cohen y H. Eichenbaum, «Memory, amnesia, and the hippocampal system», p. 330, 1993.
- [2] W. M. Kelley *et al.*, «Hemispheric Specialization in Human Dorsal Frontal Cortex and Medial Temporal Lobe for Verbal and Nonverbal Memory Encoding», *Neuron*, vol. 20, n.º 5, pp. 927-936, may 1998.
- [3] S. Buck y M. K. Sidhu, «A Guide to Designing a Memory fMRI Paradigm for Pre-surgical Evaluation in Temporal Lobe Epilepsy», *Front. Neurol.*, vol. 10, p. 1354, ene. 2020.
- [4] M. Ríos-Lago, «Neuropsicología y resonancia magnética funcional: conceptos generales», *Radiología*, vol. 50, n.º 5, pp. 351-365, 2008.
- [5] J. Olivares, E. Juárez, y F. García, «El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje », *Res. Gate*, jun. 2015.
- [6] J. J. Harris, C. Reynell, y D. Attwell, «The physiology of developmental changes in BOLD functional imaging signals», *Dev. Cogn. Neurosci.*, vol. 1, n.º 3, pp. 199-216, jul. 2011.
- [7] «Neuropsicología de la atención, la memoria y las funciones ejecutivas». [En línea]. Disponible en: https://cv.uoc.edu/annotation/ae1ef3c834432d3e55a8279603e53f37/645605/PID_00241619/PID_00241619.html. [Accedido: 18-may-2022].
- [8] J. L. Voss, D. J. Bridge, N. J. Cohen, y J. A. Walker, «A closer look at the hippocampus and memory», *Trends Cogn. Sci.*, vol. 21, n.º 8, p. 577, ago. 2017.
- [9] N. N. Htet *et al.*, «Comparison of Language and Memory Lateralization by Functional MRI and Wada Test in Epilepsy», *Front. Neurol. Neurosci. Res.*, vol. 2, 2021.
- [10] J. R. Binder, «fMRI Is a Valid Noninvasive Alternative to Wada Testing», *Epilepsy Behav.*, vol. 20, n.º 2, p. 214, feb. 2011.
- [11] M. K. Sidhu *et al.*, «A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy», *Brain*, vol. 136, n.º Pt 6, pp. 1868-1888, 2013.
- [12] T. Shallice, P. Fletcher, C. D. Frith, P. Grasby, R. S. J. Frackowiak, y R. J. Dolan, «Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory», *Nat. 1994* 3686472, vol. 368, n.º 6472, pp. 633-635, 1994.

-
- [13] C. Moritz y V. Haughton, «Functional MR imaging: paradigms for clinical preoperative mapping», *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, vol. 11, n.º 4, pp. 529-542, nov. 2003.
- [14] P. M. Grasby, C. D. Frith, K. J. Friston, C. Bench, R. S. J. Frackowiak, y R. J. Dolan, «Functional mapping of brain areas implicated in auditory—verbal memory function», *Brain*, vol. 116, n.º 1, pp. 1-20, feb. 1993.
- [15] «Multi-echo fMRI replication sample of autobiographical memory, prospection and theory of mind reasoning tasks». [En línea]. Disponible en: <https://openfmri.org/dataset/ds000210/>. [Accedido: 18-may-2022].
- [16] «Memory and decision making dataset - OpenNeuro». [En línea]. Disponible en: https://openneuro.org/datasets/ds002006/versions/1.0.1/file-display/sub-02:anat:sub-02_T1w.nii.gz. [Accedido: 18-may-2022].
- [17] B. Vallejo y A. Barret Grimaldos, «IMÁGENES DIAGNÓSTICAS: CONCEPTOS Y GENERALIDADES DIAGNOSTIC IMAGES: CONCEPTS AND GENERALITIES genry gonzalez Related papers Int roducción a la Imagenología Int roducción a la Imagenología Int roducción a la Imagenología».
- [18] «Imagenología médica: Fundamentos y alcance». [En línea]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642016000300002. [Accedido: 07-jun-2022].
- [19] «Imagenología - Nidia Isabel Ríos Briones, Donato Saldívar Rodríguez - Google Libros». [En línea]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=Iv6NDwAAQBAJ&printsec=frontcover&source=gs_book_other_versions_r&cad=2#v=onepage&q&f=false. [Accedido: 07-jun-2022].
- [20] O. Caicedo, C. Aldana, y C. Hernández, «Resonancia magnética funcional: evolución y avances en clínica», *Red Rev. Científicas América Lat. el Caribe, España y Port.*, vol. 13, n.º 25, pp. 88-103, ene. 2009.
- [21] D. M. Rivera, S. Puentes, y L. Caballero, «Magnetic resonance brain: basic sequences and interpretation», *Univ. Medica*, vol. 52, n.º 3, pp. 292-306, 2017.
- [22] «Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación - PDF Free Download». [En línea]. Disponible en: <https://docplayer.es/14778046-Resonancia-magnetica-cerebral-secuencias-basicas-e-interpretacion.html>. [Accedido: 07-jun-2022].
- [23] «Principios Físicos de la Resonancia Magnética Nuclear». [En línea]. Disponible en:

-
- <http://trabajosmedicos.blogspot.com/2012/08/principios-fisicos-de-la-resonancia.html>. [Accedido: 30-jun-2022].
- [24] «Principios Físicos de las Imágenes por Resonancia Magnética». [En línea]. Disponible en: <https://www.slideshare.net/JoshPerdomo/principios-fisicos-de-las-imagenes-por-resonancia-magnetica>. [Accedido: 07-jun-2022].
- [25] C. Corpeño, N. Rivas, F. Rivera, y R. Fong, «Estudios de Resonancia Magnética en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom en el periodo de marzo a septiembre del año 2017.», Universidad de el Salvador. Facultad de Medicina. Escuela de tecnología médica: Licenciatura en Radiología e Imágenes., 2018.
- [26] D. Cadme, «Revisión sistemática de la valoración neuropsicológica en Memoria de Trabajo en Resonancia Magnética Funcional (RMf).», Universidad del Azuay, Cuenca, 2020.
- [27] «08-04 Capítulo Ocho: Secuencias Rápidas. | Resonancia Magnética | El Portal de e-Learning | Una introducción crítica y revisada por pares.» [En línea]. Disponible en: <http://www.resonancia-magnetica.org/ch/08-04.html>. [Accedido: 07-jun-2022].
- [28] L. F. Shunta, «REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA SOBRE PARADIGMAS DE RAZONAMIENTO ABSTRACTO PARA RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMf)», Universidad del Azuay, Cuenca - Ecuador, 2020.
- [29] L. Ruiz, «El hipocampo: qué es, anatomía y funciones », *Psyciencia*, 22-mar-2021. [En línea]. Disponible en: <https://www.psyciencia.com/el-hipocampo-que-es-anatomia-y-funciones/>. [Accedido: 26-feb-2022].
- [30] «Hipocampo | Qué es, ubicación, cuáles son sus funciones y lesiones». [En línea]. Disponible en: <https://www.fisioterapia-online.com/glosario/hipocampo-o-zona-del-lobulo-temporal>. [Accedido: 26-feb-2022].
- [31] «Vista de Memoria humana: investigación y teoría | Psicothema». [En línea]. Disponible en: <https://reunido.uniovi.es/index.php/PST/article/view/7499/7363>. [Accedido: 10-jun-2022].
- [32] «El sistema de memoria humana: memoria episódica y semántica - Zuleyma del Rosario Santalla Peñaloza - Google Libros». [En línea]. Disponible en: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=e_8bZRZ7ls8C&oi=fnd&pg=PA151&dq=memoria+episódica&ots=ik3Dx1XuHw&sig=lvUwl8e2bihqu0Fx2LaCaXmVEUU#v=onepage&q=memoria+episódica&f=false. [Accedido: 10-jun-2022].
- [33] P. Dale *et al.*, *Neuroscience*. 2013.

-
- [34] M. Gazzaniga, *Cognitive Neuroscience: the Biology of the Mind*. 2011.
- [35] J. R. Vivas, «Capítulo 1 Modelos de Memoria Semántica».
- [36] P. Carrillo, «Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales.», *Salud Ment.*, vol. 33, n.º 2, pp. 197-205, mar. 2010.
- [37] T. A. Allen y N. J. Fortin, «EVOLUCIÓN DE LA MEMORIA EPISÓDICA», 2013.
- [38] «PrinciplesStatistics - MRC CBU Imaging Wiki». [En línea]. Disponible en: <https://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/PrinciplesStatistics>. [Accedido: 11-sep-2022].
- [39] «GLM-Introducción».
- [40] B. Zhu *et al.*, «Multiple interactive memory representations underlie the induction of false memory», *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 116, n.º 9, pp. 3466-3475, feb. 2019.
- [41] S. Whitfield-Gabrieli y A. Nieto-Castanon, «Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks», *Brain Connect.*, vol. 2, n.º 3, pp. 125-141, 2012.
- [42] J. Ashburner *et al.*, «SPM12 Manual The FIL Methods Group (and honorary members)», 2021.
- [43] X. Cui, «xjView 8 Manual What is xjView? How to get xjView?», 2010.
- [44] E. T. Rolls, C. C. Huang, C. P. Lin, J. Feng, y M. Joliot, «Automated anatomical labelling atlas 3», *Neuroimage*, vol. 206, feb. 2020.