



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Facultad de Medicina  
Licenciatura en Biomedicina

Instituto de Fisiología  
Laboratorio de Neurofisiología Integrativa

**La estimulación auditiva ruidosa unilateral produce resonancia estocástica  
interna inter-hemisférica en el humano**

TESIS

Para obtener el grado de:  
Licenciado en Biomedicina

Presenta:  
Jorge Gutiérrez Ojeda

Director Experto y Metodológico:  
Dr. Elías Manjarrez  
Investigador Titular

Co-director:  
Dr. Ignacio Méndez-Balbuena  
Investigador Titular

Abril 2018, Puebla Pue. México



## Tabla de contenido

RESUMEN .....	4
INTRODUCCION .....	4
Antecedentes .....	4
Antecedentes generales.....	4
Definición de resonancia estocástica.....	4
Concepto de ruido y sistemas.....	6
Resonancia estocástica en vías somato sensorial, visual y auditiva a partir de estudios psicofísicos.....	7
Antecedentes particulares .....	8
Sistema auditivo .....	8
Sonido .....	8
Anatomía y fisiología del sistema auditivo .....	8
Vías nerviosas auditivas .....	11
Electroencefalografía .....	13
Concepto de coherencia EEG.....	17
Identificación de resonancia estocástica por medio de coherencia en EEG .....	18
Planteamiento del problema.....	19
Hipótesis científica.....	20
Objetivos .....	21
Objetivo general .....	21
Objetivos específicos.....	21
Material y métodos.....	22
Sujetos.....	22
Criterios de inclusión/exclusión/eliminación .....	22
Paradigma experimental .....	23
Protocolo de estimulación.....	23
Registro electrofisiológico.....	23
Procesamiento de datos.....	23
Análisis estadístico.....	24
Resultados .....	25
Sujetos.....	25

Efecto de la intensidad de ruido sobre la coherencia.....	25
Discusión .....	33
Conclusiones y perspectivas.....	35
Anexos.....	36
Anexo 1. Cuestionario .....	36
Anexo 2. Formatos de consentimiento informado .....	37
Anexo 3. Declaración de Helsinki.....	38
Bibliografía .....	48

# RESUMEN

La resonancia estocástica (RE) interna es un fenómeno que se presenta en sistemas no lineales, donde la presencia de ruido a un nivel óptimo mejora la sincronización o coherencia entre las oscilaciones del propio sistema. La fuente de ruido puede ser externa o interna.

En un trabajo previo de nuestro laboratorio (Gutierrez, 2015), se encontró que la estimulación ruidosa binaural puede producir un incremento en la coherencia cortico-cortical entre ambos hemisferios cerebrales. Sin embargo, a partir de dicho hallazgo, surgió la pregunta de si el incremento en la coherencia bilateral se debía a una sincronía en los estímulos ruidosos auditivos externos, aplicados en ambos oídos, o si realmente se trataba de un proceso interno. Para contestar esta pregunta, en la presente tesis nos propusimos examinar si es que también la estimulación auditiva ruidosa unilateral podría producir un incremento en la coherencia cortico-cortical de ambos hemisferios, y con ello la RE interna. Se realizaron una serie de experimentos en 13 sujetos, donde se exploró el efecto del ruido auditivo en la coherencia electroencefalográfica cortico-cortical bilateral. Se presentó una señal auditiva ruidosa de tipo Gaussiano de intensidad aleatoria de forma bilateral y unilateral. En particular, se realizó un análisis de coherencia de las oscilaciones registradas con electrodos de electroencefalografía con el sistema 10-20, en las posiciones T7 (localizado en el hemisferio izquierdo) y T8 (localizado en el hemisferio derecho).

Los resultados obtenidos extienden los hallazgos acerca de la presencia del fenómeno de resonancia estocástica en la vía auditiva, mostrando por primera vez que la estimulación ruidosa unilateral, por si sola, es capaz de producir el fenómeno de RE interna.

# INTRODUCCION

## Antecedentes

### Antecedentes generales

#### Definición de resonancia estocástica

La resonancia estocástica (RE) es el fenómeno donde la respuesta de un sistema no lineal ante un estímulo se optimiza por la presencia de ruido. Este término fue acuñado por **Benzi y Sutera** en 1981. Este fenómeno se puede apreciar en una gran cantidad de

sistemas físicos y biológicos no lineales. El fenómeno de RE exhibe una gráfica típica de la relación señal-ruido (RSR) contra la entrada de ruido. Dicha gráfica es una función de U-invertida caracterizada por el aumento de RSR en un valor de amplitud de ruido específico (Manjarrez 2002).

Para poder explicar el funcionamiento de la resonancia estocástica se considerará el ejemplo clásico de un oscilador armónico forzado, en el cual una partícula se mueve por fuerzas de fluctuación en un potencial simétrico de doble pozo, donde estos son separados por una barrera de potencial. Ahora bien, si a esta partícula se le aplica una fuerza débil (ruido) como para evitar que la partícula sea desplazada de un pozo a otro solo por esta fuerza, se esperaría que las fuerzas de fluctuación se sincronicen con el ruido facilitando el paso de la partícula al otro pozo, por lo que el periodo tardaría la mitad de tiempo (Gammaitoni et al, 1998, Benzi, 1981)

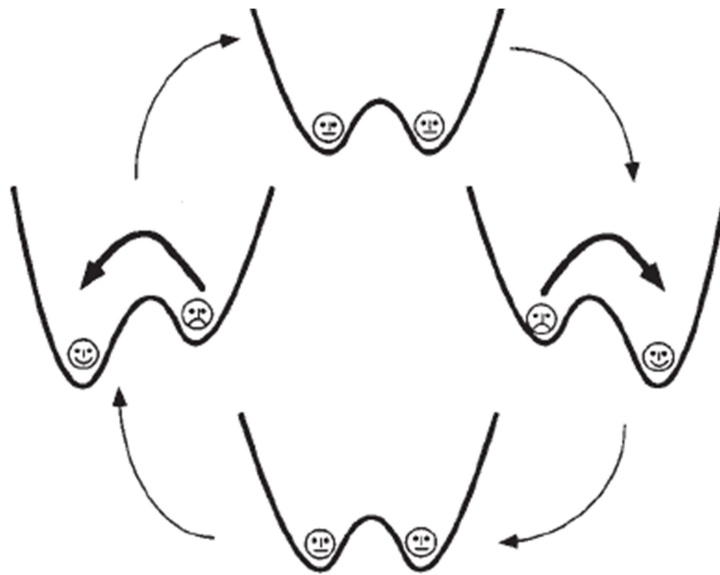


Fig. 1 Representación de resonancia estocástica en un pozo simétrico doble, donde estos están separados por un potencial de barrera, donde una cantidad adecuada de ruido hará la “cara triste” feliz por permitir saltos sincronizados al estado globalmente estable. Gammaitoni et al, 1998.

En sistemas biológicos, los primeros en describir el fenómeno de RE fueron Douglass et al en 1993 en células mecanoreceptoras de la langosta. Ellos mostraron que la transmisión de un estímulo mecánico periódico débil puede ser aumentada por un nivel óptimo de ruido. Para hacerlo, se basaron en el espectro de potencia e histogramas de intervalo inter-espigas para obtener la coherencia de la actividad de las espigas respecto a la señal de frecuencia. Más tarde, en 1995 Bezrukov y Vodyanoy, describieron el efecto de la resonancia estocástica en el canal sintético de alamicina. Cabe resaltar que en la tesis

de maestría de Gerardo Castro se describe el fenómeno en canales voltaje-dependiente de sodio en neuronas piramidales de la corteza cerebral de la rata.

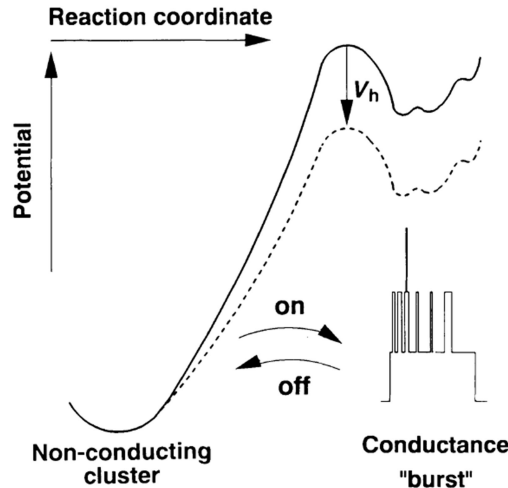


Fig. 2 Diagrama de energía de un perfil cuasi biestable describiendo transiciones de un canal de alamicina entre agregados no conductibles y conductibles. Bezrukov y Vodyanoy, 1995.

## Concepto de ruido y sistemas

En términos físicos, el ruido es un fenómeno de densidad espectral no deseado que se encuentra superpuesta a una señal útil, descrito por un proceso natural estocástico de la forma:

$$S(f) = \frac{1}{f^\alpha}$$

Donde  $f$  es la frecuencia comprendida en un intervalo de cero a infinito, y  $\alpha$  determina la naturaleza del ruido. Con base en esto, puede ser clasificado según sus componentes espectrales y se le asigna el nombre de colores.

Cuando una señal no tiene correlación alguna en el tiempo y cuyo espectro de potencia es una constante, es decir tiene la misma potencia en cualquier banda comprendida dentro de su ancho de banda, se genera ruido blanco (Ward y Greenwood, 2007). Dicho en otras palabras, sus valores de señal no guardan correlación estadística, por lo que contiene todas las frecuencias con la misma potencia. Esto es un fenómeno semejante a la luz blanca, de allí su denominación. En nuestro caso emplearemos ruido blanco sonoro empleando un generador de señal analógico.

## Resonancia estocástica en vías somato sensorial, visual y auditiva a partir de estudios psicofísicos

La primera evidencia de la RE a nivel de la vía somatosensorial fue realizada por **Collins et al en 1995**, quienes mostraron que la capacidad para detectar estímulos sub-umbrales puede incrementarse introduciendo un nivel de ruido en particular. Para esto, realizaron estimulación en rampa sub-umbral tipo táctil, la cual adicionaban diferentes intensidades de ruido Gaussino tipo táctil.

Por otra parte, en la vía visual, **Simmonoto et al., en 1997** exploraron cómo el ruido adicionado a una imagen podía mejorar la capacidad para identificar dicha imagen.



Fig.3 Imágenes visuales compuestas de una sola señal (el Big Ben) digitalizado en escala de grises donde se agrega ruido blanco de fondo a diferentes intensidades consiguiendo una mejora en la identificación de la señal. Simmonoto et al, 1997.

Más tarde, **Zeng et al en el 2000**, describieron en pacientes con déficit auditivo, cómo el umbral de detección de una señal periódica fue mejorada por una débil presencia de ruido eléctrico sobre la superficie del núcleo coclear. Sus resultados muestran que este aumento de audición puede servir tanto para la detección de señales sub-umbrales, o para discriminar pequeñas diferencias entre frecuencias a un nivel supra-umbral.

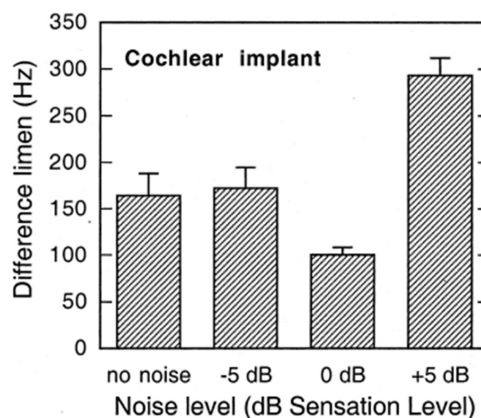


Fig. 4 Frecuencia de discriminación en la ausencia y presencia de ruido en el implante coclear de un sujeto. El estímulo fue un tren de pulso bifásico de 300 Hz (100  $\mu$ s por fase) y fue presentado a la mayor intensidad confortable (100 microamperios). Diferencia de limen de frecuencias fue graficado en el eje y. Zeng et al, 2000. El limen se refiere a un umbral bajo el cual un estímulo no se percibe o no se distingue respecto de otro.

En nuestro laboratorio, se ha estudiado cómo el ruido auditivo óptimo puede mejorar la detección de estímulos visuales (Manjarrez et al 2007), sugiriendo la existencia de mecanismos facilitadores asociados con las entradas sinápticas convergentes provenientes de vías aferentes auditivas y visuales en neuronas multisensoriales, llevándose a cabo probablemente en los colículos superiores e inferiores, y en la corteza cerebral. Por otra parte, Kitajo et al en 2003, proponen que la adición de ruido aumenta ambas fases de sincronización dentro de las áreas visuales del cerebro, donde la representación de ruido y señal fueron combinadas. Sin embargo, la forma en la cual se explica este fenómeno aún no es muy clara.

## Antecedentes particulares

### Sistema auditivo

#### Sonido

El sonido se define como una vibración mecánica que se propaga a través de un medio elástico y denso (habitualmente el aire), produciendo una onda longitudinal la cual se puede caracterizar por su frecuencia (medida en Hertzios, Hz) e intensidad (magnitud del sonido en Pascales, Pa). El campo tonal del humano comprende de 20 a 20 000 KHz y de 20  $\mu$ Pa a  $2 \times 10^8$  Pa. (Carrion, 2004, Gutiérrez 2009, Boron 2012)

Para describir la sensación de sonido hecha por el oído, se emplean los siguientes términos:

Tono: capacidad para percibir un sonido agudo o grave

Timbre: cualidad de distinguir la fuente del sonido

Intensidad: cualidad para distinguir un sonido fuerte de uno débil.

### Anatomía y fisiología del sistema auditivo

El sistema auditivo también denominado órgano vestibulococlear u oído se compone por tres partes: oído externo, oído medio y oído interno. El oído externo comprende el pabellón auricular y el conducto auditivo externo y finaliza en la superficie exterior de la membrana timpánica, cuya función es conducir el sonido al oído medio.

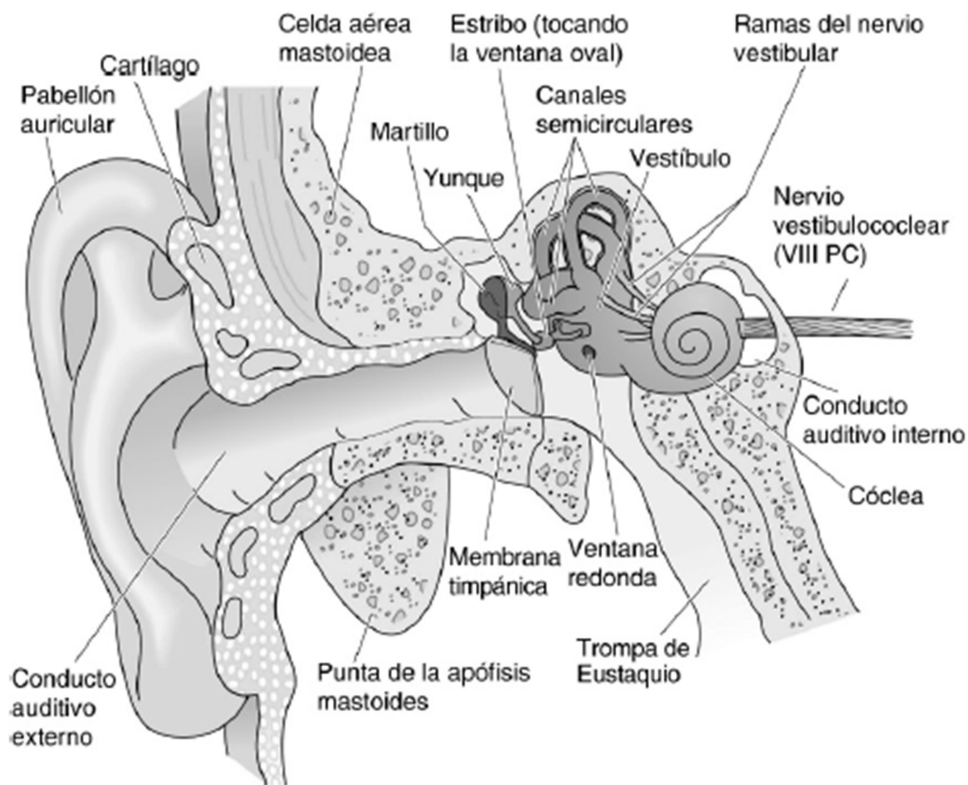


Fig.5 Corte a través del oído derecho de un ser humano muestra el oído externo, medio e interno. Boron, 2017

El oído medio está ubicado dentro un espacio en el hueso temporal. Su función es aumentar las vibraciones recibidas mediante los huesecillos auditivos (martillo, Yunque y estribo) y conducir las al oído interno; este último, está incrustado en el hueso temporal donde se encuentra la cóclea. La cóclea es una estructura tubular en forma de espiral enrollada alrededor de una estructura cónica ósea, su luz está dividida por medio de dos membranas en tres porciones llamadas escalas (vestibular, media y timpánica). La membrana inferior es llamada Membrana basilar, que contiene hacia el espacio de la escala media al órgano de Corti, mientras que la membrana superior es conocida como Membrana de Reissner. Esta se desprende hacia la escala media la membrana tectoria, responsable de transmitir la vibración acústica. Al interior de las escalas, se encuentra líquido extracelular llamado endolinfa, el cual está compuesto por altas concentraciones de potasio con respecto al interior celular. En la porción baso lateral, está el líquido extracelular llamado perilinfa que contiene concentraciones de potasio semejantes al interior celular.

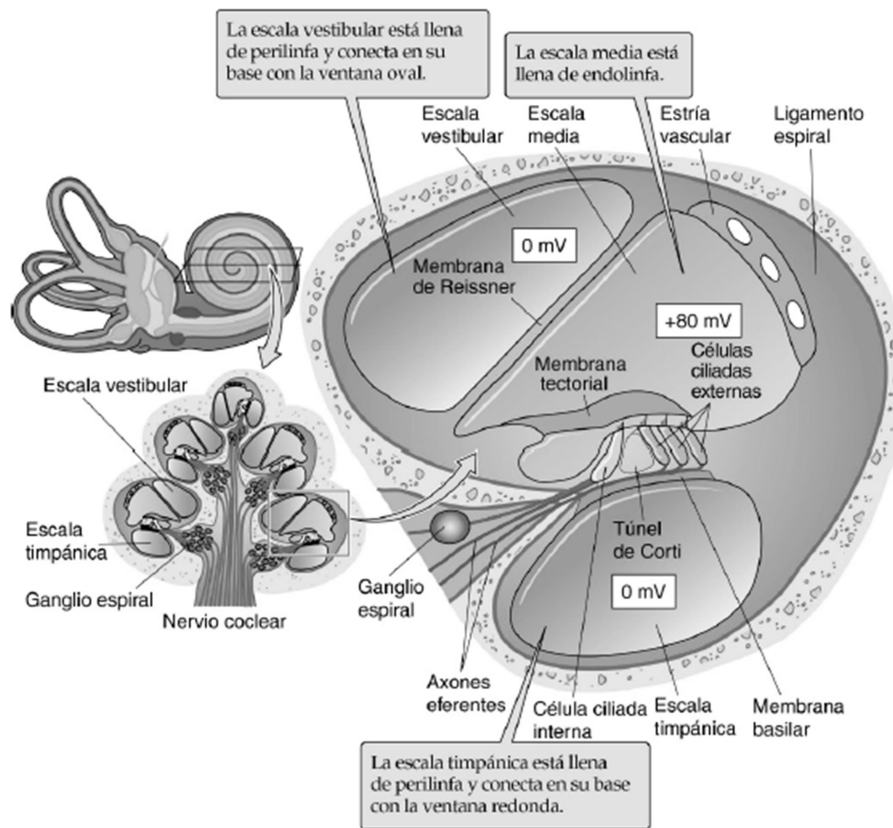


Fig. 6 La cóclea. La membrana de Reissner y la membrana basilar dividen la cóclea en tres compartimentos en espiral llenos de líquido: la escala vestibular, la escala media y la escala timpánica. Boron, 2017

Las células ciliadas son responsables de la transducción de la señal cuyas características morfológicas son la presencia de cientos de cilios y un estereocilio dispuestos en forma de V en su porción apical. Estos cilios hacen contacto con la membrana tectoria, mientras que en su porción basal, hacen contacto con células de soporte y terminaciones nerviosas. Según [Zenner y Gummer, en 1996](#), se pueden clasificar en células ciliadas tipo I o II.

Debido a la vibración, si los cilios se desplazan a favor del estereocilio, provoca la apertura de canales catiónicos no selectivos, permitiendo la entrada de potasio y la consiguiente despolarización de la célula (genera liberación de glutamato por medio de vesículas). Por otro lado, si los cilios se desplazan en contra del estero cilio, provoca el cierre de los canales catiónicos no selectivos, provocando una hiperpolarización (disminución o nula liberación de glutamato) ([Boron, 2017](#)). Estas variaciones de potencial se denominan como potencial receptor.

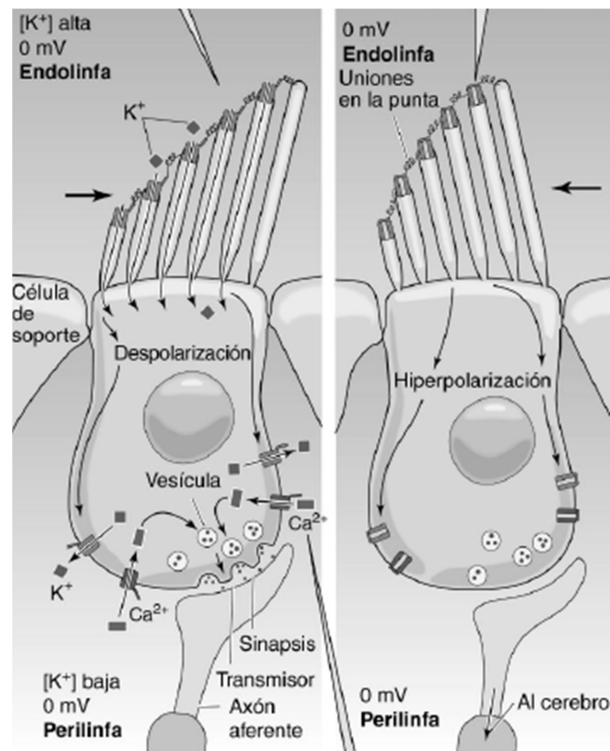


Fig. 7 Mecanotransducción en la célula ciliada. En la figura de la izquierda se representa una despolarización mientras que en la imagen de la derecha se representa una hiperpolarización de la célula ciliada. Boron, 2017.

## Vías nerviosas auditivas

Las neuronas que salen del órgano de Corti, forman al nervio coclear, el cual se une con el nervio vestibular (proveniente del sáculo y utrículo), y forman el nervio vestibulococlear. Este se dirige a la cara lateral del bulbo raquídeo, insertándose detrás de las raíces del nervio facial. Aquí los nervios se vuelven a separar, nervio vestibular hacia la raíz medial y nervio coclear hacia la raíz lateral. Una vez ahí, el nervio coclear se bifurca hacia los núcleos coclear dorsal y ventral (cerca del pedúnculo cerebeloso inferior). Si se continúa desde el núcleo coclear dorsal se bifurcará para conectarse al núcleo olivar superior contralateral e ipsilateral. Si se continúa desde el núcleo coclear ventral se mantendrá ipsilateral conectándose con el núcleo olivar superior. (Latarjet, 2010). De aquí se dirigen al tegmento del puente (forman el lemnisco lateral) para terminar en el colículo inferior. En esta zona se cree que se establecen conexiones con motoneuronas del núcleo motor del nervio trigémino y facial que median la contracción de los músculos tensores del tímpano y estapedio en respuesta a un ruido fuerte (Crossman, 2007). Del colículo inferior se envían axones a los núcleos del cuerpo geniculado del tálamo, para posteriormente llegar a

la corteza auditiva primaria (atravesando la capsula interna) ubicada en las circunvoluciones temporales transversas (áreas 41 y 42 de Brodmann). La región del lóbulo temporal que rodea la corteza auditiva primaria se conoce como corteza de asociación auditiva o área de Wernike, y es ahí donde se interpreta la información auditiva y alcanza significado contextual (Crossman, 2007).

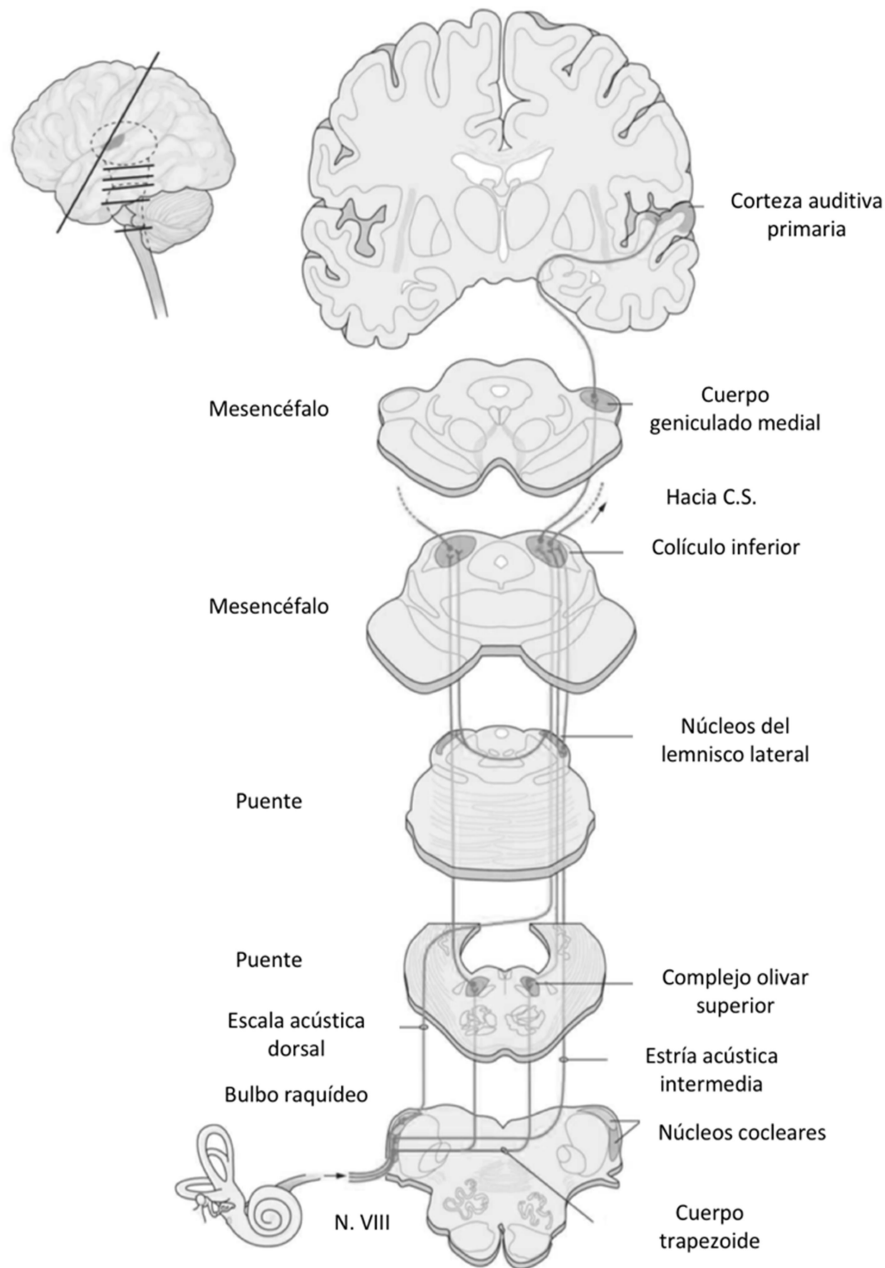


Fig.7 Vía auditiva en el humano, se extiende desde el ganglio espiral o coclear hasta la corteza auditiva primaria, formando circuitos paralelos que hacen relevos en las distintas estructuras del bulbo raquídeo, puente y mesencéfalo. N. VIII: nervio vestibulococlear , C.S.: colículo superior. Modificada de Brodal 1981

## Electroencefalografía

La electroencefalografía es una técnica de exploración funcional del sistema nervioso central (SNC) en el cual se obtiene un registro gráfico de la actividad eléctrica de las células piramidales de la corteza cerebral mediante la colocación de electrodos de superficie que captan la diferencia de potencial entre ellos (Martinez y Trout, 2006).

Dado que la excitación de neuronas postsinápticas en las columnas corticales generan un voltaje extracelular negativo (potenciales pequeños) cerca de las dendritas más que en cualquier otra parte a lo largo de la neurona, dicho en otras palabras se generará un dipolo. Los electrodos detectan la suma de cargas negativas y positivas en su vecindad, lo que significa que se puede registrar bipolarmente (tangencial, perpendicular a la superficie, o radial, paralelo a la superficie) o monopolarmente (electrodo de registro comparado contra otro de actividad neutra, por ejemplo la oreja). Las limitaciones de esta técnica se basan en el arreglo espacial de las neuronas, si todas las columnas están ordenados los dipolos, perfectamente diferenciados los polos positivos de los negativos, se podrá medir las variaciones del potencia, sin embargo, si los dipolos de encuentran intercalados, la diferencia de voltaje neta será cero, por lo que no será posible obtener información de la actividad eléctrica de las células piramidales. Finalmente, si las células no presentan un claro arreglo dipolar, tampoco se podrá obtener una medición (Cardinali, 2007, Jackson y Bolger, 2014)

Las variaciones de potencial tienen que atravesar las meninges, el cráneo y el cuero cabelludo para llegar a un electrodo de registro, a manera de un capacitor, debido que estas variaciones son muy pequeñas lo conveniente es colocar un gel conductor que disminuya la impedancia entre el cuero cabelludo y el electrodo, además el sistema de registro contiene un amplificador, su función es maximizar la relación señal ruido (SR) del voltaje medido e incrementar el tamaño de la señal por encima del tamaño del ruido que puede ser introducido por los aparatos del circuito (Jackson y Bolger, 2014).

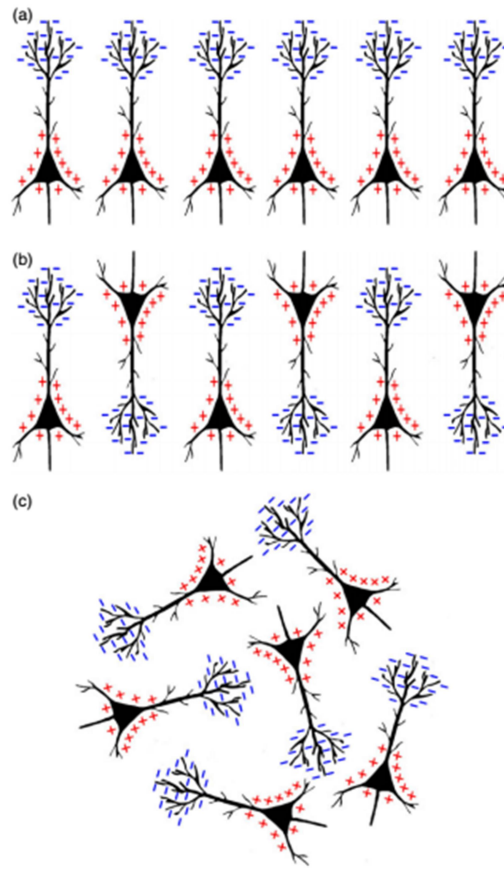


Fig. 8 a. Las señales negativas se sumaran para ser medidas en el cuero cabelludo. b. Las señales positivas y negativas se cancelan una con la otra en el cuero cabelludo. c: No existe un dipolo claro por lo que la señal no podrá ser medida en el cuero cabelludo. Jackson y Bolger, 2014.

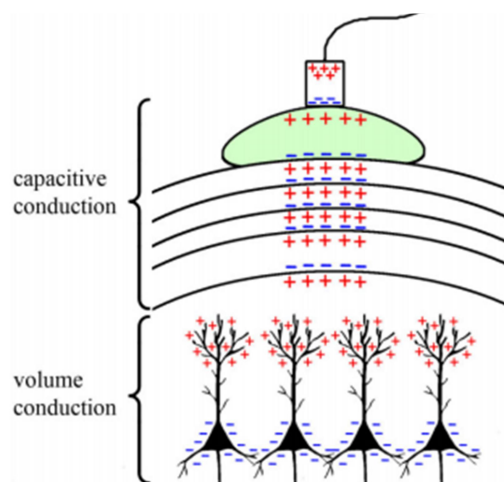


Fig.9 capacitor apilado con el gel conductor, muestra la señal natural propagándose a través de las capas del cerebro, dura, cráneo y gel conductor alcanza el electrodo. Dado que el gel es un conductor, la señal alcanza al electrodo con menor atenuación que si el gel no estuviera. Jackson y Bolger, 2014.

El uso de esta técnica consiste en emplear diferentes tipos de montaje (disposición de electrodos sobre el cuero cabelludo), sin embargo para nuestro protocolo experimental empleamos el sistema 10-20 desarrollado por [Cobb et al. 1957](#), que consiste en colocar primero cinco electrodos de registro sobre la línea media sagital. La distancia entre cada electrodo corresponde a un determinado porcentaje de la Distancia entre el Nasion y el Inion (DNI), siendo la ubicación para los electrodos Prefrontal (Fp) y Occipital (O) el 10 por ciento de DNI con respecto a Nasion e Inion respectivamente. Para los otros tres electrodos restantes (Frontal Fz, Central Cz y Parietal Pz) es el 20 por ciento de DNI.

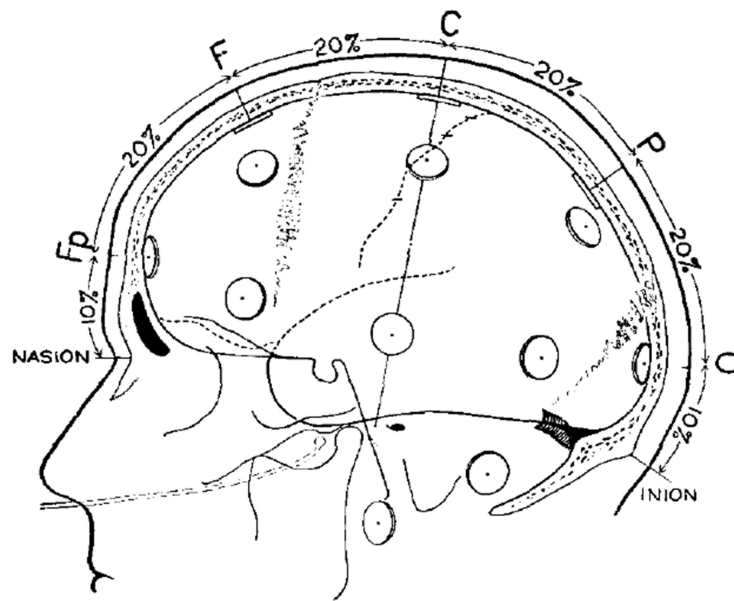


Fig. 10 Vista lateral del cráneo para mostrar los métodos de medida desde nasion e inion en la línea media. Cobb et al, 1957.

Posteriormente, para los electrodos colocados en el plano coronal medial, se mide la distancia entre zygoma y zygoma (DZZ), y se colocan primero los electrodos T3 y T4 a una distancia del 10 por ciento de DZZ y anterior al trago; mientras que los electrodos C3 y C4 se colocan a 20 por ciento de DZZ.

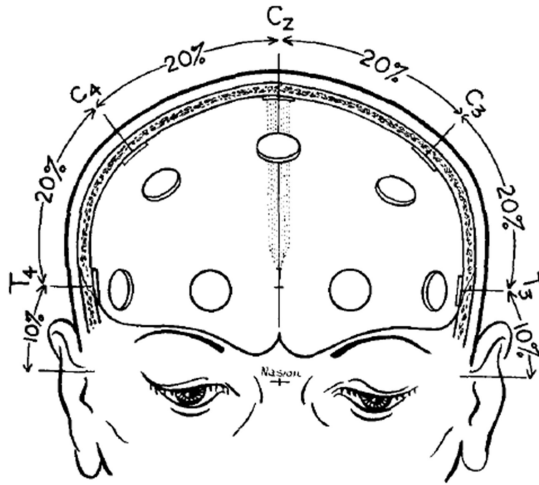


Fig. 11 Vista frontal del cráneo mostrando el método de medida para la línea central de electrodos. Cobb et al, 1957.

Finalmente, para los electrodos colocados a lo largo de los lóbulos temporal, frontal y occipital, se toma en cuenta la distancia entre el punto Fp al punto O, atravesando en su camino el punto T. El segundo punto (F1) está a 20 por ciento de distancia a los puntos Fp y T3, y el cuarto punto (T5) está a 20 por ciento de distancia de los puntos O y T3. Este arreglo es simétrico al otro hemisferio

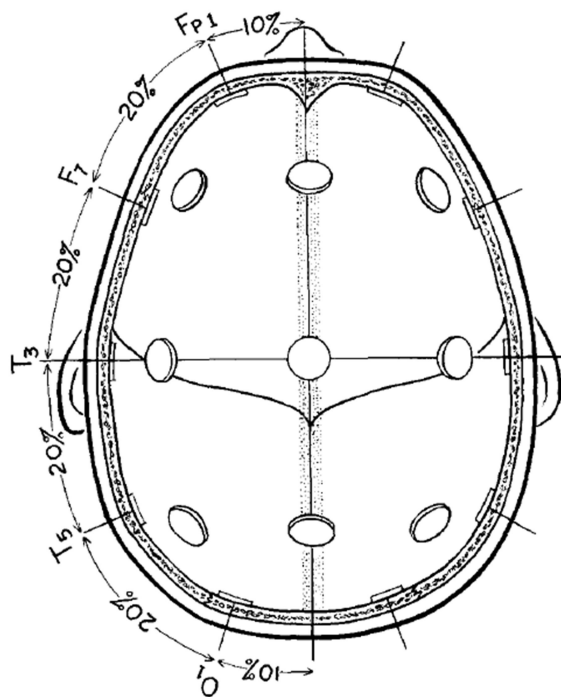


Fig. 12 Vista superior con sección cruzada del cuero cabelludo a través de la línea temporal de electrodos ilustrando el sistema 10/20 apilado en esta dirección.

## Concepto de coherencia EEG

La coherencia se entiende como la relación lineal entre dos señales usando la correlación entre sus espectros de potencia que entrega valores en el rango de 0 a 1 (Weiss, 2003, Challis, 1991). El espectro de potencia de una señal es una gráfica de frecuencias presentes en dicha señal (abscisa) contra la frecuencia que se repite la misma señal (ordenadas).

En el caso de señales complejas, como el EEG, es posible ajustarlas a una función matemática mediante una serie de Fourier, que consiste en reescribir la señal como una suma infinita de términos que contienen senos y cosenos (transformada de Fourier). Estas series de Fourier se encuentran en el espacio de los números complejos de forma

$$r=a+ib$$

Siendo a y b números reales e i la parte imaginaria. Por otra parte el complejo conjugado de r sería

$$r= a-ib$$

Por lo que sí a la transformada de Fourier se multiplica por su complejo conjugado se obtiene el espectro de potencia de la señal (Méndez-Balbuena, 2005).-

En términos formales el concepto general de la coherencia EEG puede ser definida como la densidad espectral cruzada de la señal-par dividida por la raíz cuadrada del producto del espectro de potencia de dos señales (x,y):

$$C_{xy}(f) = \frac{W_{xy}(f)}{\sqrt{W_{xx}(f)W_{yy}(f)}}$$

Donde  $C_{xy}(f)$  es la coherencia calculada a una frecuencia  $f$  para señales  $x$  y  $y$ , la densidad espectral cruzada de las señales  $x$  y  $y$  siendo descritas por  $W_{xy}(f)$  y el espectro de potencia de cada señales por  $W_{xx}(f)$  y  $W_{yy}(f)$  (Challis, 1991).

El complejo de espectro cruzado de la señal es definido por la siguiente expresión que corresponde a una Transformada de Fourier (Carter, 1987):

$$W_{xy}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xy}(\tau)e^{i2\pi f\tau} d\tau$$

Aunque la forma en que se calcula la coherencia es teóricamente simple, en la adaptación para procedimientos experimentales se presentan algunos inconvenientes por lo que se ha optado en dividir las señales enteras en partes (n partes de igual tamaño) para

obtener señales discretas ( $x_k, y_k$ ) que permitan ser usadas para la estimación de espectro-cruzado, obteniendo así las siguiente ecuación: (Borges, 2006)

$$\tilde{C}_{xy}(f) = \frac{\left| \sum_{k=1}^n \overline{\hat{x}_k(f)} \cdot \hat{y}_k(f) \right|^2}{\sum_{k=1}^n |\hat{x}_k(f)|^2 \cdot \sum_{k=1}^n |\hat{y}_k(f)|^2}$$

## Identificación de resonancia estocástica por medio de coherencia en EEG

Para poder describir como es el fenómeno de resonancia estocástica en el sistema nervioso central, Ward et al han trabajado dentro de esta área para poder caracterizar su comportamiento en la corteza cerebral mediante electroencefalografía. Dentro de los variados acercamientos, Ward et al en 2010 buscaron comprobar si el ruido podría mediar la sincronización entre y dentro de zonas del sistema nervioso central funcionalmente relevantes para la audición, para esto, presentaron dos estímulos sinusoidales de intensidad periumbral: para el oído izquierdo, y otro inferior para el oído derecho, ambos 5dB por encima del umbral de audición. Sus resultados mostraron que niveles intermedios de ruido aumentan la amplitud de la respuesta transitoria en zonas del sistema nervioso central asociadas al procesamiento de la información auditiva.

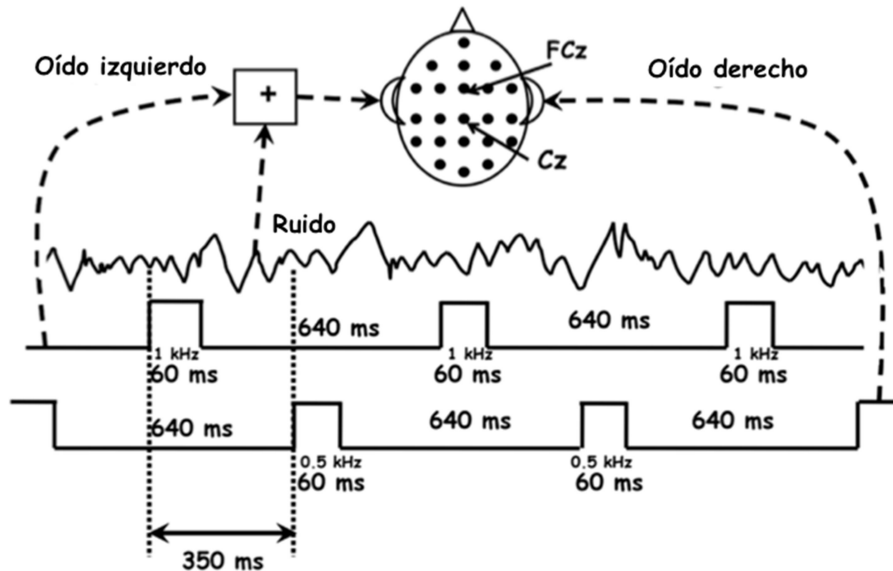


Fig. 13. Esquema representativo del protocolo de estimulación empleado por Ward y cols., (2010). Se presentaron dos estímulos de tonos puros diferentes en el oído derecho e izquierdo de 10 sujetos, adicionando 5 niveles de ruido de banda ancha auditivo al estímulo izquierdo, mientras se registraba la actividad eléctrica del sistema nervioso central usando la electroencefalografía de 64 canales. En el esquema se muestran pulsos cuadrados de 60 ms de duración y de 20 dB en los estímulos de tonos puros que fueron empleados para otros fines, no mencionados en este trabajo. Tomada de Ward y cols., 2010

# Planteamiento del problema

Para poder caracterizar la resonancia estocástica en el sistema nervioso central se han realizado diferentes acercamientos, como es el caso de la tesis de licenciatura de Adrián Gutiérrez. En dicha tesis se encontró que un nivel óptimo de ruido auditivo bilateral produce un aumento en la coherencia de las oscilaciones de la corteza cerebral entre los lóbulos temporales izquierdo y derecho del humano. Para esto se realizó estimulación ruidosa auditiva a un canal del sistema auditivo mientras se mantiene fija la intensidad de un segundo estímulo auditivo ruidoso no correlacionado en el otro canal (estimulación binaural), mientras se registraba la actividad eléctrica de las zonas temporales de los sujetos mediante electroencefalografía. Sin embargo, estos resultados dejaron abierta la pregunta de si el incremento en la coherencia cerebral se debía a la aplicación bilateral de los estímulos auditivos ruidosos, o si podría también producirse al aplicar unilateralmente el ruido auditivo. El presente protocolo de tesis tiene como objetivo general examinar esta pregunta. En el caso de encontráramos que la aplicación unilateral de ruido auditivo también produce un incremento en la coherencia cortical, en particular la coherencia inter-hemisférica, entonces estaríamos sugiriendo que la resonancia estocástica interna en la corteza auditiva se asocia a un proceso cognoscitivo y no es el resultado de la sincronía de estímulos auditivos bilaterales ruidosos.

# Hipótesis científica

La presencia de un nivel de ruido óptimo auditivo unilateral produce un aumento en la coherencia inter-hemisférica.

# Objetivos

## Objetivo general

Comprobar la existencia del fenómeno de resonancia estocástica interna inter-hemisférica en la estimulación auditiva unilateral del humano.

## Objetivos específicos

Modular la intensidad de la aplicación de un estímulo ruidoso unilateral, de forma independiente a cada canal del sistema auditivo, mientras se registra la actividad eléctrica en ambos hemisferios cerebrales.

Calcular la coherencia inter-hemisférica con respecto a las diferentes intensidades de ruido unilateral presentadas a los sujetos durante la prueba.

Comparar los mapas globales de coherencia inter-hemisférica que se producen por estímulos bilaterales, con los obtenidos por estímulos unilaterales.

# Material y métodos

Para comprobar la hipótesis planteada se realizó un trabajo experimental en el que se utilizó un generador de señal ruidosa auditiva (sin la adición de una señal periódica) que se presentó bilateral y unilateral a través de un par de audífonos a 13 sujetos mientras se registraba la actividad eléctrica cortical utilizando el EEG:

## Sujetos

13 sujetos voluntarios diestros (11 hombres y 2 mujeres) formaron parte en este estudio, los cuales dieron su consentimiento informado para participar en este trabajo (Anexo 1 y 2). Todos los procedimientos se realizaron conforme a lo señalado en la declaración de Helsinki de 1964, establecida por la Asociación Médica Mundial (Anexo 3), de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y han sido aprobados por el comité de bioética de la Facultad de Medicina de esta institución. Para la elección de los sujetos se realizó un muestreo no probabilístico (determinístico conveniente).

## Criterios de inclusión/exclusión/eliminación

Para la selección de los sujetos participantes en el estudio se han empleado los siguientes criterios:

### *Inclusión:*

- Sujeto de sexo indistinto
- Sujeto en un rango de edad comprendido entre 18-50 años
- Sujetos que aceptaron participar en el estudio voluntariamente
- Sujetos sin diagnóstico de patología neurológica
- Sujeto sin consumo de estupefacientes y/o medicamentos de acción neurológica en las últimas 24 hr

### *Exclusión*

- Sujetos menores de 18 años
- Sujetos que no aceptaron firmar el consentimiento informado
- Sujetos con diagnóstico de patología neurológica
- Sujetos con consumo de estupefacientes y/o medicamentos de acción neurológica en las últimas 24 horas.

## *Eliminación*

Sujetos que solicitaron defender el protocolo de estimulación

Sujetos que reportaron alguna molestia, incomodidad o somnolencia durante el estudio

Sujetos que se movieron durante el registro electroencefalográfico

Sujetos cuya impedancia de los electrodos fuera mayor a 5 kOhm

## Paradigma experimental

Durante la sesión experimental, los sujetos se sentarán cómodamente en una habitación aislada eléctricamente y escasamente iluminada, donde se les pidió que cerraran los ojos y se colocaran un audífono en el oído derecho y otro en el izquierdo, así como evitar moverse durante el protocolo. En caso de presentar incomodidad, molestia o sentir somnolencia lo informaran.

## Protocolo de estimulación

Una señal aleatoria (señal de tipo ruido blanco) y bifurcada fue producida por el generador de señal (Wavetek 132) se presentó a diferentes intensidades de volumen (N0: 38, N1: 56, N2: 57, N3: 61, N4: 66 y N5: 69 dB), de forma binaural y posteriormente unilateral. La duración de los estímulos fue de ~ 60 segundos

## Registro electrofisiológico

Para registrar la actividad eléctrica de los lóbulos temporales durante el protocolo de estimulación se empleó la técnica de electroencefalografía, utilizando el sistema 10-20 de 64 electrodos, con referencia en EzA (Lóbulos auriculares) y tierra en Cz. Se utilizó un amplificador Synamps 2 (NeuroScan) y software Scan 4.3.1 (Compumedics, E.U.A.). Los registros se obtuvieron con un filtro pasabandas abierto en el rango de DC a 2000 Hz, a una frecuencia de muestreo de 100 Hz y adquisición continua. La impedancia se mantuvo por debajo de los 5 kOhm durante el protocolo.

## Procesamiento de datos

De los registros electroencefalográficos se tomaron en cuenta los pares de electrodos T7-T8, C5-C6, CP5-Cp6, FT7-FT8 y TP7-TP8, en los cuales se calculó el espectro de potencia para cada una de las señales (utilizando la transformada de Fourier) en un rango de 0 a 100 Hz, posteriormente se determinó la coherencia entre ambas señales mediante el programa Brain Vision Analyzer 2.1, para esto se calculó el área bajo la curva (ACoh) en dichas frecuencias, para luego ser contrastados contra las diferentes intensidades de ruido auditivo presentado, una vez realizado esto, se obtuvo un vector de estas áreas mediante un script de Matlab para poder realizar una clasificación de este efecto. Se consideró

intensidad óptima (ON) al nivel de ruido para el cual el valor de ACoh aumento con respecto a la condición donde la intensidad de ruido externo fue nula (ZN). El nivel de ruido para el cual el valor de ACoh disminuyó con respecto a la condición de ON fue considerado como ruido de intensidad alta (HN)

## Análisis estadístico

Para probar alguna diferencia estadísticamente significativa en la coherencia de las señales electroencefalográficas, consideramos el área de la coherencia en tres condiciones de estimulación ruidosa: monoaural (izquierdo y derecho) y binaural; y para tres niveles de ruido, ZN: ruido cero, ON: ruido intermedio y HN: ruido alto. Debido a que nuestros datos no se distribuyeron normalmente (Prueba de Shapiro-Wilk,  $P < 0.05$ ) y no mostraron homogeneidad en sus varianzas (Prueba de Levene,  $P < 0.05$ ), empleamos una prueba no paramétrica ANOVA de Friedman, bajo la hipótesis nula que la variable dependiente área de la coherencia fue la misma entre los factores. Donde las diferencias fueron significativas aplicamos la prueba post hoc de los rangos con signo de Wilcoxon bajo la hipótesis nula que las diferencias entre las condiciones ZN vs. ON, ON vs. HN y ZN vs. HN, son cero.

# Resultados

## Sujetos

13 sujetos participaron en el estudio, de los cuales 1 fue excluido y 2 eliminados, según los criterios de exclusión y eliminación. La información adquirida de 10 sujetos (9 hombres y 2 mujeres, edad promedio de  $25.66 \pm 7.37$  años) fue tomada en cuenta para el procesamiento de los datos y su posterior análisis estadístico.

## Efecto de la intensidad de ruido sobre la coherencia

El valor del ACoh fue contrastado entre las 6 intensidades de ruido presentadas de forma bilateral y unilateral de cada sujeto (figura 14)

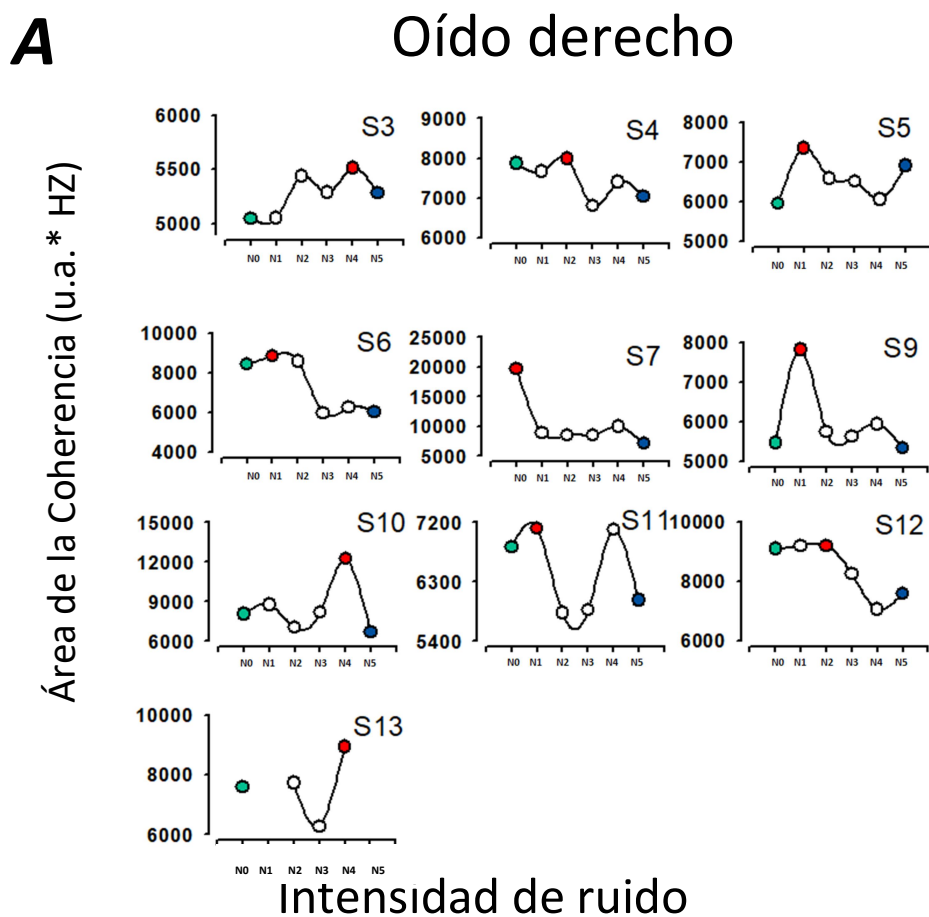
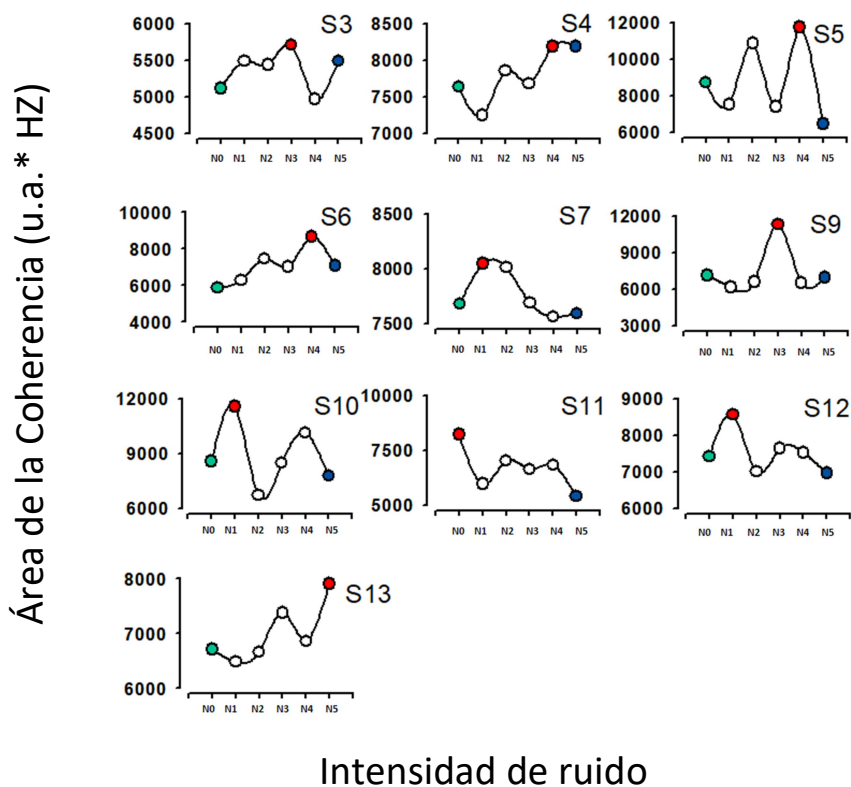


Fig 14. Efecto de la intensidad del ruido sobre la coherencia. Se observa los valores del área bajo la curva de coherencia para cada intensidad de ruido (N0: 38, N1: 56, N2: 57, N3: 61, N4: 66 y N5: 69 dB ) aplicados en el oído derecho de los 10 sujetos participantes. Cada gráfica representa un sujeto mientras que cada punto una intensidad de ruido diferente. A. Es el estimulación unilateral ruidosa en el oído derecho, mientras que en B es la estimulación unilateral ruidosa en el oído izquierdo, finalmente C, es la estimulación de la misma señal para ambos oídos.

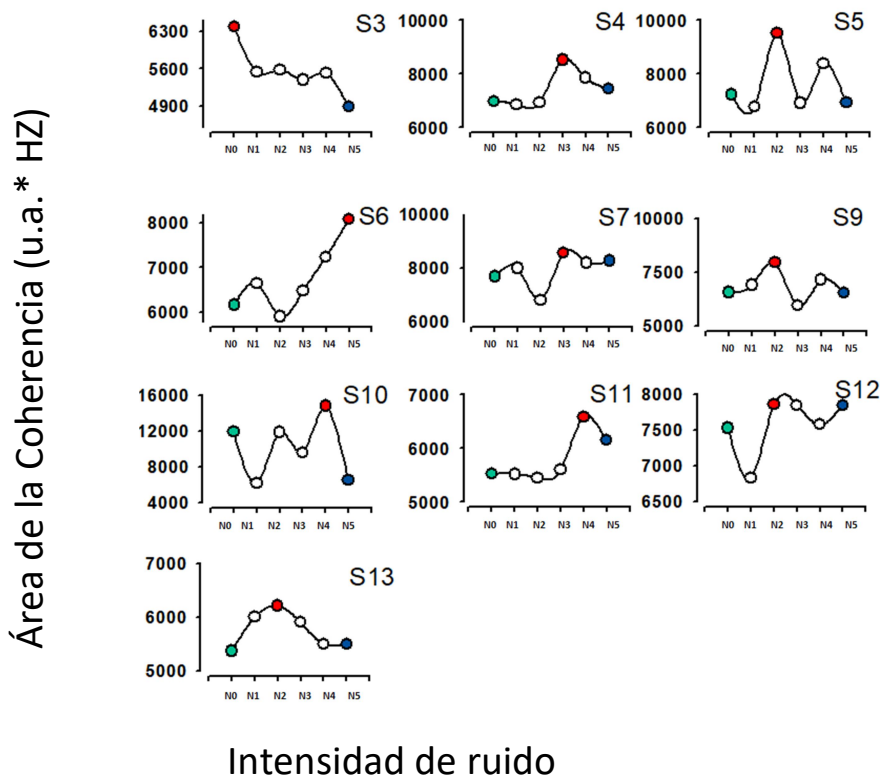
## Oído Izquierdo

**B**

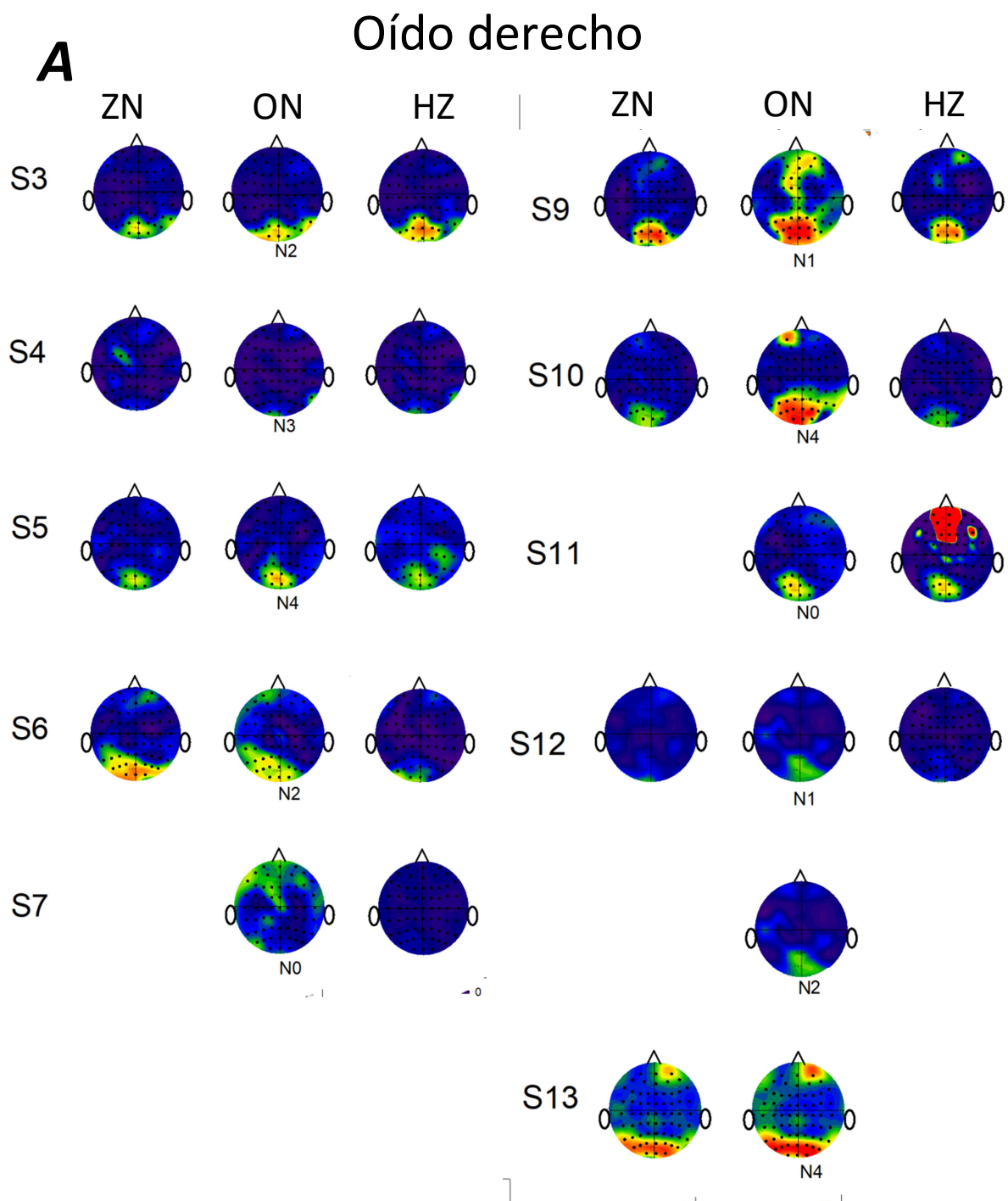


**C**

## Bilateral



Posteriormente se observó la coherencia global de los electrodos realizando un arreglo de los datos mediante un script de Matlab desarrollado por el Dr Méndez-Balbuena que nos permitió discriminar el grado de coherencia dada la intensidad de ruido, considerando el ruido optimo (ON) como la intensidad donde el valor de ACoh fue máxima, mientras que el ruido alto (HN) se consideró aquella intensidad de ruido superior a ON que disminuye la coherencia de la señal. El ruido nulo (ZN) es la ausencia de estímulo considerado como ruido nulo. Con estos datos se obtuvieron las siguientes gráficas, realizadas en SigmaPlot, donde se muestra el efecto del ruido a nivel global, figura 15.



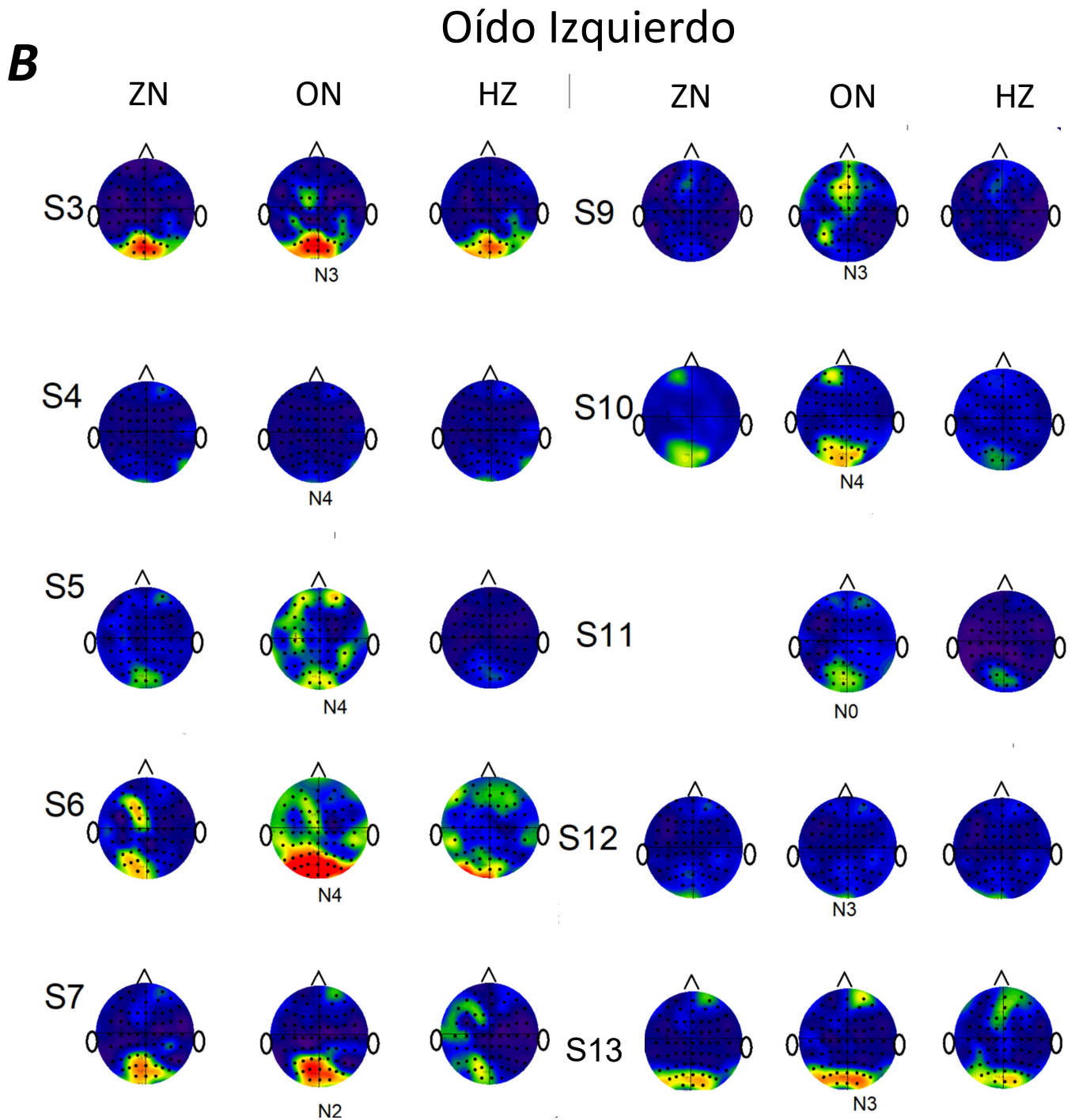
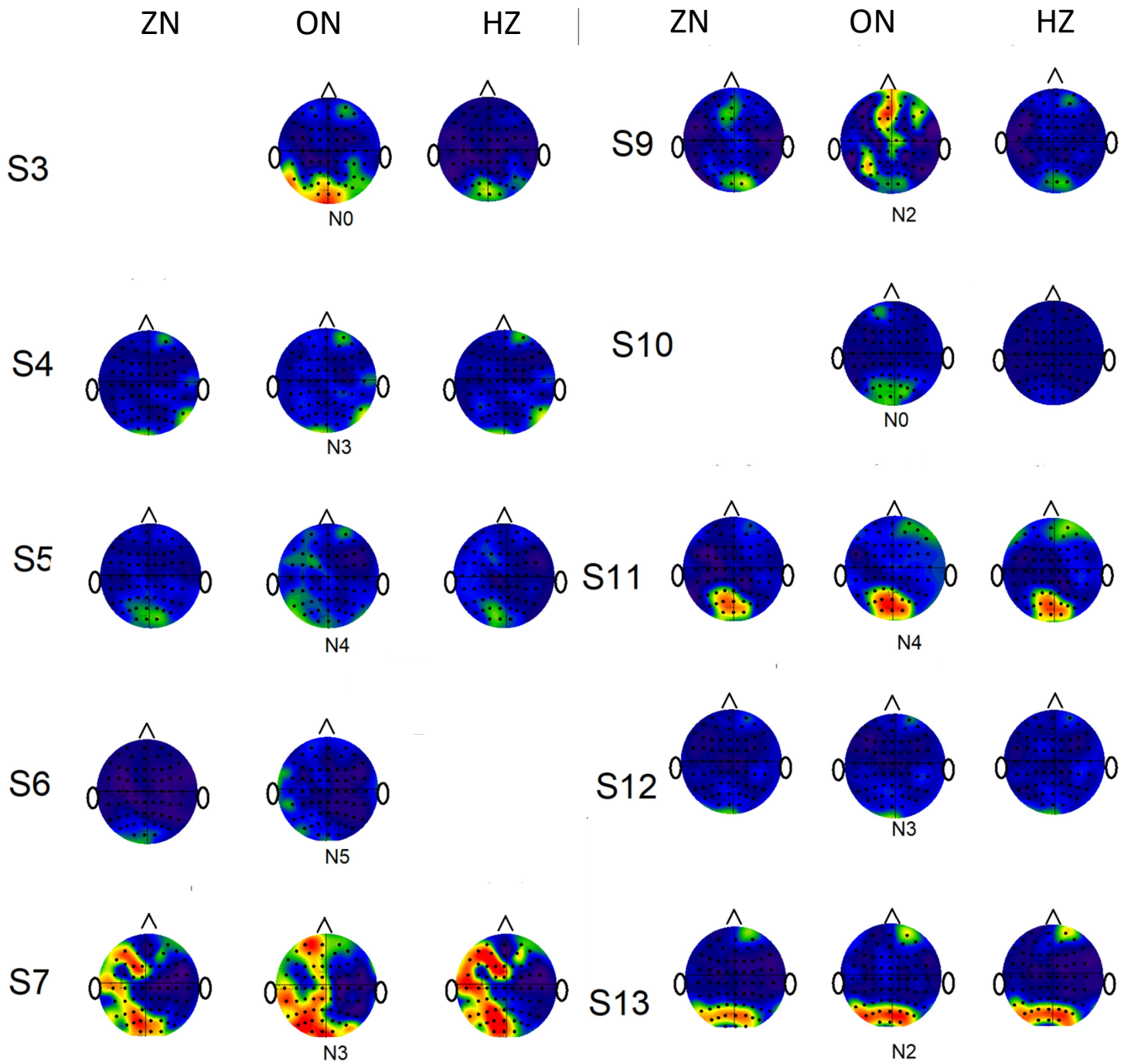


Fig 15. Clasificación del efecto del ruido sobre la coherencia entre electrodos representado en escala de color, los colores cálidos significan un aumento de coherencia, los colores fríos una disminución. El ruido óptimo (ON) es aquel que aumenta el área de la coherencia entre los electrodos, el ruido nulo (ZN) es la ausencia de estimulación ruidosa, nivel cero, mientras que el ruido alto (HN) es la intensidad máxima de los 5 niveles de ruido. A. representación de la coherencia entre electrodos durante la estimulación unilateral derecha, podemos apreciar que en los sujetos 7 y 11 la ausencia de ruido representa el nivel óptimo de ruido, en B. (representación de la coherencia entre electrodos durante la estimulación unilateral izquierda) se observa el mismo fenómeno en el sujeto 11, en C. (Representación de la coherencia entre electrodos durante la estimulación bilateral) también se presenta en sujetos 3 y 10.

C

Bilateral



Estimulación	ANOVA de Friedman				Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon ( <i>p</i> )		
	n	Chi2	gl	<i>p</i>	ZN vs. ON	ON vs. HN	ZN vs. HN
Binaural	7.00	11.14	2.00	0.004	0.01	0.004	0.19
Auditiva izquierda	9.00	13.54	2.00	0.001	0.004	0.004	0.043
Auditiva derecha	7.00	8.85	2.00	0.012	0.046	0.004	0.08

Fig. 16 Resultados de la prueba ANOVA de Friedman, podemos observar que no existe diferencia significativa cuando se estimula de forma binaural o unilateral. Por otra parte, la prueba de Wilcoxon, se observa que no existe diferencia significativa entre las estimulaciones LN - HN y ON-HN

Con el objetivo de examinar diferencias estadísticamente significativas del área de la coherencia entre los tres niveles de ruido auditivo binaural en una muestra de 7 sujetos, realizamos la prueba no paramétrica de Friedman. Los resultados mostraron diferencias significativas entre las tres condiciones de estimulación ruidosa binaural ( $\chi^2(2)=11.14$ ,  $P=0.004$ ). La comparación múltiple usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon mostró diferencias significativas entre ZN vs. ON ( $P=0.01$ ) y ON vs. HN ( $P=0.004$ ), no así para ZN vs. HN ( $P=0.19$ ).

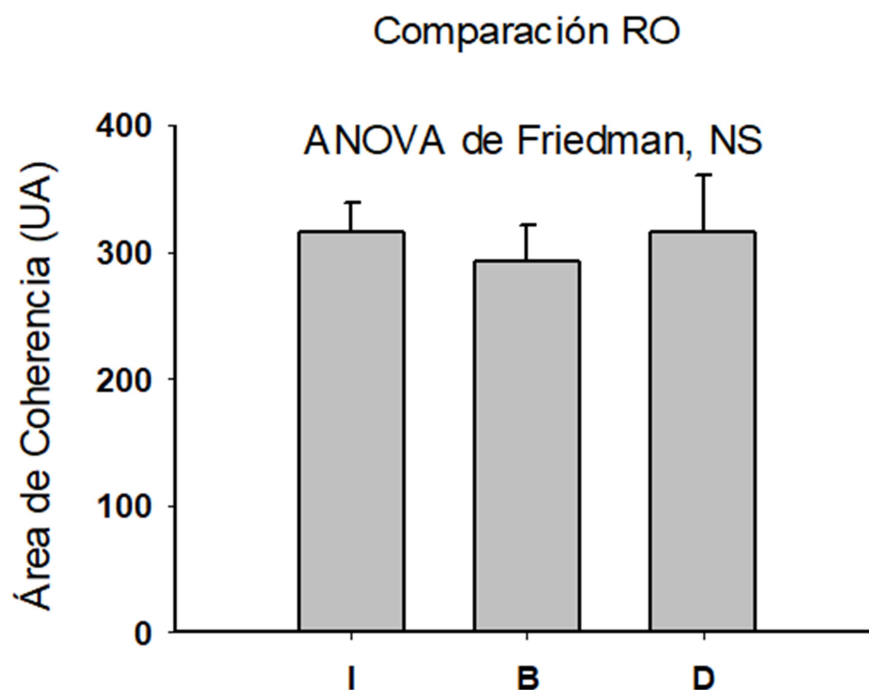


Fig 17, Se muestra que no existe diferencia significativa (NS) entre ON cuando se estimula de forma bilateral o unilateral. Incluso cuando se presenta de forma bilateral parece haber una disminución en las Acoh con respecto a la estimulación unilateral.

Por otra parte, en una muestra de 9 sujetos en los cuales adicionamos ruido monoaural izquierdo, encontramos diferencias significativas entre las tres condiciones de ruido ( $\chi^2(2)=13.54$ ,  $P=0.001$ ). La comparación múltiple mostró diferencias significativas entre ZN vs. ON ( $P= 0.004$ ), ON vs. HN ( $P=0.004$ ) y ZN vs. HN ( $P=0.043$ ).

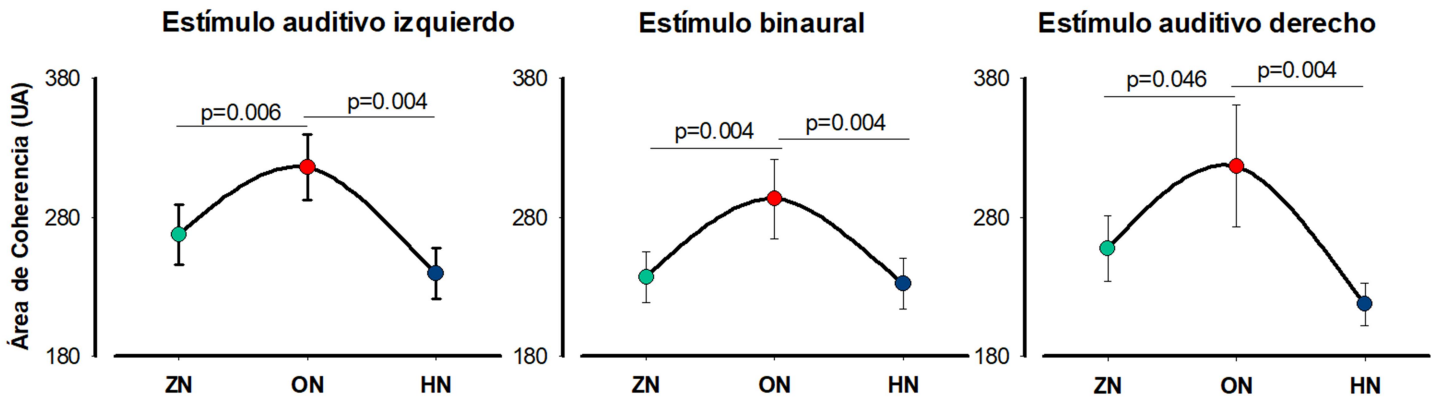


Fig 18. Se muestra la presencia de resonancia estocástica cuando se estimula de forma bilateral o unilateral.

Al comparar los efectos de los tres niveles de ruido auditivo aplicado monoauralmente al lado derecho de 7 sujetos, encontramos diferencias significativas ( $\chi^2(2)=8.85$ ,  $P=0.012$ ). Por lo anterior, realizamos la comparación múltiple entre los diferentes niveles de ruido. Encontramos diferencias estadísticas significativas en ZN vs. ON ( $P= 0.046$ ) y ON vs. HN ( $P=0.004$ ), no así para ZN vs. HN ( $P=0.08$ ).

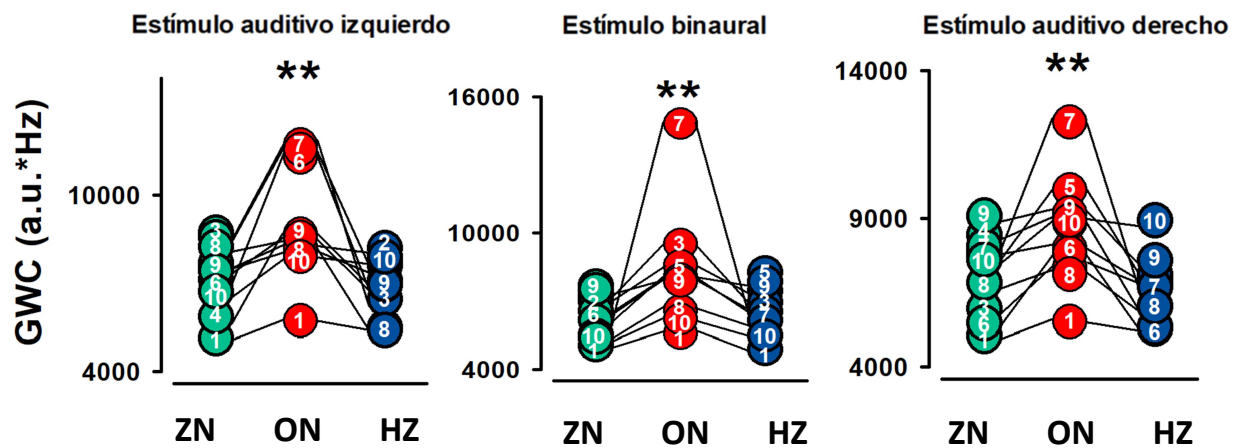


Fig 19. Se muestra los valores del ACoH con respecto a las condiciones ruido cero (ZN), ruido optimo (ON) y ruido alto (HN), para cada uno de los tipos de estimulación. Se puede apreciar un incremento de ACoH a niveles intermedios de ruido.

## Gran promedio de los mapas de ACoh

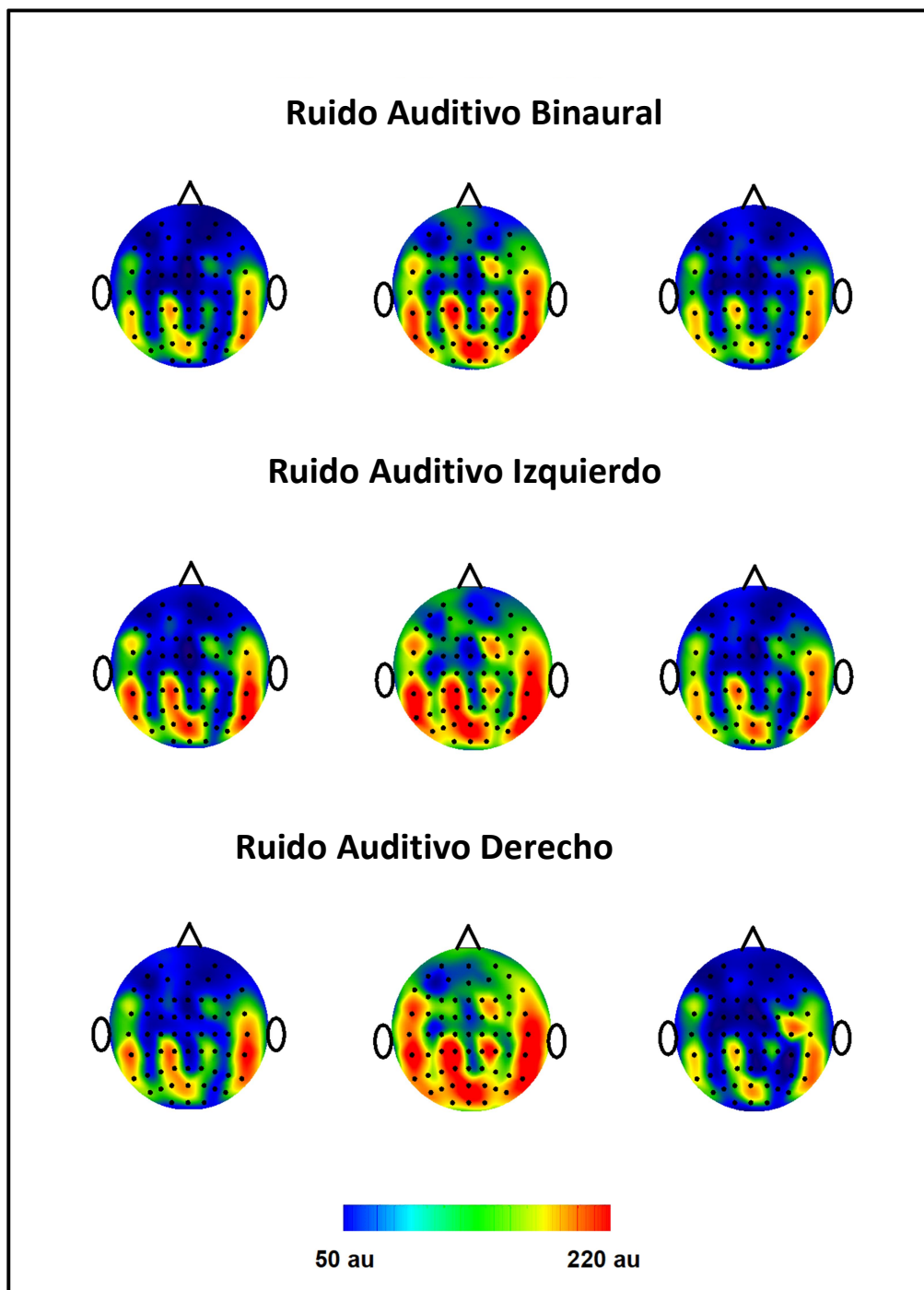


Fig 20. Muestra la ponderación de la la coherencia global de todos los sujetos

Posteriormente se realizó una ponderación de la coherencia global de los electrodos de todos los sujetos que nos permitió observar que este aumento en la coherencia no solo se presenta en las áreas primarias, sino mayoritariamente en el lóbulo temporal y algunas porciones del lóbulo parietal (figura 20).

# Discusión

Aunque grandes avances se han realizado para entender el papel funcional de varias áreas de la corteza cerebral, poco se conoce acerca de cómo el cerebro puede organizar su conectividad funcional para poder llevar a cabo la percepción de señales auditivas, por lo que se ha planteado que la sincronización entre poblaciones neuronales permite su integración funcional. Los resultados aquí presentados muestran cómo el ruido auditivo unilateral puede incrementar la coherencia o grado de sincronía inter-hemisférica. Por lo que entonces estaríamos sugiriendo que el ruido neuronal, inducido por una fuente externa de ruido auditivo unilateral, puede mejorar la capacidad perceptiva de estímulos auditivos.

El refinamiento de las conexiones estructurales durante el desarrollo del cerebro conduce a una arquitectura neuronal cada vez más sofisticada, en que la segregación local y la integración global, son conciliadas para conferir la mayor capacidad posible de procesamiento de información (Tononi et al, 1994). A primera vista, es difícil de imaginar cómo surge la actividad neuronal ruidosa en un arreglo tan complicado. Sin embargo, esta misma improbabilidad e irregularidad puede ser producto de un sistema no lineal dinámico que está explorando su repertorio funcional alrededor de su marco anatómico (Ghosh, et al, 2008).

Por otra parte, Ward et al en 2006 han tratado de visualizar el papel funcional del ruido sobre el procesamiento de la información a nivel de la corteza cerebral desde diferentes acercamientos en vías visual, táctil y auditiva. Estos autores proponen que una sincronización de largo plazo sirve para integrar estas poblaciones neuronales, representado la variedad de componentes de un percepto consciente. Así mismo, el ruido puede aumentar o destruir la sincronización de las redes neuronales, por lo que la sincronización relacionada a resonancia estocástica ocurre cuando algún nivel de ruido permite una máxima sincronización de la actividad neuronal entre elementos de la red, de acuerdo a alguna medición apropiada (Fries 2005).

Anteriormente se había descrito que el fenómeno de RE se presenta en el sistema nervioso central cuando se estimula de forma multimodal (Manjarrez 2007), y específicamente en la vía auditiva del humano, con estimulación bilateral (Gutiérrez 2015), sin embargo este trabajo muestra que la estimulación para generar el fenómeno puede ser unilateral así como unimodal.

Observando la figura 15, se puede apreciar la existencia de una intensidad intermedia de ruido donde la coherencia inter-hemisférica aumenta (ruido optimo), sin embargo esta intensidad óptima variaría de persona a persona, esto puede deberse a la cantidad de ruido interno que se genera cuando se estimula la vía auditiva, así como la

actividad que esté desarrollando el sujeto durante la tarea, como sugiere experimentalmente Mišić et al. en 2010 que el ruido neuronal es un fenómeno que depende de la tarea realizada y se limita a una región específica.

Lo que llama también la atención de este estudio presentado, es el aumento del ACoh, incluso en ausencia de estimulación ruidosa auditiva (figura 16), y en algunos casos donde el nivel óptimo de ruido es la intensidad máxima. En ambos casos puede deberse a la cantidad de ruido interno que genera el sujeto de estudio; esto se puede justificar por una parte, por la estimulación que sufre el sistema nervioso de tipo azaroso que proviene del medio ambiente, por otra, debido a la liberación espontánea de neurotransmisor proveniente de la neurona pre sináptica (Fatt y Katz, 1951). Lo interesante de esto, es que parece ser que el ruido presenta un comportamiento funcional en la integración de las señales provenientes del medio, como se observa desde los experimentos de Katz y Fatt de 1950. Dicha función podría servir para tener un estado de actividad eléctrica sub umbral basal, que facilitaría la detección del estímulo aun cuando este sea sub umbral (Zeng et al, 2000); de esta forma, se optimizaría la respuesta que tiene el sistema nervioso.

Anteriormente se había descrito el fenómeno de RE en el sistema nervioso central cuando se estimulaba de forma multimodal (Manjarrez 2007), y específicamente, en la vía auditiva del humano, con estimulación bilateral (Gutiérrez 2015); sin embargo, este trabajo se presenta que la estimulación para generar el fenómeno puede ser unilateral así como unimodal (figura 18).

Por otra parte, la figura 17 nos muestra que aunque en las tres condiciones de estimulación se presenta el fenómeno de resonancia estocástica sin diferencia significativa, se puede observar una tendencia a aumentar el ACoh cuando se estimula de forma unilateral con respecto al estímulo bilateral. Lo mismo podemos observar en la figura 18. Lo interesante de este comportamiento es que parece haber una inhibición de la integración de las regiones neuronales cuando se estimula de forma bilateral. Según Muresan y Savin en 2007, la razón por lo que sucede esta sincronización, puede ocurrir cuando dos o más neuronas tienen a la misma neurona postsináptica y disparan sincrónicamente. Entonces las espigas llegarán al mismo tiempo a la neurona postsináptica, provocando una respuesta. Análogamente, si las neuronas disparan asincrónicamente, sus espigas llegarán a la neurona postsináptica en diferentes tiempos, por lo que, entonces, puede provocar una respuesta débil o no provocarla. Por lo tanto, podemos presumir que la conectividad de estas regiones neuronales es una vía en común que puede ser activada de forma unilateral o bilateral. Entonces la disminución del ACoh puede ser dada por una asincronización en las áreas integrativas.

# Conclusiones y perspectivas

En esta tesis se ha mostrado la presencia del fenómeno de Resonancia Estocástica Interna en la vía auditiva del humano cuando se estimula de forma unilateral y unimodal permitiendo profundizar en el entendimiento de este fenómeno.

Por otra parte, este trabajo permite constatar la importancia del ruido en sistemas no lineales, específicamente en el sistema nervioso central, ya que una intensidad óptima de ruido aumenta el grado de sincronía entre las poblaciones neuronales, permitiendo un mejor procesamiento de la información, que a su vez podría asociarse a una actividad cognitiva en las cortezas auditivas primarias.

Finalmente, los fenómenos de RE y REI podrían explicar algunos fenómenos que se estudian en el área de las neurociencias referentes a la cognición, como lo es el procesamiento de la información.

# Anexos

## Anexo 1. Cuestionario

Nombre:

Sexo:

Edad:

Fecha:

### ***Preguntas previas***

1. ¿Ha consumido bebidas alcohólicas en las últimas 24 horas? (de ser sí, anote hace cuántas horas)
2. ¿Ha consumido café o té en las últimas 24 horas? (de ser sí, anote hace cuántas horas)
3. ¿Padece de alguna enfermedad crónica (diabetes, hipertensión, epilepsia, etc.)?
4. ¿Padece de alguna enfermedad aguda en este momento (gripa, contusiones, infecciones, etc.)?
5. ¿Consume algún fármaco en este momento? ¿Cuál y cuál es la dosis?
6. ¿Padece de migrañas? ¿Qué tan seguido?
7. ¿Había usted colaborado como participante en alguna investigación similar anteriormente?

### ***Preguntas posteriores***

8. ¿Se sintió incómodo en algún momento antes, durante o después del protocolo?
9. ¿Sintió alguna molestia en algún momento antes, durante o después del protocolo?
10. Comentarios:

## Anexo 2. Formatos de consentimiento informado

Puebla de Zaragoza a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Por medio de este documento, yo \_\_\_\_\_ consiento y acepto participar en el proyecto de investigación titulado: “La estimulación auditiva ruidosa unilateral produce resonancia estocástica interna inter-hemisférica en el humano”.

Se me ha informado que el objetivo de este estudio es evaluar, por medio de un EEG, la propagación de ondas en el humano. Se me ha explicado que mi participación consiste en realizarme una prueba psicofísica mientras se obtienen los registros EEG.

Declaro que se me ha informado claramente que el estudio de EEG y las pruebas cognitivas en las que participaré son inocuas y no presentan riesgos para la salud. Además, declaro que acudo a este estudio por voluntad propia sin que medie ningún incentivo material o monetario.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo en el desarrollo del protocolo, así como responder a cualquier pregunta y aclararme cualquier duda que plantee a cerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, así como de cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

El investigador principal me ha dado seguridades que los datos relacionados con mi persona serán manejados en forma confidencial y que en ningún momento se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer con respecto a mi participación en el mismo.

Finalmente, entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello implique u ocasione algún tipo de molestia.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

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

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

## Anexo 3. Declaración de Helsinki

DECLARACION DE HELSINKI DE

LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM,  
Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio  
2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

### A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe

ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas,

diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida

de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

## B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico protegerla vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales

vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participaren estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes dela comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del

experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga

como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos

como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de

una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por

ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

# Bibliografía

Benzi, R., Sutera, A., Vulpiani, A., (1981) The mechanism of stochastic resonance, J. Phys.

A: Math. Gen. 14 (1981) L453-L457

Bezrukov SM, Vodyanoy I (1995). Signal transduction across alamethicin ion channels in the presence of noise. Biophys J, 73: 2456-64

Borges, A. (2009) Spectral and Coherence Estimates on Electroencephalogram recording during arithmetical tasks, Universidad de Lisboa

Boron, W. F.; Boulpaep, E. L., (2012) Medical Physiology : a cellular and molecular approach 2a ed., Unite States, Elsevier, pp 309

Boron, W. F.; Boulpaep, E. L., (2017) Medical Physiology : a cellular and molecular approach 2a ed., Unite States, Elsevier

Cardinali, D., (2007) Neurociencia aplicada: sus fundamentos, Medica Panamericana, 1 ed.,pp. 410

Carrion, A., (2004) Diseño acústico de espacios arquitectónicos, Iniciativa Digital Politécnica., Universitat Politècnica de Catalunya. pp. 29

Carter, G. C. Coherence and time delay estimation. In PROCEEDINGS OF THE IEEE, VOL. 75, NO. 2 (1987).

Challis, R. E. Kitney, R. I. Biomedical signal processing (in four parts) part 3 the power spectrum and coherence function. Med. & Biol, Eng. & Comput. 29 (1991), 225{241.

Cobb, W. et al. (1957) report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography.

Collins, J.J., Chow, C.C., Imhoff, T.T. (1995). Aperiodic stochastic resonance in excitable systems. *Phys. Rev. E*. 52: 3321-3324.

Crossman, A., R., (2007), *Neuroanatomía, texto y atlas en color*, Elsevier, 3ª ed., pp.109

Douglass JK, Wilkens L, Pantazelou E, Moss F (1993). Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature*, 365: 337-340.

FATT, P. & KATZ, B. (1950a). Some observations on biological noise. *Nature*, Lond., 166, 597-598.

Fatt, P. & Katz, B: (1951) Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings, *J.Physiol.* 117, 109-128.

Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Science*, 9, 474–479. Gammaitoni, L., Hanggi, P.,

Jung, P., y Marchesoni, F. (1995) Stochastic resonance. *Rev. Mod. Phys.* 70, 233-288.

Gammaitoni, L., Hanggi, P., Jung, P., y Marchesoni, F. (1998) Stochastic resonance. *Rev. Mod. Phys.* 70, 233-288.

Ghosh A, Rho Y, McIntosh A, Kötter R, Jirsa V. Noise during rest enables the exploration of the brain's dynamic repertoire. *PLoS Comput Biol* 4: e1000196, 2008.

Gutiérrez, A. (2015) *Resonancia estocástica interna en la vía auditiva del humano*, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Gutiérrez, C., (2009), Física general, 1ª ed., México, Mc Graw Hill, pp 294

Jackson, A., et al (2014) The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review from the rest of us, *Psychophysiology*, 51, 1061-1071, Doi: 10.1111/psyp.12283

Kitajo et al (2003), Behavioral stochastic resonance within the human brain. *Physical Review Letters*, 90(21): Art. No. 218103

Latarjet., M., Ruiz., A., (2010), Anatomía Humana, 4a ed. 9a reimp., Buenos Aires, Medica Panamenricana, V. 1 , pp 437

Manjarrez, E. et al (2002), Internal stochastic resonance in the coherence between spinal and cortical neuronal ensembles in the cat, *Neuroscience Letters*, 93-96

Manjarrez, E. et al (2007), Effects of auditory noise on the psychophysical detection of visual signal: Cross-modal stochastic resonance, *Neuroscience Letters*, 231-236

Martínez, M., Trout, G., (2006) *Conceptos Básicos de Electroencefalografía*, DUAZARY,

Mišić, B., et al (2010) Brain Noise is task depend and region specific, *J Neurophysiology* 104: 2667-2676

Mendez-balbuena (2005), Resonancia estocástica sensorial y multisensorial en los potenciales provocados por estímulos táctiles, visuales y auditivos en el gato y el humano, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Muresan R, Savin C (2007) Resonance or integration? Self-sustained dynamics and excitability of neural microcircuits. *J Neurophysiol* 97(3):1911

Simonotto E, Riani M, Seife C, Roberts M, Twitty J, Moss F (1997). Visual perception of stochastic resonance. *Phys Rev Letters*; 78(6): 1186-89.

Tononi G, Sporns O, Edelman G. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 5033–5037, 1994

Ward et al (2006) Neural Synchrony in stochastic resonance, attention, and consciousness, American Psychology Association, [doi.org/10.1037/cjep2006029](https://doi.org/10.1037/cjep2006029)

WARD LM, Greenwood PE (2007) 1/f noise, *scholarpedia* 2 (12): 1537

Ward, M. Shannon et al, (2010) Stochastic Resonance Modulates Neural synchronization within and between Cortical Sources, *Plos One* [doi.org/10.1371/journal.pone.0014371](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014371)

Weiss, S., and Mueller, H. M. The contribution of eeg coherence to the investigation of language. *Brain and Language* 85 (2003), 325{343.

Zeng, Fan-Gang et al (2000) Human hearing enhanced by noise, *Brain Research Integrative*, 251-255

Zenner, H. P., y Gummer, A. W., (1996) *The vestibular System*, Springer Berlin Heidelberg, DOI 10.1007/978-3-642-60946-6\_35