



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

**Exploración funcional de la memoria de trabajo en
pacientes jóvenes con Diabetes Mellitus tipo I.**

Tesis

que para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

Geisa Bearitz Gallardo Moreno

Comité tutorial

Dr. Andrés A. González Garrido (Director)

Dr. Joan Guàrdia i Olmos (Codirector)

Dra. Fabiola Reveca Gómez Velázquez

Dra. Teresita Villaseñor Cabrera

Dr. Esteban Guadayol Ferré

Agradecimiento especial

A la clínica “Bañuelos Radiólogos”,
en especial al Dr. Rubén Bañuelos Acosta,
porque este trabajo no habría sido posible
sin su apoyo y generosidad.

Al técnico Valentín Torres,
por su amabilidad, disponibilidad
y siempre buen humor

Agradecimientos

A todos aquellos que creyeron y confiaron en que yo podía llegar lejos

A Paco, porque has disfrutado y también sufrido
este proceso conmigo

A mis padres Ramón y Tina, a Zoila y Rubén,
por su incondicional apoyo siempre

Al Dr. Andrés y Dra. Fabiola, por su guía,
apoyo, compañía, enseñanzas y la confianza
que han depositado en mí

Al Dr. Guàrdia, porque hace 5 años
fuiste el primero en creer que yo podría
llegar a este día, a pesar de lo poco convencida
que yo misma estaba. Gracias por confiar,
gracias por los consejos y el apoyo de siempre

A la Dra. Però, por tu apoyo, tus consejos
y tus enseñanzas que contribuyeron en mucho
a este trabajo

A los miembros de mi comité tutorial
Dra. Teresita Villaseñor, Dr. Esteban Gudayol
gracias por sus valiosos comentarios

A mis compañeros y amigos
del "Fearless Lab"

A todos los que participaron en este estudio,
ustedes son el alma de este trabajo

A la Universidad de Guadalajara y
el Instituto de Neurociencias
gracias por el apoyo brindado

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
(CONACYT), cuya beca me permitió cursar
los estudios de doctorado

Al Departamento de Metodología de las Ciencias
del Comportamiento de la Facultad de Psicología de
la Universidad de Barcelona, por permitirme una estancia
muy provechosa para la culminación de este trabajo

INDICE

	Página
Resumen	6
Abstract	7
1. Introducción	8
2. Antecedentes Teóricos	
2.1. Diabetes Mellitus Tipo 1	10
2.1.1. Diagnóstico	11
2.1.2. Patofisiología y dificultades cognitivas en DM1	12
2.1.3. Función de la glucosa en el organismo	13
2.1.4. El rol de la insulina en el cerebro	15
2.2. Alteraciones cognitivas en DM1	17
2.3. Memoria de Trabajo	22
2.3.1. Modelo de Baddeley y Hitch	23
2.3.2. Mecanismos neurales que subyacen a la MT	27
2.3.3. Memoria de trabajo visuoespacial	28
2.4. Áreas cerebrales relacionadas con las tareas experimentales del estudio .	29
2.5. Memoria de trabajo en pacientes con DM1	32
2.6. Resonancia Magnética funcional	33
3. Planteamiento del problema	39
Objetivos e Hipótesis	41
4. Metodología	
4.1. Participantes	43
Selección de la muestra	43
Criterios de inclusión	43
Criterios de exclusión	43
4.2 . Tareas experimentales	44
4.3. Estímulos	45
4.4. Diseño experimental y sistema de registro	46
4.5. Procedimiento	47
4.6. Variables	49

4.7. Análisis de datos	50
5. Resultados	
5.1. Resultados de prueba piloto	52
5.2. Resultados de tareas experimentales	53
5.3. Resultados de neuroimagen funcional	56
6. Discusión	84
7. Conclusiones	97
8. Consideraciones éticas	102
9. Referencias	103
10. Anexos	114

RESUMEN

En los últimos años se ha reconocido la presencia de alteraciones cognitivas en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Diversos estudios han encontrado puntuaciones bajas en distintas pruebas neuropsicológicas y lo han relacionado con alteraciones estructurales, metabólicas y funcionales del cerebro. Esta enfermedad suele aparecer desde la infancia y es posible que el cerebro de estos pacientes se afecte durante el neurodesarrollo. También se ha propuesto que episodios graves y frecuentes de hipoglucemia e hiperglucemia están estrechamente relacionados con las alteraciones cognitivas encontradas. Sin embargo, existen algunos estudios que consideran que la DM1 y sus variables intrínsecas incluyendo el tratamiento, son suficientes para causar efectos deletéreos en el cerebro. Puede ser que en sujetos jóvenes sin evidente alteración cognitiva, con diagnóstico temprano de DM1, con Cociente Intelectual normal, sin comorbilidades y con un adecuado control glucémico, se encuentre evidencia de la alteración funcional cerebral causada por la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue comparar el patrón de activación neural funcional – señal BOLD – de un grupo de sujetos con DM1 versus controles sanos, durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoespacial. Se obtuvo una muestra de 16 pacientes y 16 sujetos control pareados por edad, sexo y escolaridad. Ambos grupos tuvieron un rendimiento conductual sin diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el patrón de activación cerebral fue distinto en los grupos. El grupo control presentó activaciones esperadas en relación a las tareas. El grupo de pacientes, mostró mayor magnitud de activación en corteza órbita-frontal, ganglios basales (principalmente putamen y globo pálido) y cerebelo posterior e incluso mesencéfalo (específicamente sustancia nigra). Estos resultados confirman nuestra hipótesis de que existe un patrón de activación cerebral distinto en los pacientes con DM1 durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo, producto de posibles mecanismos de compensación que permiten que los sujetos mantengan un rendimiento conductual similar al del grupo control.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 1, Memoria de trabajo, Resonancia Magnética funcional.

ABSTRACT

In recent years, the presence of cognitive impairment in patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) has been acknowledged. Several studies have found poor performance in different neuropsychological tests and suggested that it is related to structural, metabolic and functional brain alterations. T1DM onset is usually during childhood, therefore, it is possible that the brain could be affected during neurodevelopment. On the other hand, it has been proposed that severe and recurrent episodes of hypoglycemia and hyperglycemia are tightly related with cognitive impairment. However, some studies consider that T1DM and its intrinsic variables, including the treatment itself, are enough to cause deleterious effects on the brain. Precisely, whether brain function of this kind of patients is affected by the normal course of the disease remains unclear. For this reason, we selected young patients with T1DM onset during neurodevelopment, with normal intelligence, with no diabetes complications and adequate glycemic control. The purpose of this study was to compare the neural activation pattern – BOLD signal – in a group of patients with T1DM versus healthy control subjects, during the execution of visuospatial working memory tasks. A total sample of 16 patients and 16 age, gender and education-matched control subjects were recruited in the study. There was no significant difference in behavioral performance between groups. However, the brain activation pattern was different for both groups. Control subjects presented expected activations related to the tasks. Meanwhile, patients showed greater activation in prefrontal orbital cortex, basal ganglia (mainly putamen and globus pallidus), posterior cerebellum and midbrain (substantia nigra). In accordance to our hypothesis, our results show a different brain activation pattern in patients with T1DM during the execution of working memory tasks. This different pattern could be due to possible compensation mechanisms that allow the subjects to maintain behavioral performance similar to the control subjects.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, Working memory, Functional Magnetic Resonance Imaging

1. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 346 millones de personas padecen Diabetes Mellitus en el mundo. Se espera que esta enfermedad alcance los 438 millones para el año 2030 (Organización Mundial de la Salud, 2011). En México, hay 6.8 millones de diabéticos y hasta agosto del 2009, se señala que en el país había más de 400 mil menores de 15 años que padecían Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Este tipo de diabetes es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y la adolescencia, reportándose que en este grupo de edad más del 95% de los casos de diabetes corresponden al tipo 1. Hasta ahora no hay cifras precisas sobre el número de casos de DM1 en México, pero se estima que hay más de un millón de personas con este padecimiento (Fundación Investigación en Diabetes, 2012) y se cree que la incidencia mundial de esta enfermedad se incrementa anualmente 3% aproximadamente, sobre todo en los grupos de menor edad (Shulman y Daneman, 2010). Aunque la frecuencia de DM1 representa menos de 2% del total de los casos de Diabetes Mellitus en el país, se considera como un importante problema de salud pública debido a la dependencia que tienen estos pacientes a la insulina y el consecuente alto costo relacionado con el control del padecimiento (American Diabetes Association, 2012; Rubio y Argente, 2007).

Los efectos de la DM1 a largo plazo son ya bien conocidos, principalmente retinopatía, nefropatía y neuropatías. Sin embargo, los efectos que esta enfermedad tiene sobre el sistema nervioso central (SNC), específicamente en el cerebro, aún no son comprendidos del todo (Antenor-Dorsey et al., 2013). Varios estudios han reportado que pacientes con DM1 muestran peor rendimiento en pruebas neuropsicológicas a diferencia de controles sanos. Sin embargo, los resultados de estos estudios son heterogéneos respecto a los dominios cognitivos afectados y a su severidad. Además, varían ampliamente respecto a las características de los pacientes y las pruebas empleadas en general. En estos estudios se observa que los niños que desarrollaron DM1 antes de los 5 a 7 años de edad, tienen mayor riesgo de presentar dificultades cognitivas en comparación con aquellos que desarrollaron la enfermedad después de esa edad (Brands, Kessels, Haan, Kapelle y Biessels, 2004; Brands, Biessels, Haan, Kappelle y Kessels, 2005; Ferguson et al., 2005; Shehata y Eltayeb, 2010). Si tomamos en cuenta que los primeros 5 años de vida constituyen un periodo crítico del desarrollo del cerebro, la sensibilidad a los cambios en los niveles de la glucosa podría resultar en déficits estructurales y funcionales

cerebrales (Naguib, Kulinskaya, Lomax y Garralda, 2009), tal como ya se ha visto en algunos estudios neurofisiológicos (Cooray, Hyllienmark y Brismar, 2011; Ferguson et al., 2005; Tupola et al., 2004).

Aunque se ha reportado que las dificultades cognitivas se deben a un pobre control glucémico (Asvold, Sand, Hestad y Bjorgaas, 2010; Hannonen, Tupola, Ahonen y Riikonen, 2003; Naguib et al., 2009), algunas investigaciones no apoyan estos datos porque consideran que independientemente de esta variable, la enfermedad por sí misma podría estar afectando la cognición (Brands et al., 2005; Ohmann et al., 2010; Wessels et al., 2007), de manera que la contribución de la variable control glucémico sigue sin dilucidarse por completo.

Aunque la magnitud de las dificultades cognitivas es relativamente modesta, la función cognitiva puede irse deteriorando lenta y silenciosamente a lo largo de la duración de la enfermedad, de manera que el paciente podría ser relativamente funcional en su vida cotidiana. Al llegar a la edad adulta, donde las exigencias académicas y laborales son mayores, es importante entender si el deterioro de la función cognitiva afecta de alguna manera la vida de estos pacientes y si estas dificultades permanecerán o empeorarán a lo largo del tiempo.

Reconocer una disfunción cerebral tempranamente y/o los factores de riesgo de deterioro cognitivo que subyacen la evolución clínica de la DM1 podría cambiar la perspectiva de abordaje de la enfermedad (Hissa, D'Almeida, Cremasco y Bruin, 2002; Kinnunen, Kokkonen, Kaprio y Pulkkinen, 2005; Musen, 2008).

2. ANTECEDENTES TEÓRICOS

La Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia que resulta por defectos en la secreción de insulina, resistencia a la insulina o ambas (American Diabetes Association, 2012). Se considera un trastorno crónico que conlleva complicaciones a largo plazo que incluyen daño a vasos sanguíneos, nervios, riñones y ojos (Powers, 1996).

La mayoría de los casos de diabetes caen dentro de los tipos 1 y 2, que son los más conocidos, pero existen también otras clasificaciones de la enfermedad, como la diabetes gestacional y otros tipos específicos causados por endocrinopatías, infecciones, alteraciones genéticas o el uso de medicamentos (American Diabetes Association, 2012).

Aunque la Diabetes Mellitus Tipo 2 es la más frecuente en la población en general, la DM1 corresponde al 95% de los casos diagnosticados en niños y adolescentes (Rubio y Argente, 2007). Además, si tenemos en cuenta las connotaciones propias de este tipo de diabetes, las peculiaridades de su tratamiento y su costo, el impacto que genera el diagnóstico de esta enfermedad y cómo llega a afectar a los pacientes en edad pediátrica, es fácil entender que, aunque esta entidad no sea tan frecuente como la diabetes tipo 2, su importancia real es mucho mayor que los números que la representan (Conget, 2002), de ahí la importancia de profundizar en su estudio.

2.1. Diabetes Mellitus Tipo 1

La DM1 es causada por un proceso autoinmune que destruye las células beta del páncreas y trae como consecuencia la imposibilidad de producir insulina endógena, por lo que es necesario administrar dicha hormona de por vida, generalmente por vía subcutánea (American Diabetes Association, 2012; Hannonen et al., 2003; Rubio y Argente, 2007). Debido a que este tipo de diabetes es la más frecuente en niños y adolescentes, también es conocida como “diabetes juvenil” o “diabetes insulino dependiente” (American Diabetes Association, 2012; Rubio y Argente, 2007).

En la DM1 se puede distinguir la de tipo autoinmune y la idiopática. En la diabetes idiopática no se conoce la etiología, ni existe evidencia de autoinmunidad (American Diabetes Association, 2012; Conget, 2002; Rubio y Argente, 2007). En el tipo autoinmune, las células beta del páncreas son dañadas por el propio sistema inmunitario del cuerpo

que actúa en contra de sí mismo. Ésta ocurre comúnmente en la niñez y la adolescencia, pero puede presentarse a cualquier edad, iniciando incluso en la octava o novena década de la vida, aunque con menor frecuencia (American Diabetes Association, 2012). Las manifestaciones clínicas y la detección de este tipo de diabetes ocurre usualmente cuando se han destruido ya el 80 al 90% de las células beta (Braun y Anderson, 2007; Rubio y Argente, 2007).

2.1.1. Diagnóstico

Por lo general, el pico de casos de diabetes se produce antes de los 12 años y aparece de manera progresiva, pero en muchos casos se presenta de forma aguda y se asocia a cetoacidosis¹ en el momento del diagnóstico en más de la tercera parte de los casos, sobre todo en niños de menor edad (Conget, 2002; Rubio y Argente, 2002).

Los síntomas más comunes incluyen la micción frecuente (poliuria), tener mucha sed (polidipsia), aumento anormal de la necesidad de comer (polifagia) y pérdida de peso, aunque la presentación clínica y el tiempo de duración de los síntomas puede variar (Chiang, Kirkman, Laffel y Peter, 2014).

Los criterios diagnósticos basados exclusivamente en la determinación de la glucemia son revisados periódicamente por organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la American Diabetes Association (Rubio y Argente, 2007). En la actualidad, se considera que un paciente tiene Diabetes Mellitus si presenta repetidamente una glucemia en ayunas superior a 126mg/dl o superior a 200 mg/dl en cualquier otro momento del día o si la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es mayor o igual a 6.5% (American Diabetes Association, 2012; Chiang et al., 2014).

La alteración inmunitaria subyacente a la DM1 puede comprobarse a través de pruebas diagnósticas, aunque no existe una prueba única (Rubio y Argente, 2007). Se puede determinar la existencia de ciertos autoanticuerpos ya sea en el momento del diagnóstico o en cualquier otro momento durante la evolución a través de marcadores de la destrucción de las células beta del páncreas (American Diabetes Association, 2012).

¹Es un estado metabólico asociado a una elevación en la concentración de cuerpos cetónicos debido a la ausencia de insulina, que impide la utilización a nivel celular de la glucosa circulante, provocando disminución del pH sanguíneo (<7.3). Los principales síntomas son la dificultad respiratoria, aliento cetónico, letargia y deshidratación. Se presenta sobre todo en niños (en el 15-67% y 25% en adultos), y es una de las principales causas de hospitalización y mortalidad (Shulman y Daneman, 2010).

Además, la DM1 se asocia comúnmente con hipoglucemia (<70 mg/dl de glucosa sanguínea), que ocurre cuando no existe un balance entre la dosis de insulina, la ingesta de alimentos y la actividad física. Los síntomas incluyen activación autonómica y/o disfunción neurológica. En niños pequeños suele ser difícil reconocer los síntomas, por eso es importante el monitoreo constante de la glucosa en sangre, ya que debe prevenirse un cuadro de hipoglucemia severa que puede llevar a coma, convulsiones o confusión severa (Shulman y Daneman, 2010).

Mientras no se encuentre una cura a la enfermedad, el difícil control de la misma provoca cambios sutiles en el SNC y factores como la duración de la enfermedad, la edad, ejercicio y condiciones comórbidas pueden sentar las bases de las complicaciones cerebrales y la función cognitiva (Hissa et al., 2002; Lyoo et al., 2009). No obstante, todavía se sabe poco y se especula mucho sobre las causas del deterioro cognitivo en la DM1. Es importante conocer lo que hasta ahora se sabe de la patofisiología de esta enfermedad para comprender mejor los mecanismos que pueden estar ocasionando estas dificultades cognitivas en los pacientes.

2.1.2. Patofisiología y dificultades cognitivas en DM1

La etiología de la DM1 es poco comprendida todavía, pero se reconoce como multifactorial, pues la combinación de factores genéticos y ambientales causa la destrucción de las células beta del páncreas (Braun y Anderson, 2007; Concannon et al., 2005, Conget, 2002; Razack y Wherrett, 2005; Shehata y Eltayeb, 2010). Sin embargo, aún falta mucho por investigar respecto al tema.

Independientemente de los factores genéticos y ambientales que pueden estar causando la enfermedad en sí, también es importante reconocer los mecanismos que pueden sustentar las alteraciones cognitivas. Aunque todavía no es muy conocido, es necesario comprender el papel que juega la glucosa y la insulina en el cerebro, ya que si se conocieran a detalle estos aspectos, la ciencia podría avanzar hacia el desarrollo de tratamientos más eficientes e incluso posibilitar mejores estrategias de prevención del deterioro cognitivo. Por tanto, en el siguiente apartado se realiza un resumen de este tema.

2.1.3. Función de la glucosa en el organismo

La glucosa juega un papel esencial en el mantenimiento del metabolismo de las células del cuerpo, pues provee la energía que necesitan para funcionar. En condiciones normales, la glucosa llega al hígado por el torrente sanguíneo, que funciona como un regulador de la misma. Cuando los niveles son elevados, la glucosa se metaboliza a través de la ruta glucolítica – también llamada glucólisis, que es un proceso para obtener energía de la glucosa en ausencia de oxígeno –. La glucosa que no entra en la ruta glucolítica se almacena como glucógeno² en el hígado mediante un proceso anabólico activado por insulina en respuesta a los altos niveles de glucosa llamado glucogénesis (Garrido et al., 2005; Hadjiivanova, 2007).

Aunque la ruta glucolítica provee de energía a las células, no es exclusiva. Como sabemos, las células aerobias también obtienen parte de su energía de la respiración, que implica la mayoría de las reacciones de la ruta glucolítica, pero el proceso continúa en el ciclo de Krebs. Como parte final del proceso de glucólisis, la glucosa se convierte en piruvato, el cual genera la principal molécula abastecedora del ciclo de Krebs (la acetil coenzima A). Este ciclo tiene como funciones primordiales el ser la ruta final de la oxidación de las moléculas combustibles, liberando energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) – que es la principal fuente de energía para la mayoría de las funciones celulares – y el de proporcionar moléculas precursoras para las rutas biosintéticas (Garrido et al., 2005). De manera que, tanto el ATP como la glucosa son vitales para el funcionamiento adecuado y la supervivencia de las células del organismo (Figura 1).

El nivel normal de glucosa en sangre de una persona (70-110 mg/dl) es regulado por la insulina, que debe mantener estos niveles en equilibrio. Esencialmente y en condiciones normales, siempre existe un nivel basal de insulina circulante en el organismo. Después de la ingesta de alimentos, se eleva la concentración de glucosa en la sangre y las células beta del páncreas lo detectan, de manera que liberan insulina. Mientras ocurre esta liberación de insulina, disminuye la secreción de insulina endógena, es decir, se inhibe

² También llamado glucógeno, es un polisacárido de reserva energética formado por cadenas ramificadas de glucosa.

la glucogénesis y la glucogenólisis³, además, se inhiben las células alfa del páncreas que disminuyen la secreción de glucagón⁴ (Bilous y Donelly, 2010).

Para permitir que la glucosa entre a las células, la insulina se une a los receptores específicos que existen en las células de todos los tejidos del organismo para promover su captación mediante la inducción de la translocación de transportadores de glucosa (los diferentes GLUTs) hacia el interior de las células. Por ejemplo, se cree que el GLUT1⁵ transporta la insulina periférica a través de la barrera hematoencefálica hacia el cerebro y que el GLUT3⁶, que es el más abundante en las neuronas, permite la entrada de glucosa hacia éstas (Gerozissis, 2008; Huang, Lee y Hsu, 2010).

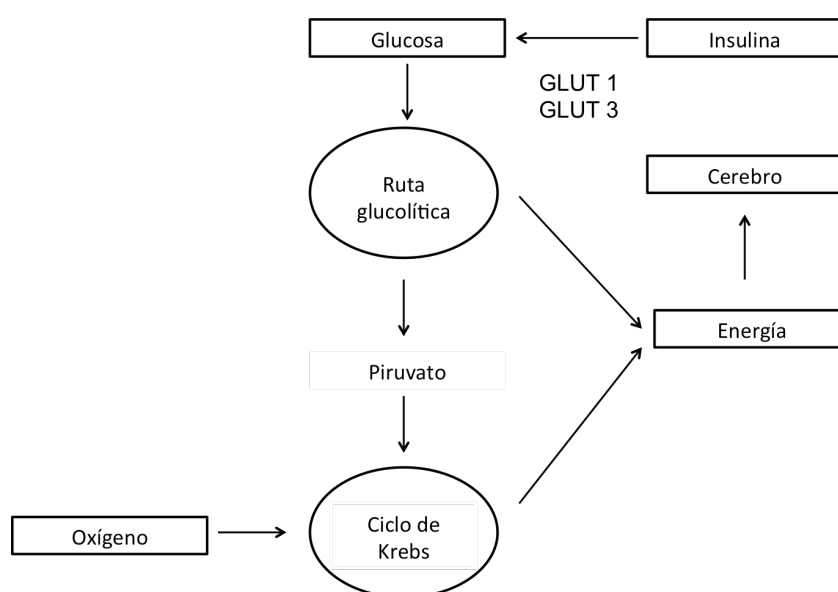


Figura 1. Esquema de la relación entre la insulina y el cerebro. La insulina juega un papel fundamental en el proceso de obtención de energía para el cerebro.

En términos muy generales, en personas con diabetes existe una actividad reducida de la insulina, donde las concentraciones plasmáticas de glucagón se incrementan, al igual que la glucogenólisis, la glucogénesis y la lipólisis⁷. Debido a que no hay una cantidad efectiva de insulina, el balance entre ésta y el glucagón se pierde. No existe coordinación y equidad entre la cantidad de glucosa saliendo y entrando de la circulación, lo que resulta en hiperglucemia y se altera el proceso de homeostasis de provisión de energía celular (Powers, 1996).

³ Proceso catabólico estimulado por el glucagón que consiste en convertir el glucógeno en glucosa.

⁴ Hormona que se libera en respuesta a un nivel bajo de glucosa sanguínea e inicia los procesos de glucogénesis.

⁵ Glucose transporter type 1 (Transportador de glucosa tipo 1)

⁶ Glucose transporter type 3 (Transportador de glucosa tipo 3)

⁷ Proceso metabólico mediante el cual los lípidos del organismo son transformados para producir ácidos grasos y glicerol para cubrir las necesidades energéticas. Es estimulada por el glucagón, pero inhibida por la insulina.

Por otro lado, la DM1 también afecta las funciones de las células alfa del páncreas, que también incrementa los niveles de glucagón. A su vez, el glucagón suprime la producción de insulina. Esto, junto con la destrucción de las células beta, lleva a un estado de hiperglucemia y de hipercetonemia. La hiperglucemia es resultado de la acumulación de glucosa circulante en la sangre que por la falta de insulina no puede ser usada por las células. A su vez, la ausencia de insulina permite la movilización no regulada de las grasas para obtener energía, ya que el hígado capta una gran cantidad de ácidos grasos y los convierte en cuerpos cetónicos, lo que conduce a un estado de cetoacidosis metabólica (Braun y Anderson, 2007).

A pesar de que es conocido que el cerebro consume cerca del 80% de la glucosa utilizada por todo el cuerpo, se cree que, contrariamente a lo mencionado, la captación de glucosa en el cerebro no es regulada directamente por la insulina. Aún siendo cierto esto, queda claro que la glucosa es el principal proveedor de energía para el cerebro, de manera que la función cerebral depende críticamente de mantener niveles de glucosa dentro de lo normal (Bilous y Donnelly, 2010). Sin embargo, existe evidencia de que la insulina tiene un papel importante en el cerebro además del metabolismo de la glucosa.

2.1.4. El rol de la insulina en el cerebro

Antes se creía que el cerebro era insensible a la insulina, ahora se sabe que la insulina presente en el SNC de un adulto se deriva principalmente de las células beta del páncreas y es transportada por el líquido cefalorraquídeo al cerebro una vez que ha atravesado la barrera hematoencefálica (Banks, Owen y Erickson, 2012).

Una vez en el cerebro, la insulina se une rápidamente a sus receptores, los cuales son muy abundantes en el SNC, pero se encuentran distribuidos selectivamente, especialmente en el bulbo olfatorio, hipotálamo, cerebelo, hipocampo, estriado y corteza cerebral (abundan en las neuronas, sobre todo en los cuerpos celulares y las sinapsis). Esta distribución diferencial de los receptores sugiere que la insulina podría alcanzar receptores de distintas regiones cerebrales.

La insulina juega un papel crucial en el SNC, pues participa en la regulación del metabolismo cerebral, el crecimiento y diferenciación neuronal, así como en la neuromodulación. Se ha demostrado que la dependencia celular a la insulina es tal, que la falta de ésta en algunas condiciones puede llevar a la atrofia celular y la muerte

apoptótica (Duarte, Moreira y Oliveira, 2012). De hecho, también se sugiere que la insulina presente en el SNC promueve una respuesta del eje hipotalámico para regular la producción hepática de glucosa (Girard, 2006).

Por otra parte, existe evidencia que indica que la interferencia entre la insulina y el metabolismo neuronal de la glucosa puede perjudicar la síntesis de ATP y culminar también en apoptosis neuronal. En este sentido, en investigaciones con ratas con DM1, se ha hipotetizado que la insulina podría prevenir la oxidación de los transportadores de glucosa o estimular mecanismos de defensa antioxidante, lo que apoya la idea de que el cerebro es sensible tanto a la glucosa como a la insulina (Duarte et al., 2012).

Algunos investigadores consideran que la insulina en el cerebro puede tener otras funciones además del metabolismo de la glucosa, precisamente por la distribución heterogénea de sus receptores. Dichas funciones son la regeneración de pequeñas fibras mielinizadas, mantener la supervivencia neuronal cortical, simpática y sensorial durante el desarrollo, estimular la síntesis de proteínas neuronales y mejorar la actividad sináptica, la plasticidad, la formación de la memoria y su almacenamiento, así como la función de neuroprotección, principalmente del estrés oxidativo (Schulingkamp, Pagano, Hung y Raffa, 2000). De manera que la falta de insulina en el cerebro podría culminar en disfunción o muerte neuronal y por ende, en un deterioro progresivo de las funciones cognitivas (Duarte et al., 2012).

En resumen, la DM1 es un trastorno de la regulación de la insulina. Como consecuencia de esta enfermedad, la falta de insulina no permite el normal aprovechamiento de la glucosa, lo que a su vez, afecta la ruta glucolítica y el ciclo de Krebs, causando así, el inadecuado suministro de energía hacia el cerebro, por lo que es lógico pensar que esto podría determinar la aparición de un cambio en la reactividad neuronal a los comandos externos y/o déficit en la capacidad para mantener una activación sostenida y recurrente (justamente por déficit en los mecanismos de regulación energética celular), lo que podría conllevar a un deterioro en la dinámica funcional de los ensamblajes neuronales involucrados en el procesamiento de la información, presumiblemente más “visible” en circunstancias en las que el sujeto enfrente de manera sostenida tareas que exijan una elevada demanda cognitiva. En el curso de esta lógica, el incremento en el fallo de estos mecanismos podría determinar, evolutivamente, la aparición de un deterioro cognitivo clínicamente detectable.

2.2. Alteraciones cognitivas en la diabetes mellitus tipo 1

Como ya se ha mencionado, diversos estudios han reportado que individuos con DM1 presentan deterioro cognitivo. Estos pacientes muestran déficits en el desempeño de una variedad de pruebas neuropsicológicas en comparación con sujetos sin diabetes, incluso en niños, particularmente cuando son diagnosticados a temprana edad (Brands et al., 2004; Shehata y Eltayeb, 2010). Se cree que la DM1 se asocia con alteraciones del sistema vascular cerebral, tanto de tipo estructural como funcional, (además de lo mencionado en el apartado anterior) lo cual también puede afectar el funcionamiento cognitivo (Brands et al., 2004; Cooray et al., 2011).

Para ejercer sus efectos en el cerebro, la insulina debe ser transportada a través de la barrera hematoencefálica, unirse a los receptores especializados y transmitir su señal a través de una cascada de señalización intracelular. Cada uno de estos procesos podría estar afectado en la DM1. Por ejemplo, se ha observado que hay una disminución en la unión de la insulina a los receptores en el tejido cerebral de ratas hiperinsulinémicas e hiperglucémicas. No obstante lo encontrado en estos modelos animales, en humanos sigue siendo desconocida la relación entre la hiperinsulinemia y la función cognitiva en la DM1 (Brands et al., 2004).

Una manera de estudiar los efectos de la DM1 sobre la cognición ha sido llevando a cabo estudios que realizan evaluaciones neuropsicológicas a los pacientes de distintas edades. Aunque las investigaciones realizadas respecto al perfil cognitivo de estos sujetos varían en cuanto a las características de los pacientes y las pruebas utilizadas, la mayoría concluye que éstos tienen un deterioro en habilidades cognitivas en general, afectando el cociente intelectual (CI) global (Brands et al., 2004; Ferguson et al., 2005; Naguib et al., 2009).

Sin embargo, también se observan déficits en habilidades específicas (Brands et al., 2004; Brands et al., 2007; Cooray et al., 2011; Ferguson et al., 2005; Hannonen et al., 2003; Lyoo et al., 2009; Naguib et al., 2009; Tupola et al., 2004; Wessels et al., 2007), tales como:

- Velocidad psicomotora
- Velocidad de procesamiento
- Habilidades verbales (incluyendo
- Habilidades espaciales

- lectura y escritura)
- Habilidades visuoespaciales
- Aprendizaje
- Atención
- Memoria diferida
- Memoria a corto plazo
- Funciones ejecutivas (flexibilidad mental, planeación, solución de problemas y memoria de trabajo)

Varias investigaciones sugieren que los niños a los que se les diagnostica DM1 antes de los 5 años tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, particularmente en habilidades visuoespaciales, funciones motoras, atención y memoria, así como deterioro en la inteligencia en general (Brands et al., 2004; Naguib et al., 2009). Aunque otros estudios reportan que la edad crítica para que haya un mayor deterioro cognitivo es cuando la diabetes se diagnostica antes de los 7 años (Ferguson et al., 2005; Shehata y Eltayeb, 2010). Desde luego, se deben tener en consideración otras variables, como la frecuencia de ausentismo escolar, problemas conductuales, problemas familiares y otras dificultades psicosociales que pueden interferir con el aprendizaje y con una valoración cognitiva precisa. También se han encontrado otros factores relacionados al menor desempeño en habilidades cognitivas como ser de género masculino, nivel socioeconómico bajo, historia familiar de diabetes y pobre control metabólico. Además, la presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos como la depresión y los trastornos de ansiedad pueden interferir o tener un efecto negativo en la cognición (Brandset al., 2004; Ferguson et al., 2005; Shehata y Eltayeb, 2010).

De hecho, se ha hipotetizado que la aparición de la DM1 en edades muy tempranas hace que el cerebro sea más vulnerable a daños cerebrales como resultado de episodios de hiperglucemia crónica, hipoglucemia y otras complicaciones que podrían afectar la estructura, el metabolismo y/o la función cerebral (Barnea-Goraly et al., 2014; Marzelli et al., 2014; van de Ven, Tack, Heerschap, van der Graaf y de Galan, 2013; Musen, 2008). Por tanto, la DM1 podría ser perjudicial para el neurodesarrollo. De hecho, estudios en niños con DM1 ya han encontrado este tipo de alteraciones cerebrales. Por ejemplo, Marzelli et al. (2014) describieron cambios en el volumen de materia gris de diferentes regiones cerebrales en comparación a sujetos control. En contraste, Perantie et al. (2007) encontraron que jóvenes con DM1 no difieren significativamente de sus hermanos sanos en cuanto al volumen de materia blanca o materia gris. Pero dentro del grupo con DM1, los autores encontraron relaciones cualitativamente diferentes entre la exposición a

hipoglucemia severa e hiperglucemia crónica y los volúmenes regionales de materia blanca y materia gris. Después de seguir a un grupo de pacientes durante dos años, Perantie et al. (2011) reportaron resultados similares. De igual manera, Hershey et al. (2010) demostraron que una mayor exposición a hipoglucemia severa durante la infancia estaba asociada con un agrandamiento del volumen de materia gris del hipocampo en niños con DM1.

En estudios con tensor de difusión, se han descrito diferencias microestructurales tanto en materia blanca (Aye et al., 2012) como en materia gris (Antenor-Dorsey et al., 2013) entre niños con DM1 y sus controles. Estos autores sugirieron que este patrón de diferencias estaba relacionado a la presencia de extremos glucémicos que pudieron haber causado daño o degeneración axonal.

Además, se han asociado algunos déficits cognitivos con anormalidades observadas en estudios de neuroimagen, predominantemente en la materia gris de los lóbulos frontales, aunque también se encontraron lesiones de la materia blanca periventricular al examinar a un grupo de jóvenes con DM1 desde la infancia y la adolescencia (Ferguson et al., 2003). Sin embargo, el estudio mencionado no identificó una relación significativa entre episodios de hipoglucemia severa, anormalidades estructurales del cerebro y deterioro cognitivo; aunque los autores consideran que la hiperglucemia es la que está más asociada a estas variables. En otras investigaciones se reporta que los niños con DM1 que experimentaban hipoglucemia severa tenían significativamente más déficits neuropsicológicos, dificultades de aprendizaje y necesitaban más educación especial o cursos extraescolares que niños sanos o niños con diabetes sin hipoglucemia (Hannonen et al., 2003; Naguib et al., 2009). En cambio, algunos autores refieren que ni la hipo ni la hiperglucemia pueden explicar por completo los efectos de la diabetes en el cerebro y confirman que la diabetes por sí misma afecta significativamente la función cognitiva (Brands et al., 2007; Hissa et al., 2002; Lyoo et al., 2009; Shehata y Eltayeb, 2010; Tupola et al., 2004; Wessels et al., 2007).

Una alternativa para explicar las diferencias en habilidades cognitivas observadas en pacientes con inicio temprano de la DM1, es que la relativa deficiencia de insulina durante el neurodesarrollo puede influir en el metabolismo de neurotransmisores y la plasticidad sináptica, sobre todo porque los receptores de insulina se encuentran en áreas cerebrales involucradas en cognición. Entonces, la deficiencia de insulina en estos receptores como resultado de la DM1 durante el neurodesarrollo, aunado a las sutiles

pero importantes diferencias en la estructura cerebral, pueden tener secuelas potenciales en las funciones cognitivas. Sin embargo, la patogénesis de las diferencias en las habilidades intelectuales asociadas con una aparición temprana de la diabetes sigue siendo incierta (Ferguson et al., 2005).

Como se puede inferir de lo antes expuesto, parece que la DM1 desempeña un papel negativo en el desarrollo cognitivo durante la infancia (Biessels y Reijmer, 2014a). Adicionalmente, McCrimmon, Ryan y Frier (2012) consideran que los adultos con DM1 también presentan patrones de alteraciones similares a los encontrados en niños. De hecho, se han publicado algunos estudios en relación a las alteraciones cerebrales debidas a DM1 presentadas por adultos utilizando distintas metodologías. Por ejemplo, hay estudios que han examinado la activación cerebral en respuesta a estimulación sensorial o tareas cognitivas usando resonancia magnética funcional (IRMf) durante un estado de hipoglucemia, mostrando que se reduce la activación regional cerebral, la cual se ha atribuido a los niveles bajos de glucosa, causando decremento en la actividad neuronal, el metabolismo oxidativo de la glucosa, el flujo sanguíneo cerebral, el acoplamiento neurovascular y el consecuente reclutamiento neuronal asociado a la ejecución de la tarea (Bolo et al., 2011; Shehata y Eltayeb, 2010).

También se han encontrado anomalías sutiles en pacientes con DM1 de mediana edad en estudios de resonancia magnética estructural que muestran atrofia cortical y subcortical moderada (Brands et al., 2007). Las medidas que confirman la presencia de atrofia cerebral mostraron una fuerte asociación con déficits neuropsicológicos (Wessels et al., 2007). De igual manera, la DM1 se ha asociado con anomalías en el electroencefalograma (EEG) y en tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT) en adolescentes, independientemente de haber presentado hipo o hiperglucemia (Tupola et al., 2004). Además, se ha reportado que las anomalías del EEG son más frecuentes tanto en niños como en adultos con DM1 que en la población general, incluso en ausencia de síntomas y/o signos que involucren el SNC. Sin embargo, puede ser que las alteraciones del EEG estén ya presentes en los niños al momento del diagnóstico de la DM1 (Tupola, Saar y Rajantie, 1998), aportando evidencia acerca de la influencia genética en esta enfermedad.

Por otra parte, se ha señalado que pacientes adultos con DM1 presentan niveles 9% más altos de glutamato en áreas prefrontales en comparación a un grupo control, lo que está asociado con un decremento en el desempeño cognitivo y con depresión

moderada. Se cree que estos altos niveles de glutamato pueden causar efectos neurotóxicos en pacientes con este tipo de diabetes, en lugar de servir como un sustrato para la plasticidad neuronal. Asimismo, estos hallazgos indican que los altos niveles prefrontales de glutamato podrían explicar en parte las reducciones en la densidad de la materia gris (Lyoo et al., 2009), como ya se ha observado en estudios de neuroimagen (Ferguson et al., 2003).

Pacientes con complicaciones microvasculares mostraron un decremento en el volumen de materia blanca en comparación con controles no diabéticos, lo que se correlacionó con un peor desempeño en velocidad de procesamiento, atención y funcionamiento ejecutivo. Estos resultados son consistentes con la noción de que el almacenamiento y manipulación temporal de información nueva requiere comunicación rápida entre diferentes regiones cerebrales vía tractos de materia blanca, los cuales se pueden ver afectados con la progresión de la enfermedad. Esto también explica el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento. No obstante, este estudio no apoya, pero tampoco refuta la hipótesis de que el desempeño cognitivo deficiente se asocie con la presencia de enfermedad microvascular (Wessels et al., 2007).

Por otro lado, en varias investigaciones realizadas con potenciales relacionados a eventos, EEG y análisis espectral, la DM1 se asoció con un decremento en la conectividad eléctrica entre regiones cerebrales. Estos estudios no encontraron algún factor específico que explique estas anomalías, pero sí observaron que las mismas se correlacionan con un pobre desempeño en diferentes dominios cognitivos (Cooray et al., 2011).

Un estudio que evaluó pacientes con DM1 con complicaciones microvasculares usando magnetoencefalografía, reveló que éstos muestran un decremento en la conectividad funcional en comparación con pacientes diabéticos sin complicaciones microvasculares y un grupo control. También se encontró que estos cambios cerebrales y cognitivos podrían estar presentes antes de que las complicaciones microvasculares se manifiesten. En contraste, los pacientes con DM1 sin complicaciones microvasculares mostraron un incremento en la conectividad funcional que podría estar reflejando un mecanismo compensatorio que podría estar fallando en pacientes con DM1 con complicaciones microvasculares, y que, debido a las grandes diferencias entre individuos en funcionamiento cognitivo, esta compensación no se observa en el desempeño en pruebas neuropsicológicas (van Duinkerken et al., 2009).

Otros estudios han descrito reducciones regionales en volumen cerebral en adultos con DM1 (Hughes et al., 2013; Musen et al., 2006; Northam et al., 2009; Wessels et al., 2006) y alteraciones microestructurales en materia blanca usando tensor de difusión (Kodl et al., 2008; van Duinkerken et al., 2012). Además, el estudio de Franc et al. (2011) determinó que había una relación entre los tractos de materia blanca alterados descritos en Kodl et al. (2008) y regiones posteriores que presentan reducción del grosor cortical asociado con una larga evolución de la enfermedad.

A pesar de la evidencia de deterioro en diferentes dominios cognitivos, el presente proyecto se concentra específicamente en el estudio de la memoria de trabajo (MT), considerando que es un constructo de soporte básico a otras funciones cognitivas necesarias para las actividades cotidianas. Además, los hallazgos derivados de estudios previos sobre los sustratos neurales de la MT nos permitirían, usando técnicas de imagen por IRMf, discernir si los pacientes con DM1 presentan un patrón de activación diferente en las áreas cerebrales que sustentan la MT respecto a la de un grupo de sujetos controles sanos, a pesar de que no manifiesten alteraciones cognitivas significativas conductualmente.

Es por ello que a continuación se describe el concepto de MT y los mecanismos neurales que la subyacen.

2.3. Memoria de Trabajo

El término de “memoria de trabajo” parece haber sido propuesto por primera vez por Miller, Galanter y Pribram en 1960 en su libro clásico “Plans and the Structure of Behavior” (Baddeley, 2001; 2003). Este término ha sido adoptado por la psicología cognitiva para designar el sistema involucrado en el mantenimiento temporal y la manipulación de información. Atkinson y Shiffrin aplicaron primero el término en 1968 a una unidad de almacenamiento a corto plazo. En su modelo, la memoria a corto plazo funciona como una puerta para que la información tenga acceso a la memoria a largo plazo. Este modelo también llamado Modelo Modal, sugiere que el flujo de información desde la entrada sensorial (auditivo, visual y táctil) debe pasar primero a través de la memoria a corto plazo, donde la información sólo se podía mantener por la repetición subvocal (empleando un código acústico) como un prerrequisito para luego pasar a la memoria a largo plazo. De ahí que la función de la memoria a corto plazo es proveer un

medio de control y mantenimiento de la información a través de la repetición y las estrategias de codificación (como formar chunks⁸), mientras accede a la memoria de largo plazo.

Es cierto que Atkinson y Shiffrin atribuyeron a la memoria a corto plazo el rol de un sistema ejecutivo de control, responsable de coordinar y controlar las muchas y complicadas operaciones de las que dependen la adquisición de nuevos conocimientos y la recuperación de los viejos, pero la evidencia empírica disponible en apoyo de tal postura era por entonces muy escasa. Sin embargo, existían algunos estudios neuropsicológicos que ofrecían pruebas diametralmente contrarias a la idea de que la memoria a corto plazo fuera un sistema operativo para mantener temporalmente la información necesaria para ejecutar tareas cognitivas como la comprensión, el razonamiento y el aprendizaje. Este panorama desconcertante sirvió a Baddeley y Hitch para sugerir que la memoria a corto plazo y la MT no podían ser lo mismo (Rodríguez, 2010).

2.3.1. Modelo de Baddeley y Hitch

Según la teoría de Baddeley y Hitch, la MT es un sistema multicomponente capaz de almacenar y retener información que ya no está accesible en el ambiente y de manipular esta información. Por tanto, juega un papel central en actividades cognitivas complejas como el aprendizaje, la comprensión, el razonamiento, planeación y procesamiento espacial. A diferencia del modelo de Atkinson y Shiffrin, para Baddeley y Hitch la función esencial del almacén a corto plazo es permitir actividades cognitivas complejas que requieren la integración, coordinación y manipulación de múltiples unidades de información representadas mentalmente (Baddeley, 1974; Baddeley, 2000; D'Esposito, Postle y Rypma, 2000).

Además, según este modelo, la MT tiene dos subsistemas básicos para el mantenimiento de la información, el bucle fonológico y el esquema visuoespacial para la información verbal y visual respectivamente. La manipulación de la información es llevada a cabo por un tercer componente, el ejecutivo central (Figura 2; Wager y Smith, 2003). Después se agregó un cuarto componente, el buffer episódico (Baddeley, 2000).

⁸ Items de información que pueden ser agrupados en unidades de varios ítems organizados.



Figura 2. Modelo de Memoria de Trabajo de Baddeley y Hitch. En este esquema solo se toman en cuenta los primeros tres componentes propuestos en la teoría original. Tomado de Rodríguez (2010).

Bucle o lazo fonológico

El sistema del bucle fonológico involucra dos subcomponentes: a) un almacén fonológico y b) un proceso de control articulatorio. Cuando se presenta visualmente la información verbal, ésta se transforma a un código “auditivo-fonológico”, algo así como una repetición mediante un repaso subvocal que reverbera brevemente antes de decaer. Para prevenir este decaimiento de la información, un proceso activo debe renovar la información, de aquí la idea del “bucle” (o “loop” en inglés). Esta renovación activa de la información es lo que se llama “control articulatorio”.

Una vez que la información verbal es renovada mediante el control articulatorio, puede ser mantenida en el almacén fonológico. Así, el sistema de control articulatorio alimentaría al almacén fonológico.

El primer paso de este proceso (traducir la información a un código fonológico), solo es necesario para material presentado visualmente. Para información auditiva, como el lenguaje, el acceso inicial al almacén fonológico sería automático.

Baddeley se basa en una serie de efectos para definir el bucle fonológico:

- *El efecto de similitud fonológica*: nos dice el por qué la información se basa en un código fonológico. Los elementos fonológicamente parecidos (por ejemplo D, T, B, C, P) son más difíciles de discriminar, por lo que disminuye su recuerdo.
- *El efecto de habla no atendida*: experimentos en los que los sujetos aprenden un material presentado visualmente mientras alguien recita un texto, muestran que disminuye considerablemente el recuerdo posterior. Dicha alteración se produce porque el material no atendido tiene acceso al almacén fonológico y por lo tanto, interfiere con el recuerdo de las palabras presentadas visualmente. De alguna manera nuestro sistema discrimina el lenguaje y ocupa la capacidad del almacén fonológico de manera obligada.
- *El efecto de la longitud de las palabras*: algunos experimentos comprobaron que la amplitud de memoria disminuía a medida que aumentaba la longitud de las

palabras y que además, este efecto no depende del número de sílabas sino del tiempo necesario para decir la palabra. Así pues, se ha asumido que el efecto de la longitud de las palabras refleja el proceso activo del repaso articulatorio. La amplitud de memoria se considera como una función conjunta del tiempo que tarda en desvanecerse una huella de memoria en el almacén fonológico y de la velocidad con la que puede restablecerse por repaso. Como las palabras cortas pueden repetirse más rápidamente que las largas, la amplitud de memoria aumenta con las palabras cortas y disminuye con las palabras largas.

- *La supresión articulatoria:* se ha demostrado que si se impide que los sujetos puedan repetir subvocalmente mientras se les presenta el material de forma visual, la amplitud de memoria se reduce significativamente. Se cree que esto ocurre porque la supresión impide que conviertan el material visual en material fonológico.

Esquema visuoespacial

La habilidad de desarrollar, inspeccionar y navegar a través de imágenes mentales es una función primordial de la MT visuoespacial.

El esquema visuoespacial lleva a cabo una función similar a la del bucle fonológico a través de la visualización del material visual y espacial, aunque sus características no están todavía tan definidas como las del bucle fonológico. Recibe información tanto desde la percepción visual, como por la recuperación de información procedente del almacén a corto plazo en forma de imágenes. No se sabe si es el mismo sistema el que recibe información de los dos tipos o si existen dos subsistemas separados, uno para información visual y otro para información espacial. Baddeley se inclina por esta última idea, es decir, habría dos subsistemas independientes, pero relacionados (Della Salla, Gray, Baddeley, Allamano y Wilson, 1999).

Ejecutivo central

El ejecutivo central es un concepto derivado del *Sistema Supervisor Atencional* inicialmente propuesto por Shallice, que cumple una función de control con capacidad limitada que puede dedicarse al procesamiento y al almacenamiento a corto plazo de la

información. Representa el más importante pero el menos conocido de los tres componentes iniciales de la MT. Es de carácter fundamentalmente atencional y se asume que su función consiste en decidir a qué información se atiende, qué cantidad de procesamiento consciente se va a necesitar y qué tipo de estrategias de codificación se van a adoptar. Determina cómo se administrarán los recursos cognitivos y cómo se va a suprimir la información irrelevante que podría consumir dichos recursos. Su tarea es integrar los subsistemas esclavos, vincularlos con la información de la memoria a largo plazo y manipular las representaciones resultantes (Baddeley, 2002).

Buffer episódico

Después de una revisión de este modelo tripartito, se agregó un cuarto componente, el buffer episódico, que también es controlado por el ejecutivo central pero es capaz de integrar información de una variedad de fuentes; se considera episódico en el sentido de que retiene episodios donde la información es integrada a través del espacio y del tiempo (Baddeley, 2000).

El buffer episódico es un sistema con una capacidad temporal de almacenamiento limitada que es capaz de integrar información que proviene de diversas fuentes. Está controlado por el ejecutivo central y puede recuperar información en forma de conocimiento consciente, reflexionar sobre esa información y cuando es necesario, manipularla y modificarla. Además, es capaz de almacenar información en códigos multidimensionales, proporciona una “interfase” temporal entre los subsistemas esclavos (el bucle fonológico y el esquema visuoespacial) y la memoria a largo plazo. El “buffer” sirve como un espacio modelo que está separado de la memoria a largo plazo, pero que es un espacio importante en el aprendizaje episódico a largo plazo y que permite establecer representaciones que pueden guiar futuras acciones, como planear una ruta óptima entre dos lugares.

Pareciera que este componente tiene algunas funciones que se habían asignado al ejecutivo central de manera implícita, sin embargo, el ejecutivo es un sistema atencional puro, cuyo rol va más allá de la función de memoria, mientras que el buffer episódico es puramente mnemónico (Baddeley, 2002).

Aunque esta teoría fue propuesta hace ya casi 40 años, continúa desarrollándose y estimulando la investigación y el debate. La conceptualización de Baddeley de la MT

todavía tiene mucha influencia y sirve como fuente de una enorme cantidad de investigación. En la Figura 3 se muestra el modelo actual.

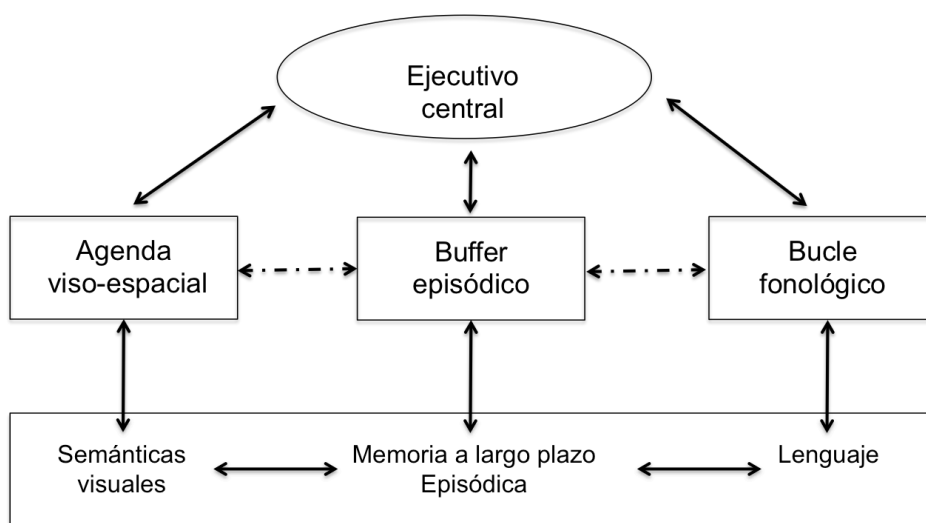


Figura 3. Versión actual del modelo multicomponente de MT de Baddeley. En este esquema se toma en cuenta la relación del modelo con la memoria y el lenguaje, además de agregar el cuarto componente: el buffer episódico. Tomado de Baddeley (2002).

2.3.2. Mecanismos neurales que subyacen a la MT

Ya se ha comentado que la MT puede ser entendida como un conjunto de procesos cognitivos que retiene y almacena una cantidad limitada de información el tiempo suficiente para manipularla y usarla en posteriores tareas cognitivas. La MT incluye entonces dos componentes: un almacenamiento corto (limitado a segundos) y procesos ejecutivos que operan o manipulan el contenido de ese almacén (Smith y Jonides, 1999).

Existen numerosas tareas que se han empleado para estudiar y evaluar la MT en humanos. Muchas de ellas tienen mayores demandas de los aspectos de almacenamiento corto y ensayo de la información – por ejemplo, las tareas de reconocimiento – pero tienen poco requerimiento de procesos ejecutivos. Precisamente, nos interesan tareas con mayor demanda de procesos ejecutivos, es decir, donde se necesita también de la manipulación de la información almacenada. Un ejemplo típico de este tipo de tareas son las variaciones de los cubos de Corsi (principalmente en el orden inverso).

Este tipo de tareas miden la MT visuoespacial, que está relacionada a la posición de los objetos en el medio ambiente (Gutiérrez-Garralda y Fernández-Ruiz, 2011). Se basa en pedirle al sujeto que memorice el orden de una serie de cubos presentados en cierto arreglo espacial porque después tendrá que señalar el orden en que le fueron presentados, que es la llamada condición de orden directo. Posteriormente, en la

condición de orden inverso, se le pide al sujeto que señale el arreglo espacial de los cubos exactamente al revés de como le fueron presentados.

Aunque no son las únicas tareas para estudiar la MT, son las que hemos elegido para estudiar este proceso en pacientes con DM1, razón por la cual es necesario comprender las bases neurales de las mismas.

2.3.3. Memoria de trabajo visuoespacial

La MT visuoespacial está relacionada con el subsistema propuesto por Baddeley y Hitch (1974) como esquema visuoespacial y cuya función primordial es la habilidad de desarrollar, inspeccionar y navegar a través de imágenes mentales.

Se han propuesto dos componentes de las tareas visuoespaciales, un buffer visual que almacena características de la apariencia de los estímulos – como color, forma, tamaño – y una agenda visuoespacial que retiene información de las coordenadas espaciales de ubicación y el movimiento o cambio de posición de los objetos (Logie, 2003); aunque también se propone la existencia de un tercer componente que integra ambos tipos de información (Della Sala et al., 1999; Zimmer, 2008).

En este sentido, se han propuesto varios modelos que intentan caracterizar la organización funcional del procesamiento visuoespacial. Uno de ellos es el modelo del contenido específico, que considera que la corteza prefrontal es organizada por la modalidad de la información almacenada. Supone que el área prefrontal dorsolateral está implicada con la información espacial, mientras que la ventrolateral con información no espacial (incluyendo objetos y rostros). Este modelo es una extensión de las vías del “dónde” (dorsal) y el “qué” (ventral) del procesamiento visual (Courtney, Petit, Maisog, Ungerleider y Haxby, 1998; Logie, 2003; Smith y Jonides, 1999).

Se han tomado como evidencia de este modelo algunos estudios que reportan una asimetría hemisférica, donde se muestran mayores activaciones izquierdas en tareas no espaciales, mientras que en tareas espaciales se observan de manera bilateral o de predominio derecho (Jonides et al., 2003).

Un segundo modelo, el de proceso específico (Carpenter, Adam y Reichle, 2000; D’Esposito et al., 2000; Petrides, 2000) propone que la corteza prefrontal ventrolateral maneja procesos más simples como la codificación activa y la recuperación de la información, mientras que la corteza prefrontal dorsolateral es el sostén de funciones de

orden más alto, como el monitoreo, la manipulación y el control activo de la información, independientemente del tipo (espacial o no espacial).

Zimmer (2008) describe varios estudios que proporcionan evidencia que apoya el modelo de proceso específico, puesto que se ha encontrado que en la corteza frontal es donde se lleva a cabo el procesamiento de las funciones ejecutivas y que el almacenamiento de información específica se realiza en áreas posteriores de la corteza.

En relación a esto, Curtis y D'Esposito (2003) ya habían sugerido que la actividad persistente observada en la corteza prefrontal dorsolateral está relacionada con el mantenimiento de la información, ayudando a dirigir la atención a representaciones internas de estímulos sensoriales y planes motores que están almacenados en regiones posteriores. Parece entonces que la MT consiste en procesos de control ejecutivo gobernado por estructuras prefrontales que obtienen información visual y espacial de las vías ventral y dorsal de áreas posteriores (Glahn et al., 2002; Zimmer, 2008).

2.4. Áreas cerebrales relacionadas con las tareas experimentales del estudio

En general, se han definido varias regiones cerebrales que muestran activación consistente en relación a la ejecución de tareas de MT en diversos estudios (Courtney et al., 1998; Jansman, Ramsey, Coppola y Kahn, 2000; Owen, McMillan, Laird y Bullmore, 2005):

a) Corteza parietal posterior

En específico, se observan activaciones en corteza parietal posterior medial bilateral, incluyendo el precuneus y lóbulo parietal inferior (áreas de Brodman – AB – 7 y 40). Se considera que estas áreas se activan cuando se requiere el almacenamiento corto y el ensayo de material principalmente verbal, pero también visual y espacial.

La corteza parietal también se relaciona con la ejecución de la respuesta al estímulo, pero también se describe como un “buffer de atributos perceptuales” (Owen et al., 2005).

b) Corteza premotora

La actividad de la corteza premotora medial (AB 6 y 8) bilateral se relaciona con el mantenimiento de la atención visuoespacial, principalmente cuando se imponen periodos de retraso entre estímulos. También se observan activaciones de áreas motoras suplementarias (AB 32 y 6), incluyendo el cíngulo dorsal.

c) Cíngulo

El cíngulo anterior se relaciona fuertemente con atención, con la dificultad, la complejidad de la tarea y con el aumento del esfuerzo. Podría estar asociado con el uso de estrategias efectivas para resolverla, además de que parece tener un papel importante en la detección de los errores y en la corrección de los mismos (Rama et al., 2001).

d) Corteza prefrontal rostral bilateral o polo frontal (AB 10)

Se considera involucrada cuando es necesario integrar el procesamiento de dos o más operaciones cognitivas independientes para completar el objetivo, como en las tareas tipo *n-back*.

e) Corteza prefrontal dorsolateral bilateral (AB 9 y 46)

Está implicada en el monitoreo y manipulación de la información, selección de la respuesta, el implemento de estrategias para facilitar la memoria, organización del material antes de la codificación, verificación y evaluación de representaciones recuperadas de la memoria a largo plazo.

f) Corteza prefrontal ventrolateral medial bilateral u opérculo frontal (AB 45 y 47)

Se sugiere que es el sitio donde la información es inicialmente recibida desde las áreas de asociación posterior y donde la organización de esta información da lugar al proceso de mantenimiento y almacenamiento de la MT. Está involucrada en la implementación de un plan intencional para recordar la información.

g) Cerebelo

Chen y Desmond (2005) describieron dos redes cerebrocerebelares para el procesamiento de memoria de trabajo verbal. Una red que comprende áreas frontales (AB 44 y 6) y el hemisferio cerebelar superior (VI o declive y Crus I) relacionada con el control o ensayo articulatorio; y una segunda red que involucra el lóbulo parietal inferior (AB 40) y el hemisferio cerebelar derecho inferior (VIIIB o túbér) relacionada con el almacenamiento fonológico de material verbal y el procesamiento de memoria de trabajo en sí. Aunque Baier, Müller y Dieterich (2014) no encontraron áreas específicas del cerebelo que estén relacionadas con la MT visuoespacial, consideran que la tonsila, el lobulillo semilunar y la pirámide posteriores podrían estar involucradas. De hecho, E, Chen, Ho y Desmond (2014) concuerdan en que el lóbulo VI o declive es el que podría estar involucrado en el procesamiento de MT espacial.

Además de las áreas mencionadas, se ha observado que en tareas que involucran estímulos verbales se activa el giro frontal inferior, cerca del área de Broca (relacionada con el ensayo articulatorio), el giro supramarginal de la corteza parietal posterior y el lóbulo parietal superior (para almacenamiento del material verbal) del hemisferio izquierdo (Jonides et al., 2003; Smith y Jonides, 1999).

Por su parte, Zimmer (2008) propone que se podrían tener dos representaciones que proveen información espacial a la memoria de trabajo. Un código retrospectivo que representa eventos pasados como un input del trazo de memoria en regiones parietales y un código prospectivo en la corteza prefrontal dorsolateral que representa coordenadas para acciones futuras (movimiento de los ojos). Quizá por esto se han encontrado también activaciones en áreas oculomotoras en estas tareas.

Queda claro que no podemos hablar de un sistema específico dedicado a la MT. Se trata de una red de estructuras neurales que cambia con diferentes tareas y con demandas específicas (Zimmer, 2008). Por eso, en los estudios de IRMf durante la ejecución de tareas de MT deben esperarse activaciones relacionadas con el tipo de estímulos, como ya se ha mencionado.

2.5. Memoria de trabajo en pacientes con DM1

Sommerfield, Deary, McAulay y Frier (2003) evaluaron diferentes tipos de memoria en pacientes con DM1, donde la memoria diferida y la MT fueron las más afectadas. Encontraron que la MT estaba deteriorada durante los estados tanto de hipoglucemia como de euglucemia, sin embargo, era especialmente susceptible a los efectos de hipoglucemia. Estos autores consideran que el deterioro en MT está relacionado con afectación de la vida diaria de los pacientes, incluyendo implicaciones prácticas como habilidades para el trabajo o conducir un auto.

Precisamente, otra investigación donde se pidió a pacientes con DM1 que realizaran una tarea de MT (test PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test –) durante hipoglucemia, se observó un deterioro significativo en el desempeño de esta tarea. Estos pacientes eran choferes que tenían historia de accidentes vehiculares en los últimos dos años y mostraron déficits en MT incluso en estado de euglucemia. Aunque el papel de la MT mientras se conduce un auto no se ha estudiado mucho, los autores especulan que los individuos con déficit en MT son menos hábiles para mantener y procesar toda la información relevante para tomar decisiones al conducir (Campbell et al., 2010).

Bolo et al., (2011) describieron que los pacientes con DM1 muestran un patrón diferente de activación cerebral en respuesta a una tarea de MT en comparación con sujetos control durante hipoglucemia. Específicamente, encontraron que las respuestas de activación relacionadas a la tarea de MT se incrementaron en varias regiones corticales incluyendo las cortezas parietal y frontal, hipocampo y cerebelo. Aunque las regiones principales del procesamiento de la MT son las cortezas dorsolateral y prefrontal medial, así como el cíngulo anterior, otras regiones como el lóbulo parietal y el cerebelo se conoce que tienen un rol suplementario; y si estas regiones se activaron más en los pacientes con DM1, los autores sugirieron que las regiones cerebrales pueden estarse reclutando de manera suplementaria para ayudar a preservar el desempeño cognitivo.

Wessels et al., (2006) realizaron un estudio usando IRMf en el que pretendían probar si la activación de áreas cerebrales es diferente en pacientes diabéticos con o sin retinopatía durante euglucemia e hiperglucemia en una tarea de MT cuya demanda cognitiva se va incrementando (tarea tipo *n-back*). Encontraron diferencias significativas en la activación de áreas cerebrales entre los pacientes con y sin retinopatía cuando la demanda cognitiva era más alta. Durante la euglucemia, el grupo con retinopatía mostró

una mayor activación en el giro frontal superior. Durante hipoglucemia, se observó mayor activación en el lóbulo occipital izquierdo. Por otro lado, en este mismo estudio se observó que la red llamada Default Mode Network (DMN), red que se activa en estado de reposo normalmente y se suspende durante esfuerzo cognitivo, precisamente durante la hipoglucemia tuvo menor desactivación en corteza medial frontal bilateral, el cíngulo anterior izquierdo, cíngulo posterior, el lóbulo parietal izquierdo y el giro órbita-frontal derecho en pacientes con DM1, tanto en pacientes con y sin retinopatía. En cambio, los patrones de activación y desactivación de esta misma red fueron similares entre los grupos durante el estado de euglucemia.

Ciertamente, este fallo para suprimir la activación en la red DMN es consistente con la interpretación de que los pacientes con DM1 necesitan reclutar más recursos cerebrales para la preservación cognitiva. Además, se observó que el desempeño conductual y de tiempos de reacción del grupo de diabéticos es similar al de los sujetos control, lo que refuerza la hipótesis de que estos pacientes podrían involucrar más regiones cerebrales para mantener el mismo desempeño y para compensar la ineficiencia cerebral atribuida a recursos cerebrales reducidos (Bolo et al., 2011; Wessels et al., 2006). Estos estudios confirman que la IRMf es una técnica que puede ser útil en el estudio del funcionamiento cerebral en pacientes con DM1. Por tanto, a continuación se describe en qué consiste.

2.6. Resonancia Magnética Funcional

Un objetivo primordial de las neurociencias es comprender las relaciones entre las estructuras y las funciones del cerebro humano. Para lograr este objetivo, se puede usar la IRMf. Esta técnica crea imágenes que representan un marcador de la actividad del cerebro (Morgan, Mishra, Newton, Gore y Ding, 2009), por lo tanto, es una medida indirecta de la actividad neuronal (Arthurs y Boniface, 2002; Vaghela, Kesavadas y Thomas, 2010).

Entre las ventajas de la IRMf se encuentra su alta resolución espacial, su capacidad para mostrar una red completa de áreas cerebrales comprometidas cuando un sujeto realiza una tarea particular, así como su seguridad, ya que es una herramienta no invasiva que permite llevarse a cabo en repetidas ocasiones en el mismo sujeto sin ningún riesgo para su salud (Logothetis, 2008).

Por estas razones, la IRMf ha tenido un amplio uso en investigación clínica, por ejemplo, para identificar actividad cerebral anormal durante el desempeño de diversas tareas en una variedad de poblaciones de pacientes (Bandettini, 2009; Dickerson, 2007). Siguiendo esta lógica, podríamos esperar que la IRMf también resultará útil para el estudio de determinadas funciones cognitivas, en este caso la MT en pacientes con DM1.

Bases físicas de la resonancia magnética

La información obtenida en resonancia magnética proviene de las propiedades magnéticas naturales de los átomos. Bajo condiciones normales, la energía térmica causa que los protones giren sobre sí mismos. Este movimiento de espín de un protón tiene dos efectos. Primero, puesto que el protón tiene una carga positiva, su espín genera una corriente eléctrica. Esta corriente induce un momento de fuerza cuando se coloca dentro de un campo magnético; a este momento de fuerza se le llama momento magnético o de espín. Segundo, dado que el protón tiene un número impar de protones, su espín resulta en un momento angular. Si ambos tipos de momentos están presentes, se dice que el núcleo del átomo posee la propiedad de resonancia magnética nuclear. Precisamente porque el hidrógeno tiene un número impar de protones, es que puede tener esta propiedad. De esta manera, la señal fundamental de la resonancia magnética viene de los átomos de hidrógeno, los cuales son abundantes en las moléculas de agua del organismo, incluyendo el cerebro. En condiciones normales, los protones de los átomos de hidrógeno están orientados aleatoriamente debido al momento de espín. En la presencia de un campo magnético, estos átomos de hidrógeno cambian su orientación y comienza el momento orbital, dando lugar a dos estados: uno paralelo al campo magnético y otro en antiparalelo (Figura 4).

Los protones en el estado paralelo tienen un nivel de energía bajo y son más estables, mientras que los protones en el estado antiparalelo tienen un nivel más alto de energía, pero son inestables (Amaro y Barker, 2006; Huettel et al., 2008).

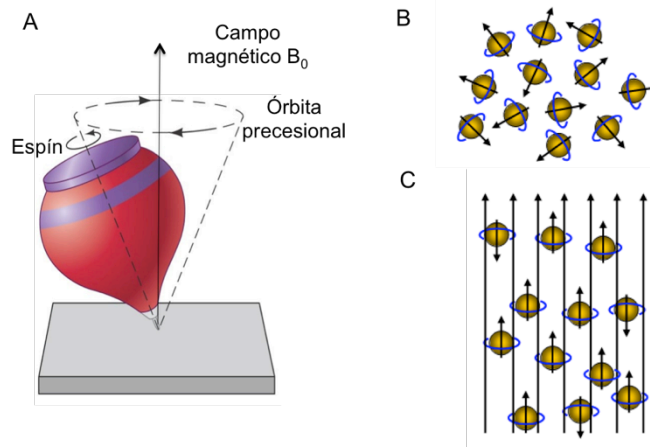


Figura 4. Representación del momento orbital y de espín de un núcleo atómico. Los elementos con un número impar de protones en su núcleo, giran sobre su propio eje en un movimiento llamado espín. Mientras que el movimiento de precesión se asemeja al de un trompo (A). Normalmente, los protones están orientados aleatoriamente debido al momento de espín (B). Bajo un campo magnético, los espines se alinean de acuerdo con la dirección de éste, ya sea de forma paralela o antiparalela (C). Imagen adaptada de Huettel, Song y McCarthy (2008).

Los espines absorben la energía que se aplica en un escáner de resonancia magnética a una frecuencia característica (64 MHz en un escáner de 1.5 Tesla) y cambian a un estado de alta energía, en un proceso conocido como excitación. Cuando se retira el pulso de excitación, el sistema de espines emite la energía electromagnética que ganó durante la excitación y regresan al bajo nivel para restablecer la proporción equilibrada de estados de energía. Durante este periodo, esta radiación es detectada por una antena o bobina de radiofrecuencia (Amaro y Barker, 2006; Heeger y Ress, 2002).

La señal de resonancia magnética creada después del pulso de excitación decae con el tiempo, generalmente en segundos, fenómeno llamado relajación, que es cuando el sistema de espines gradualmente pierde la energía que absorbieron. Esta pérdida de energía donde los espines en el estado antiparalelo regresan a su estado paralelo, se conoce como relajación longitudinal. La constante de tiempo que describe la recuperación del componente longitudinal de una magnetización neta en el tiempo, es lo que se le llama T_1 .

Debido a que los espines se excitan al mismo tiempo, ejercen efectos uno sobre otro, de manera que las interacciones entre espines causa que unos tengan movimientos orbitales rápidos y el de otros sea más lento. Al proceso de relajación entre los espines (espín-espín), se le llama relajación transversa. La pérdida de señal por este mecanismo se llama decaimiento T_2 y se caracteriza por una constante de tiempo también conocida como T_2 .

Los efectos combinados de la interacción espín-espín y las inhomogeneidades del campo magnético llevan a un proceso de relajación conocido como decaimiento de T_2^* , caracterizada por la constante de tiempo T_2^* .

Es importante reconocer que en el contexto de la resonancia magnética, una imagen no es una fotografía, es un mapa que representa la distribución espacial de alguna propiedad relacionada a los espines. Estas propiedades pueden reflejar la densidad de los espines, su movilidad o los tiempos de relajación T_1 o T_2 de los tejidos en donde están dichos espines.

Aunque T_2 y T_2^* están relacionados, la primera siempre es mayor que la segunda, entonces el decaimiento de T_2 es más lento que el decaimiento de T_2^* . Esto es importante, ya que es la base del contraste tipo BOLD que se usa en IRMf. Las imágenes T_2^* son sensibles a la cantidad de hemoglobina desoxigenada presente en el tejido que se está resonando. Precisamente, la cantidad de desoxihemoglobina cambia de acuerdo a las demandas metabólicas de neuronas activas, tema que se detallará a continuación (Heeger y Ress, 2002; Huettel et al., 2008; Logothetis y Wandell, 2004).

De la actividad neuronal a la actividad hemodinámica

El método más usado para producir información relacionada con la función cerebral es el BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). Este método está basado en imágenes de resonancia magnética sensibles a los cambios de oxigenación de la hemoglobina.

En condiciones normales, durante la ejecución de una tarea en particular hay un incremento local de actividad neuronal y consecuentemente, aumento en la demanda local de energía. Por ende, aumenta el consumo de glucosa y de oxígeno. Esto a su vez ocasiona incrementos en el flujo y volumen sanguíneo cerebral debido a vasodilatación. De hecho, este incremento es siempre más grande que la tasa metabólica de consumo de oxígeno (CMRO₂), lo que resulta en un exceso de sangre oxigenada en ese sitio en particular. Puesto que el oxígeno va unido a la hemoglobina, al entregar dicho oxígeno para los procesos del ciclo de Krebs, la oxihemoglobina se convierte en desoxihemoglobina. Como consecuencia, la razón entre oxi y desoxihemoglobina se incrementa, lo que conduce a una alta señal de las imágenes BOLD. Pues la oxihemoglobina es diamagnética y presenta una débil repulsión al campo magnético,

mientras que la desoxihemoglobina es paramagnética, es atraída hacia el campo magnético. Se requieren fuertes campos magnéticos para poder apreciar el contraste basado en la concentración de oxígeno en el flujo sanguíneo cerebral y se deben utilizar secuencias de resonancia magnética sensibles a T_2^* .

De esta manera, la IRMf crea imágenes que están correlacionadas con las demandas metabólicas de la actividad neuronal, es decir, no es una medida directa de la actividad neuronal *per se*. Pero sí puede decirse que la señal BOLD resulta de los cambios en las propiedades magnéticas de las moléculas del agua (en particular del hidrógeno), las cuales manifiestan la influencia paramagnética de la desoxihemoglobina, que es un reflejo fisiológico del consumo de oxígeno, que a su vez es una correlación de los cambios en la actividad neuronal provocada por un proceso cognitivo.

Estos eventos ocurren en el tiempo, produciendo una función de señal compleja de resonancia magnética relacionada al estímulo neuronal: la función de respuesta hemodinámica (Figura 5).

Esta evolución temporal del efecto BOLD de un estímulo breve no es estática y puede ser modelada usando funciones matemáticas. El primer momento del procesamiento del estímulo en una cierta región cerebral se acompaña de un incremento transitorio en la concentración de desoxihemoglobina: el *dip* inicial. Luego hay un incremento en la razón oxi/desoxihemoglobina que conduce al efecto BOLD (incremento de la señal de resonancia magnética), el cual es proporcional a la actividad neural subyacente. Este efecto BOLD eventualmente alcanza una meseta si el estímulo se mantiene el tiempo suficiente. Una vez que termina el estímulo, la señal de resonancia magnética regresa a la línea base, incluso llega el momento en que sobrepasa esta línea base: el efecto *undershoot*. Se cree que este efecto se deriva del hecho de que el volumen sanguíneo regional se normaliza más lento que los cambios en el flujo sanguíneo, causando una relativamente alta concentración de desoxihemoglobina (Amaro y Barker, 2006; Huettel et al., 2008; Logothetis, 2008; Vaghela et al., 2010).

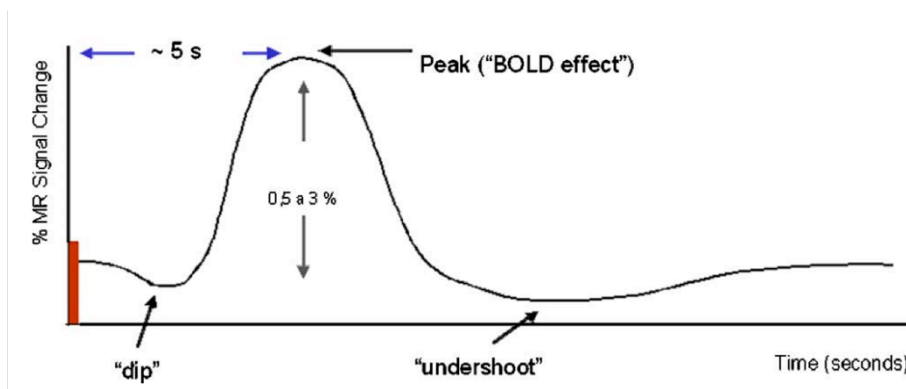


Figura 5. Función de respuesta hemodinámica. Los cambios hemodinámicos en respuesta a la actividad neuronal tardan alrededor de 5s para que se de el efecto BOLD como tal. Sin embargo, se considera que el incremento de esta señal a partir del estado basal es tan solo del 0.5 al 3%. Tomado de Amaro y Barker (2006)

Obtención de imágenes

El requerimiento básico para obtener señal de IRMf es identificar los voxels⁹ activados significativamente mientras el paciente desempeña una tarea. Se presentan al paciente varios paradigmas, que se dividen en estado de control y estado de activación. Se obtienen las imágenes mientras el paciente desempeña la tarea. Se puede considerar que los datos de IRMf consisten en una matriz tridimensional de elementos volumétricos (voxels) que se obtiene de manera repetida en el tiempo.

Las imágenes obtenidas deben seguir un pre-proceso que se realiza en computadora con el objetivo de reducir la variabilidad en los datos que no es asociada con la tarea experimental y para preparar los datos para el análisis estadístico (Huettel et al., 2008).

Esto resulta en una enorme cantidad de datos que son analizados estadísticamente para identificar el área o las áreas de actividad cerebral que corresponde con la tarea desempeñada. Este análisis se lleva a cabo mediante técnicas de postproceso de imágenes. Finalmente, los datos concernientes a las áreas cerebrales activadas se superponen en imágenes de alta resolución para ofrecer una atractiva visualización de los resultados (Matthews y Jezzard, 2003).

⁹ Voxel es una palabra derivada de "volumetric pixel" (pixel volumétrico), es un elemento de volumen que representa un valor en una cuadrícula tridimensional.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe evidencia clínica tanto en niños como en adultos, de que en comparación a sujetos sanos, los pacientes con DM1 muestran deficiencias cognitivas en una variedad de pruebas neuropsicológicas (Biessels y Reijmer, 2014a; Marzelli et al., 2014). Sin embargo, las investigaciones no son consistentes respecto a los dominios cognitivos afectados o su severidad (Brands et al., 2005).

Muchos estudios apoyan la evidencia de que el efecto negativo de la DM1 en el funcionamiento neuropsicológico está relacionado con anormalidades estructurales, metabólicas y funcionales del cerebro (Antenor-Dorsey et al., 2013; Bolo et al., 2011; Hughes et al., 2013; Franc et al., 2011; Kodl et al., 2008; Musen et al., 2006; Northam et al., 2009; van Duinkerken et al., 2012; Wessels et al., 2006), pero la mayoría de ellos asocian las alteraciones cognitivas con la hipoglucemia, la hiperglucemia o la presencia de ambos extremos glucémicos. Aunque representan un menor número en la literatura, también hay investigaciones que apoyan la idea de que la DM1 puede afectar la cognición independientemente del control glucémico (Barnea-Goraly et al., 2014; Marzelli et al., 2014; van de Ven, Tack, Heerschap, van der Graaf y de Galan, 2013; Musen, 2008).

Se sugiere que el cerebro en desarrollo es particularmente vulnerable a los efectos de la DM1 (Asvold et al., 2010; Biessels y Reijmer, 2014a; Brands et al., 2004). Si consideramos que la DM1 representa una mayor dificultad de las células para obtener la energía que necesitan para funcionar adecuadamente, es lógico pensar que el cerebro también sufra consecuencias que lo afecten en su integridad holística, aunque su intrincada conectividad interna y las características anatómicas diferenciales de sus distintas áreas constituyentes no permitiría descartar por completo un efecto deletéreo asimétrico. Siguiendo esta línea de pensamiento, sería posible hipotetizar que aquellas funciones derivadas de la participación coordinada de distintas estructuras neurales, en particular aquellas que evolutivamente maduran en etapas más tardías de la ontogénesis, podrían resultar afectadas si el trastorno inicia en edades donde aún no se ha completado el neurodesarrollo. Precisamente, la función cognitiva podría irse deteriorando lenta y silenciosamente a lo largo del curso evolutivo de la DM1, de manera que los mecanismos de compensación permitirían que el paciente permanezca relativamente funcional en su vida cotidiana. Sin embargo, la elaboración, desarrollo y posibles mecanismos de compensación *per se* no se conocen aún.

De hecho, dado que la DM1 suele diagnosticarse en la infancia o la adolescencia, no se sabe a ciencia cierta si el curso normal de la enfermedad – independiente o al menos sin dependencia directa del control glucémico – podría afectar la función cerebral de manera sutil pero lo suficiente, como para alterar el procesamiento neural sin que esto se evidencie conductualmente en la vida diaria. En este sentido, van Harten, de Leeuw, Weinstein, Scheltens y Biessels (2006), proponen que sean precisamente pacientes sin evidente deterioro cognitivo los que deberían evaluarse exhaustivamente para así encontrar las posibles causalidades de las sutiles alteraciones de las funciones cognitivas.

Por todo lo anterior, es importante estudiar pacientes con DM1 a los que se les haya diagnosticado la enfermedad durante el neurodesarrollo, pero que tengan una inteligencia normal, sin comorbilidades y que al menos en los últimos dos años tengan cierta estabilidad en sus niveles glucémicos. Esto último es necesario porque no es de nuestro interés el estudiar los efectos que tiene la hipoglucemia o la hiperglucemia en la cognición, pues muchos estudios anteriores han abordado este tema.

Considerando que el metabolismo cerebral está alterado en pacientes con DM1 (Duarte et al., 2012; Lyoo et al., 2009), cabría esperar cambios significativos en la activación BOLD durante la realización de una tarea que represente una demanda cognitiva sustancial, aún en presencia de respuestas conductuales normales. Una de las funciones cognitivas con alta exigencia de recursos neuronales en la que se ha observado que los pacientes con DM1 han mostrado dificultades, es la MT. Específicamente, un metaanálisis realizado por Naguib et al., (2009), considera a la MT visuoespacial como una de las más afectadas. Otro estudio reporta que los pacientes muestran un patrón diferente de activación cerebral en respuesta a una tarea de MT en comparación con sujetos control (Bolo et al., 2011). Considerando que la MT constituye un elemento de soporte básico a funciones cognitivas más complejas, podría especularse que una alteración metabólica sostenida como la causada por la DM1 genere disfunción de las redes neurales involucradas en este procesamiento, lo cual podría evidenciarse (aún en ausencia de un deterioro cognitivo visible conductualmente) mediante técnicas de IRMf, ante la ejecución sostenida de este tipo de tareas.

Por todo lo anteriormente expuesto, nos interesa estudiar comparativamente los patrones de activación cerebral BOLD de pacientes con DM1 versus controles sanos pareados, durante la ejecución de una tarea de MT visuoespacial. Por la evidencia que aportan los estudios que sugieren que las dificultades cognitivas están relacionadas con

alteraciones metabólicas, estructurales y funcionales del cerebro, esperamos que efectivamente, este patrón de activación sea diferente entre pacientes y controles. Sin embargo, cabe aclarar que hasta ahora no se sabe cuál es el mecanismo de estas alteraciones, ni cómo la DM1 afecta el cerebro o qué variables pueden estar implicadas. Este trabajo no pretende ser exhaustivo en este sentido, sino contribuir en la búsqueda de estos mecanismos, que en el futuro podrían ayudar a identificar los pacientes con mayor susceptibilidad de desarrollar deterioro cognitivo, aún antes de este que sea evidente.

Es por ello que nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo general

Comparar el patrón de activación neural funcional – señal BOLD – de un grupo de sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1 versus controles sanos, durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoespacial.

Objetivos específicos

1. Comparar el patrón de activación neural funcional (áreas específicas activadas y magnitud de respuesta BOLD) durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoespacial en sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1 y del grupo control.
2. Comparar el patrón de activación neural funcional (áreas específicas activadas y magnitud de respuesta BOLD) durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoverbal en sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1 y del grupo control.

Hipótesis General

Los sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1 mostrarán un rendimiento conductual similar al del grupo control durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoespacial, pero con diferencias significativas en cuanto a la activación funcional cerebral subyacente, medida según la técnica BOLD de IRMf.

Hipótesis Particulares

1. Los sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1 tendrán un rendimiento conductual similar al del grupo control durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoespacial.
2. Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 mostrarán un patrón de activación cerebral BOLD diferente al exhibido por un grupo de controles sanos durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoespacial. En particular, y como probable efecto de una menor “desactivación funcional” desde el reposo, esperamos una mayor actividad en la corteza medial y órbito-frontal, el giro cingulado y la corteza parietal de los pacientes con DM1.

4. METODOLOGÍA

4.1. Participantes

Selección de la muestra

La muestra fue seleccionada a través de un muestreo intencional y por cumplimiento de criterios de inclusión. Los pacientes fueron reclutados de dos asociaciones especializadas en diabetes, de la consulta externa del Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde” y de la consulta externa del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional de Occidente. Mientras que los sujetos control se contactaron en su mayoría a través de los mismos pacientes.

Originalmente, se reclutaron 22 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que aceptaron participar. Sin embargo, se excluyeron 6 de ellos por presentar movimiento excesivo en la imagen de IRMf. De igual manera, se reclutaron 19 sujetos control, de los cuales se excluyeron 3 por el mismo motivo. La muestra final está compuesta por 16 pacientes con DM1 y 16 sujetos control pareados por género, edad y escolaridad.

Criterios de inclusión:

- Sujetos diestros de ambos sexos entre 14 y 30 años de edad.
- Tener mínimo 4 años de evolución de la enfermedad.
- CI dentro del rango normal según el WAIS-III (2003; puntuación de CI mínimo de 90)
- Ausencia de depresión según el Inventario de Depresión de Hamilton (García-Portilla et al., 2006; puntuación entre 0 y 7).
- Escolaridad mínima de 9 años (secundaria terminada).

Criterios de exclusión:

- Antecedentes previos de alteraciones del desarrollo, dependencia o abuso de sustancias, de patología neurológica, psiquiátrica o neuroquirúrgica.

- Presencia de periodos frecuentes de hipo o hiperglucemia que hayan determinado la necesidad de 1 o más hospitalizaciones en los últimos dos años.
- Presencia de dos eventos hipoglucémicos como mínimo en el último mes.
- Ser fumador activo.
- No ser candidato para resonancia magnética (por uso de brackets, marcapasos o cualquier objeto metálico irremovible en el cuerpo, por ejemplo).
- Agudeza visual fuera de límites normales (20/20 en la exploración de la cartilla de Jagger) o que impida ver los estímulos a través del sistema de googles.
- No haber terminado cualquiera de las tareas experimentales.
- Movimiento durante la ejecución de las tareas experimentales, que impida la obtención adecuada de imágenes a partir de la Resonancia Magnética funcional.

4.2. Tareas experimentales

Las tareas experimentales se programaron en E-prime Studio v.2.0 (Psychology Software Tools, Inc., 2010) y fueron proyectadas a través de un sistema de googles. Las respuestas se registraron en una botonera con cuatro botones – compatible con resonancia magnética – con su mano derecha.

Las tareas experimentales consistieron en dos pares de tareas (Figura 6).

Primer par de tareas

Tarea A. Dentro de cada bloque de activación se presentan dos ensayos. Al inicio de cada ensayo aparecen las instrucciones “ORDEN DIRECTO” al centro de la pantalla. Después, también en el centro de la pantalla aparece un punto de fijación (cruz) en color blanco. Tres o cuatro cuadrados blancos se presentan secuencialmente en diferentes posiciones de la pantalla, (en el período de demora se pone el punto de fijación en color rojo). El sujeto tiene que atender la posición espacial y el orden de aparición de los cuadrados. Después de una cierta demora, aparecen de nuevo los cuadrados (esta vez en color rojo) siguiendo una secuencia que puede corresponder o no al orden en que se presentaron inicialmente. El sujeto debe presionar el botón 1 si el orden corresponde al inicial, o presionar el botón 2 si se presentaron en otro orden.

Tarea B. Es exactamente igual que la tarea A, pero la instrucción es “ORDEN INVERSO” y se pide al sujeto que presione el botón 1 si el orden de la secuencia de los cuadrados de color rojo corresponde al orden inverso presentado inicialmente o el botón 2 si la secuencia tuvo un orden diferente.

Segundo par de tareas

Tarea C. Cada bloque de activación consta de dos ensayos. Al inicio de cada ensayo aparecen las instrucciones, que son “ORDEN DIRECTO”. También aparece un punto de fijación (cruz) en color blanco al centro de la pantalla. El nombre de tres o cuatro animales diferentes (escritos en color blanco) se presentan secuencialmente en diferentes posiciones de la pantalla (en el período de demora se cambia el punto de fijación a color rojo). El sujeto es instruido para atender la posición en la pantalla y el orden de aparición en cada caso, no así al significado de las palabras. Después de una cierta demora, aparecen de nuevo las palabras (esta vez en color rojo) siguiendo una secuencia que puede corresponder o no al orden en que se presentaron inicialmente. El sujeto debe presionar el botón 1 si el orden corresponde al inicial, o presionar el botón 2 si se presentaron en otro orden. Se balanceó la frecuencia de los nombres empleados de acuerdo a Zarabozo (2010).

Tarea D. Es exactamente igual que la tarea C, pero las instrucciones son “ORDEN INVERSO” y se pide al sujeto que presione el botón 1 si el orden de la secuencia de las palabras de color rojo corresponde al orden inverso presentado inicialmente o el botón 2 si la secuencia tuvo un orden diferente.

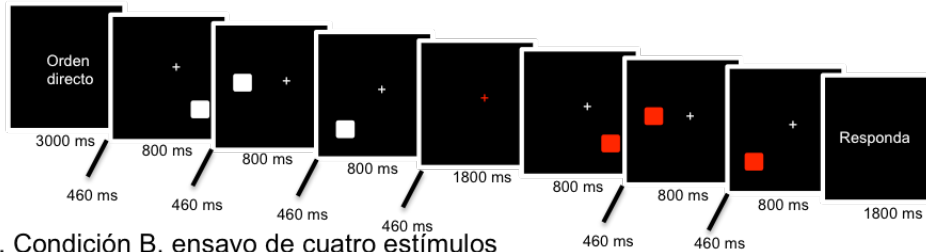
Como se puede observar en la anterior descripción, las tareas A y C corresponden a una actividad que solo involucra memoria a corto plazo sin manipulación de la información, mientras que las tareas B y D requieren de memoria de trabajo.

4.3. Estímulos

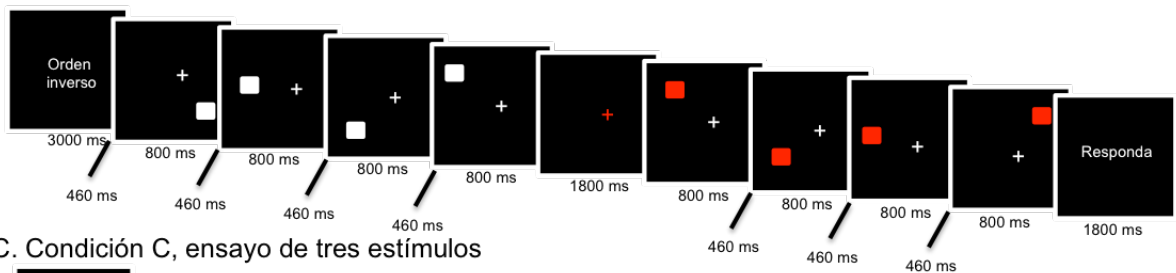
Las tareas experimentales tienen un diseño factorial y por bloques. En el primer par de tareas se usan cuadrados de 60x60 píxeles en color blanco y color rojo. Las palabras del segundo par de tareas tienen letra Arial tamaño 40 con los mismos colores blanco y rojo del primer par de tareas. Las instrucciones, el punto de fijación y el asterisco de

reposo en ambos pares de tareas también tienen una fuente Arial en tamaño 40. Las instrucciones iniciales tenían una duración de 3000 ms. La presentación de cada estímulo fue de 800 ms, mientras que el intervalo inter-estímulo fue de 460 ms. El período de retraso así como el de respuesta, tenían una duración de 1800 ms cada uno.

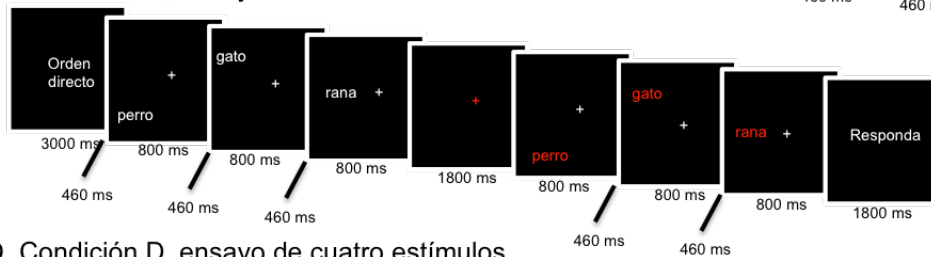
A. Condición A, ensayo de tres estímulos



B. Condición B, ensayo de cuatro estímulos



C. Condición C, ensayo de tres estímulos



D. Condición D, ensayo de cuatro estímulos

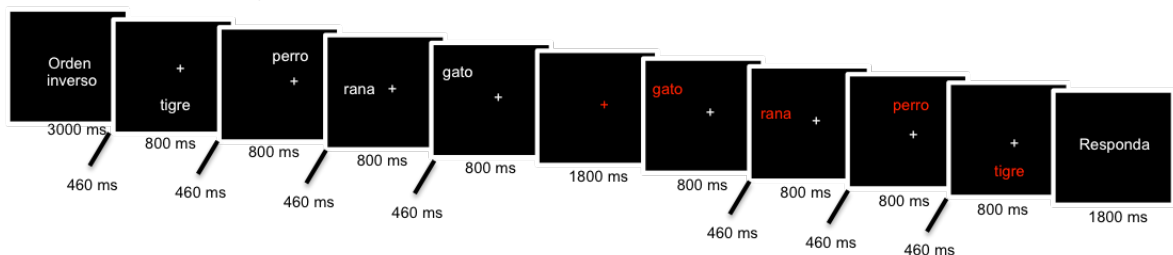


Figura 6. Esquema de las tareas experimentales del estudio. Se ejemplifica solo un ensayo de cada condición. Para cada condición hay dos ensayos por bloque, el primero de tres estímulos y el segundo de cuatro.

4.4. Diseño experimental y sistema de registro

Para la adquisición de imágenes se utilizó un escáner GE Excite HDxT de 1.5 Tesla (General Electric Medical System, Milwaukee, WI), con una antena circular estándar de ocho canales con almohadillas para restringir el movimiento de la cabeza. El primer scan fue un localizador para el posicionamiento de los planos de la imagen funcional. Antes de

cada estudio funcional se adquirió una serie axial T2 de cada sujeto para ser usada como referencia anatómica en el análisis, además de un pulso de secuencia de imágenes rápidas en 3 dimensiones (SPGR) de alta resolución. Para las imágenes funcionales se obtuvieron 32 cortes axiales adquiridos en orden secuencial ascendente, con grosor de 4 mm y espaciador de 0 mm en un plano axial oblicuo usando imágenes eco-planares (EPI), con un TR (repetition time) de 3000 ms, un TE (tiempo de eco) de 60 ms, flip angle de 90° y matriz de 64x64.

El paradigma está constituido por bloques de activación de 21 segundos y bloques de reposo de 21 segundos, comenzando con un bloque de reposo. En total, son 8 bloques de activación. De esta manera, se obtienen dos bloques de activación para cada una de las cuatro condiciones. La duración total de cada par de tareas es de 6:12 minutos, en los que se obtuvieron un total de 124 volúmenes cerebrales. Por razones del tiempo de adquisición y del diseño experimental, se eliminaron 12 volúmenes por tarea, dejando un total de 112 para el análisis estadístico (Figura 7). Los volúmenes eliminados corresponden a los dos primeros, donde solo aparecen mensajes que indican al sujeto que la tarea está por iniciar. De igual manera, antes de cada bloque de activación, se eliminó un volumen que presentaba un recordatorio breve de las instrucciones de cada condición para indicar al sujeto que había terminado el reposo y que había que seguir con la tarea. Estos fueron 8 volúmenes en total. Además, los dos últimos volúmenes que indicaban que la tarea había finalizado también fueron descartados.

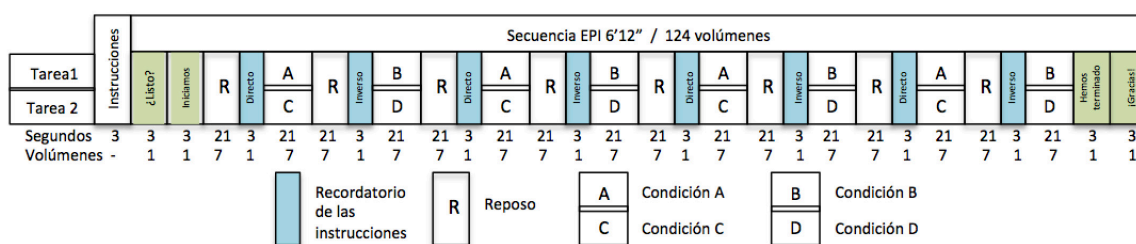


Figura 7. Esquema del paradigma funcional del estudio. Los volúmenes en color verde y azul corresponden a los que no fueron considerados para realizar el análisis estadístico.

4.5. Procedimiento

Antes de iniciar la búsqueda de los sujetos para participar en el estudio, se diseñaron las tareas experimentales. Se realizó una prueba piloto con sujetos normales con el objetivo de probar que dichas tareas funcionaran de manera adecuada. Por otro

lado, se aprovechó para pilotear las instrucciones escritas y así lograr que se comprendieran bien. Una vez que se comprobó que las tareas y sus instrucciones cumplían con lo esperado, se inició la captación de sujetos para la muestra.

En el primer contacto con los pacientes, se explicó el motivo del estudio y se les pidió su participación voluntaria. Aquellos que aceptaron, se les administró un cuestionario breve con la finalidad de verificar que cumplieran criterios de inclusión (Anexo 1). Luego se les citó a una sesión donde se les realizó una evaluación de CI, con una duración total de 1 hora.

Posteriormente, dentro de la semana anterior al estudio de IRMf, se hizo una segunda cita individual de 30 minutos para llevar a cabo un entrenamiento con la finalidad de que se familiarizaran con las tareas a realizar dentro del resonador.

Para el entrenamiento se diseñó una caja donde el sujeto puede meter la cabeza y puede ver a través de una tableta electrónica la presentación de los estímulos diseñada previamente en power point. El objetivo de esta caja era lograr simular las características de permanencia dentro de un resonador: estar acostado y que todo estuviera oscuro a excepción de los estímulos presentados. Además, mientras realizaban las tareas, se les pidió simular las respuestas con una botonera hecha de cartón y que se colocaba en su mano derecha. Mientras tanto, se puso en marcha una grabación del sonido real del resonador.

Las tareas de entrenamiento fueron diseñadas de manera muy similar a las tareas a realizar dentro del resonador. En el Anexo 2 se encuentran las instrucciones que se dieron a los sujetos para realizar estas tareas. Para realizar un ensayo con máxima analogía al experimento posterior, las tareas de entrenamiento consistieron en dos pares de tareas que se describen a continuación.

Primer par de tareas. En el centro de la pantalla aparece un punto de fijación (cruz) en color blanco. Dos círculos blancos aparecen uno después de otro secuencialmente en diferentes posiciones de la pantalla. Una vez que se han presentado los dos círculos, el punto de fijación cambia a color rojo (es el tiempo de demora). Después aparecen de nuevo dos círculos uno después de otro, pero en color rojo, siguiendo una secuencia que puede corresponder o no al orden en que se presentaron inicialmente los blancos. Si las instrucciones dicen "ORDEN DIRECTO", el sujeto debe presionar el botón 1 si el orden y la posición de los círculos corresponden al inicial, o presionar el botón 2 si se presentaron en

un orden diferente (Tarea 1). En cambio, si las instrucciones dicen “ORDEN INVERSO”, el sujeto debe presionar el botón 1 si el orden y la posición de los círculos corresponden exactamente al inverso del presentado al inicio, o presionar el botón 2 si se presentan en un orden diferente (Tarea 2).

Segundo par de tareas. Son exactamente igual que las anteriores, pero en vez de círculos blancos aparecían dos series de cuatro letras (por ejemplo “aaaa”) con fuente en color blanco y posteriormente en lugar de los círculos rojos, las fuentes también eran color rojo. El sujeto fue instruido para atender la posición en la pantalla y el orden de aparición en cada caso, no así a las letras. Si la instrucción dice “ORDEN DIRECTO”, el sujeto deberá presionar el botón 1 si el orden y la posición de las letras rojas corresponden con el de las letras blancas, o presionar el botón 2 si el orden es diferente (Tarea 3). Si las instrucciones dicen “ORDEN INVERSO”, el sujeto debe presionar el botón 1 si el orden y la posición de las letras rojas corresponden exactamente al inverso presentado con las blancas, o presionar el botón 2 si se presentaron en otro orden (Tarea 4).

En caso de que los sujetos presentaran dificultades para realizar estas tareas de entrenamiento, se explicaban y resolvían dudas hasta lograr un 90% de desempeño correcto.

Para el estudio de IRMf se pidió a los sujetos que 12 horas previas del estudio se abstuvieran de ingerir alcohol, té, café, cigarro o cualquier otra sustancia que pudiera alterar el SNC. Además, se les solicitó que acudieran con ropa cómoda, sin objetos metálicos. Minutos antes de realizar el estudio se les dio a leer las instrucciones de las tareas (Anexo 3) y se les tomó el nivel de glucosa en sangre con un glucómetro (Accu-Check Active).

4.6. Variables

Derivado del diseño experimental y el procedimiento descritos, nuestras variables son:

Variables independientes

De estímulo:

- Condiciones de la tarea (A, B, C y D)

De estado:

- Grupo al que pertenecen los sujetos de la muestra (pacientes y controles)
- Edad
- Escolaridad

Variables dependientes

- Porcentaje de respuestas correctas
- Tiempos de reacción promedio
- Nivel de activación BOLD

4.7. Análisis de datos

Datos demográficos y conductuales

Se llevaron a cabo análisis de descriptivos de variables demográficas. Además, se usó análisis de varianza (ANOVA) para valorar los efectos y las interacciones de las condiciones de las tareas y los grupos. Este análisis se hizo usando los grupos – pacientes y controles – como factor entre sujetos, mientras que las cuatro condiciones – A, B, C y D – como factores intra sujeto. El porcentaje de respuestas correctas y el tiempo de reacción fueron las variables dependientes.

Estos análisis se realizaron con el programa SPSS versión 20 (IBM Corp. Released 2011).

Neuroimagen funcional

Para el tratamiento de las imágenes y el análisis estadístico de los datos de IRMf se usó el paquete Statistical Parametric Mapping (SPM8; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, 2010). El preprocesamiento de imágenes consistió en corrección por

movimiento usando tres parámetros de traslación y tres de rotación de cuerpo rígido. Series con movimiento mayor a 1.5 mm o 1.5° fueron eliminadas del análisis. Se realizó suavizado espacial usando un kernel Gaussiano de FWHM 12 mm, equivalente a tres veces el tamaño del vóxel. Las imágenes fueron normalizadas usando como referencia las coordenadas del MNI – Montreal Neurological Institute – .

El análisis de activación cerebral en respuesta a las tareas se realizó usando el análisis de regresión múltiple del modelo lineal general (GLM) first-level para cada sujeto usando una $p = .05$ no corregida. Estos análisis se realizaron para cada condición en cada sujeto. Posteriormente se realizaron comparaciones entre condiciones usando contrastes unilaterales: A vs B ($A < B$), C vs D ($C < D$) y contrastes bilaterales: A vs C y B vs D.

Posteriormente se realizaron análisis second-level para promedios y comparar entre condiciones dentro de cada grupo, utilizando también un valor alfa inicial de .05 para posteriormente ser corregida para reducción de tasa nominal de error tipo I.

5. RESULTADOS

5.1. Resultados de prueba piloto

Se realizó una primera prueba piloto con 15 sujetos diestros, de los cuales 8 eran de sexo masculino con edades entre 21 y 37 años. Esta prueba consistió en administrar a los sujetos las tareas experimentales en E-prime pero directamente desde una computadora, es decir, fuera del escáner de resonancia. En esta prueba, los resultados mostraron un 64% de omisiones. Al parecer, los sujetos estaban contestando antes de que apareciera en el centro de la pantalla la palabra “RESPONDA”, que es cuando deberían hacerlo, por lo que no se registraban sus respuestas. Esto se atribuyó principalmente a inadecuadas instrucciones. Por lo tanto, se modificaron las mismas para hacer mayor énfasis en cómo debían emitirse las respuestas. De hecho, las instrucciones del entrenamiento también se modificaron con este fin.

Una vez realizadas las modificaciones, se realizó una segunda prueba piloto (también solo conductual) con 16 sujetos diestros, de los cuales 9 fueron del sexo femenino y tenían entre 20 y 39 años de edad.

En esta ocasión, las omisiones se redujeron a un 0.06%. El porcentaje de respuestas correctas fue de 84% y por tanto, 15.94% de incorrectas. Se realizó un ANOVA de medidas repetidas donde se midió el efecto de orden, de tipo de estímulo y cantidad de estímulos. Es decir, se compararon las tareas que tenían como instrucción Orden directo (tareas A y C) vs Orden inverso (tareas B y D), resultando $F(1,2) = 16.17$, $p = .057$, $\eta^2 = .890$, $1-\beta = .568$ por lo que no existen diferencias entre ellas. Al comparar las tareas A y B que tienen como estímulo los cuadrados con las tareas C y D cuyos estímulos son palabras, tampoco se encontraron diferencias significativas $F(1,2) = 8.301$, $p = .102$, $\eta^2 = .806$, $1-\beta = .366$. De igual manera, al comparar aquellos ensayos que tienen solo tres estímulos con los que tienen cuatro, tampoco se encontraron diferencias significativas $F(1,2) = 1.028$, $p = .417$, $\eta^2 = .339$, $1-\beta = .096$. Este análisis sirvió para corroborar que con las instrucciones y el entrenamiento los sujetos pueden comprender lo que tenían que hacer dentro del resonador. Además, comprobamos que es una tarea cuyo nivel de complejidad permite a los sujetos resolverla sin especiales dificultades, ya que todos tienen un CI normal.

5.2. Resultados de tareas experimentales

Resultados demográficos y conductuales

En la Tabla 1 se presentan los datos que demuestran la inexistencia de diferencias significativas entre los sujetos del grupo control y el grupo de los pacientes en cuanto a género, edad y escolaridad. En esta tabla también podemos ver la gran variabilidad en los niveles de glucosa que presentan los pacientes, lo cual era de esperarse. El promedio de hemoglobina glucosilada y los niveles de glucosa en ayunas en nuestro grupo de pacientes se observa por encima de los niveles control (Chiang et al., 2014), pero precisamente esto confirma su estatus como pacientes con DM1 y la dificultad que representa que tengan siempre un control glucémico adecuado. A pesar de esto, los niveles de ambas medidas se encuentran dentro de lo esperado en pacientes que están cerca de conseguir un adecuado control glucémico.

Los niveles de glucosa sanguínea tomados antes del estudio de IRMf resultan relativamente altos, probablemente debido a que el estudio se realizaba por las mañanas y se pedía a todos los sujetos que desayunaran antes de realizar el mismo. Aún así, resulta evidente la diferencia de estos niveles entre ambos grupos, puesto que el grupo control también desayunó antes del estudio.

Tabla 1. *Características clínicas y demográficas de la muestra*

	Pacientes	Controles
<i>n</i>	16	16
Edad (años)	20.6 (4.0)	21.13 (4.41)
Sexo (hombres/mujeres)	9/7	9/7
Escolaridad (años)	12.69 (2.87)	13.31 (2.75)
Duración de la DM1 (años)	10.44 (5.37)	–
HbA _{1c} (%)	8.91 (2.09)	–
Última glucosa en ayunas (mg/dL)	128.54 (60.05)	–
Glucosa sanguínea antes de la IRMf (mg/dL)	207.06 (72.31)	106.8 (40.19)

Nota. Los datos son medias (DE). *n* = número de casos; HbA_{1c} = hemoglobina glucosilada.

Se analizó la velocidad y la precisión en el desempeño de las tareas realizadas dentro del resonador. Encontramos que ambos grupos tuvieron más de un 85% de respuestas correctas en todas las condiciones (Tabla 2), asegurándonos así que los sujetos realmente realizaron lo que se les pidió que hicieran y que no estaban respondiendo al azar. La única excepción se da en el grupo de pacientes en la tarea D, que solo obtienen 79.94% de respuestas correctas. Aunque se observa un rendimiento similar en ambos grupos, es cierto que los pacientes muestran un desempeño ligeramente inferior a los controles, a excepción de la tarea A. El porcentaje de omisiones fue menor a 5% en cada condición en ambos grupos. Nuevamente, a excepción de la tarea D en los pacientes, donde los sujetos no respondieron en un 6.25%.

Tabla 2. *Resultados descriptivos de la precisión en el desempeño de las tareas*

Respuestas (%)	Grupo	Condición			
		A	B	C	D
Correctas	Controles	88.28 (8.50)	94.53 (11.15)	92.97 (7.86)	92.19 (12.81)
	Pacientes	89.06 (10.07)	92.19 (11.06)	85.94 (15.05)	79.94 (16.38)
Incorrectas	Controles	7.03 (6.40)	6.25 (11.18)	3.90 (5.98)	6.25 (11.18)
	Pacientes	8.59 (10.91)	8.59 (10.91)	9.38 (14.06)	14.06 (17.60)

Nota. Los datos son medias (DE).

Respecto a la velocidad con que los sujetos realizaron las tareas, en la Tabla 3 también se observa un desempeño muy similar en ambos grupos cuando contestaban correctamente. Sin embargo, los tiempos de reacción mostraron gran variabilidad en cada grupo y por condición al responder incorrectamente. Cabe aclarar que las respuestas incorrectas pudieron deberse a respuestas impulsivas y por tanto tener tiempos de reacción muy breves. Pero también al hecho de que los sujetos necesitaron mucho más tiempo para pensar por dudar de la respuesta correcta, lo que los llevó a responder incorrectamente y por ello tener desviaciones tan grandes.

Los porcentajes de respuestas incorrectas y de omisiones son bajos y se consideran dentro de lo esperado y no se toman en cuenta para posteriores análisis. Por tanto, al realizar los análisis de ANOVA, sólo se utilizaron las respuestas correctas y los tiempos de reacción de estas respuestas.

Tabla 3. Resultados descriptivos de la velocidad en el desempeño de las tareas

Tiempos de reacción (ms)	Grupo	Condición			
		A	B	C	D
Respuestas correctas	Controles	589.68	589.99	605.73	645.36
		(183.64)	(149.84)	(151.56)	(158.94)
	Pacientes	600.19	590.70	671.95	649.02
		(143.31)	(164.24)	(209.71)	(234.01)
Respuestas incorrectas	Controles	405.00	160.38	155.19	206.63
		(429.67)	(241.50)	(249.98)	(355.33)
	Pacientes	460.84	209.62	337.17	415.87
		(459.64)	(382.80)	(459.61)	(405.63)

Nota. Los datos son medias (DE).

En el test de Mauchly para respuestas correctas sí se pudo asumir esfericidad, pues se obtuvo $\chi^2(5) = 4.231$, $p = .517$. Pero en el caso de los tiempos de reacción, el test de Mauchly resultó $\chi^2(5) = 20.144$, $p = .001$, por lo que se asumió como violación de la condición de esfericidad. Por esta razón, los grados de libertad utilizados se tomaron de la corrección Huynh-Feldt ($\epsilon = 0.802$).

En este análisis no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos tanto en la precisión $F(1,30) = 3.82$, $p = .600$, $\eta^2 = .113$, $1-\beta = .473$), como en los tiempos de reacción $F(1,30) = 0.14$, $p = .714$, $\eta^2 = .714$, $1-\beta = .065$) de las cuatro tareas. Como se muestra en la Tabla 4, todos los efectos reportados fueron superiores a $p = .05$. Por tanto, no se observaron diferencias intra-sujeto en ninguno de los grupos cuando se comparó el desempeño entre tareas, ni para las respuestas correctas $F(3, 90) = 2.67$, $p = .052$, $\eta^2 = .082$, $1-\beta = .634$ ni para tiempos de reacción $F(2.47, 72.2) = 2.85$, $p = .055$, $\eta^2 = .026$, $1-\beta = .594$. A pesar de que en las Tablas 1 y 2 se observa que los pacientes parecían tener una menor precisión y tardaban más en contestar, este análisis nos muestra que tales diferencias no son lo suficientemente grandes como para ser significativas.

Tampoco se encontró interacción entre las variables de grupo y tareas al analizar las respuestas $F(3, 90) = 2.28$, $p = .075$, $\eta^2 = .074$, $1-\beta = .579$ o el tiempo de reacción $F(2.47, 72.2) = 0.79$, $p = .479$, $\eta^2 = .026$, $1-\beta = .194$.

Debido a los resultados anteriores, ya no fue necesario realizar comparaciones a posteriori.

Tabla 4. *Tabla resumen de los resultados de ANOVA*

		<i>F</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>	η^2	$1-\beta$
Respuestas correctas	Tarea	2.67	3, 90	.052	.082	.634
	Grupo	3.82	1, 30	.600	.113	.473
	Tarea*Grupo	2.28	3, 90	.075	.074	.579
Tiempos de reacción	Tarea	2.85	2.47, 72.2	.055	.026	.594
	Grupo	0.14	1, 30	.714	.005	.065
	Tarea*Grupo	0.79	2.47, 72.2	.479	.026	.194

Nota. *F* = Estadístico *F* de Snedecor; *p* = nivel de significancia estadística; *gl*= grados de libertad; η^2 = tamaño del efecto; $1-\beta$ = potencia estadística.

El hecho de que no se encontraran diferencias significativas en el desempeño conductual entre ambos grupos, era de esperarse. Aunque resulta sorprendente que tampoco existieron diferencias entre las cuatro tareas, lo más importante era verificar que los sujetos realmente hicieron lo que se les pidió y así asegurarnos de que los patrones de activación BOLD que se observaran corresponderían a aquellos relacionados con los esperados en estas tareas.

5.3. Resultados de neuroimagen funcional

Resultados intragrupo por condición

Al realizar los análisis de primer nivel de los datos de neuroimagen de los sujetos, se obtuvieron las activaciones sujeto a sujeto correspondientes a cada una de las tareas. Con estos datos, realizamos tablas de frecuencia observada para identificar las áreas que se activan por tarea en cada grupo. Conocer las áreas activadas así como saber en cuántos sujetos se activaron dichas áreas permite contrastar nuestros resultados con lo expresado anteriormente en la literatura, así como evaluar el cumplimiento de las hipótesis planteadas.

Cabe aclarar que las tablas de frecuencia fueron realizadas en base a las activaciones significativas del primer nivel de análisis que se hizo en cada uno de los sujetos. Además, el software utilizado brinda de manera muy general los nombres de las áreas cerebrales activadas, por eso hablaremos de giros y no tanto de áreas específicas.

Sin embargo, el análisis también nos brinda una aproximación al AB donde se presentó la mayor activación, así como la coordenada exacta de dicha activación. Esto sí que nos ayuda a identificar áreas específicas que se van mencionando a lo largo de la descripción de estos resultados.

Recordemos que la condición A es una tarea que implica más memoria a corto plazo visuoespacial cuyos estímulos son cuadrados. En la Tabla 5 se observan las áreas que se activaron y la frecuencia con que lo hicieron en cada grupo. Podemos ver que las áreas que tienen mayor frecuencia de activación son el lóbulo parietal inferior y superior principalmente del hemisferio derecho en el grupo control. Pero en el grupo de pacientes, vemos que hay sujetos que activan el lado derecho o el izquierdo, aunque en ningún grupo haya activaciones bilaterales.

Por otro lado, en la corteza premotora y en el giro frontal superior, se presentaron en su mayoría activaciones izquierdas, mientras que en los pacientes la mayoría tuvo activación en el hemisferio derecho. También en el giro frontal superior pero más en relación a la corteza órbita-frontal, vemos que ambos grupos tuvieron sujetos cuyas activaciones fueron izquierdas y otros con activaciones derechas. Los pacientes presentan más activaciones tanto derechas como izquierdas del lóbulo posterior del cerebelo, mayormente en la tonsila, declive y lobulillo semilunar.

En la Tabla 6 podemos observar las frecuencias de activaciones en relación a la tarea B, que corresponde a la que tiene el componente de manipulación de la información en memoria de trabajo. En comparación con la tarea A, se encuentran más sujetos que activaron áreas del giro frontal medial y del giro frontal superior mayormente del hemisferio derecho. También se observan activaciones del lóbulo parietal superior e inferior y vemos sujetos de ambos grupos que activan del lado derecho y otros del izquierdo. De manera general, también se encontró que hay más frecuencia de pacientes que activan áreas cerebelares (principalmente en la tonsila y la pirámide del lóbulo posterior) y en ganglios basales (putamen y globo pálido medial) en comparación con los controles.

Tabla 5. Cantidad de sujetos con activación significativa (*frecuencia de activaciones*) durante la ejecución de la Tarea A, de acuerdo al grupo de pertenencia y topografía cerebral.

Estructura	AB	Controles			Pacientes			
		D	I	B	D	I	B	
Giro frontal medial	9	3	2	1	3	2	-	
	46	1	-	-	2	1	-	
	25	-	-	-	-	3	-	
	8	2	-	-	1	-	1	
Giro frontal superior	11	4	6	-	3	7	1	
	6	9	6	2	5	11	1	
	10	2	5	1	5	9	2	
Giro frontal inferior	47	3	2	-	4	4	-	
	44, 45	1	-	-	2	-	-	
Giro postcentral	3	-	-	-	-	1	-	
	5	-	1	-	1	-	-	
	43	1	1	-	-	1	-	
Cingulado anterior	24, 32	1	1	-	1	-	-	
Cingulado posterior	23, 29	2	-	-	6	-	-	
Giro temporal superior	22	3	3	-	1	4	2	
	38	1	2	1	2	3	1	
	41, 42	-	-	-	1	1	-	
Giro temporal medial	21	-	-	-	1	3	-	
Giro temporal inferior	20	2	1	-	2	4	-	
Lóbulo parietal superior	7	5	3	1	5	4	1	
Lóbulo parietal inferior	40	5	1	2	4	4	1	
Giro parahipocampal	28, 34	4	1	-	1	1	-	
Giro fusiforme	37	-	2	-	3	5	-	
Giro occipital inferior	18	3	1	-	2	2	1	
Giro occipital medial	19	4	1	-	4	3	1	
Uncus	36	-	-	-	1	1	-	
Ínsula	13	-	-	-	-	5	-	
<i>Cerebelo lóbulo posterior</i>								
	Tonsila	-	1	4	-	2	2	2
	Túber	-	1	1	-	1	2	1
	Úvula	-	-	-	-	1	-	-
	Declive	-	2	-	-	3	1	-
	Culmen	-	-	-	-	-	1	-
	Pirámide	-	1	2	1	-	3	-
	Lobulillo semilunar	-	1	-	-	-	3	-
<i>Cerebelo lóbulo anterior</i>								
	Dentado	-	-	1	-	-	-	-
<i>Ganglios basales</i>								
	Caudado	-	2	1	-	1	1	-
	Putamen	-	3	1	1	3	3	-
	Claustro	-	1	2	-	-	-	-
	Globo pálido medial	-	-	-	-	-	-	1
	Núcleos subtalámicos	-	-	-	-	1	-	-
Tálamo		-	1	4	-	4	2	-
Hipocampo		-	2	1	-	1	-	-
<i>Mesencéfalo</i>								
	Sustancia Nigra	-	-	1	-	-	-	-

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; D = Derecho; I = Izquierdo; B = Bilateral.

Tabla 6. Cantidad de sujetos con activación significativa (*frecuencia de activaciones*) durante la ejecución de la Tarea B, de acuerdo al grupo de pertenencia y topografía cerebral.

Estructura	AB	Controles			Pacientes		
		D	I	B	D	I	B
Giro frontal medial	9	5	4	1	6	4	1
	46	2	1	-	1	3	1
	25	-	-	-	-	3	-
	8	1	-	-	2	2	-
Giro frontal superior	11	1	5	2	4	5	2
	10	1	5	3	3	6	3
	6	6	7	4	3	8	5
Giro frontal inferior	47	5	1	-	2	6	2
Giro postcentral	3	-	2	-	-	1	-
Giro postcentral	5	-	-	-	2	1	-
Cingulado anterior	24, 32	2	1	-	-	-	-
Cingulado posterior	23, 29	-	-	-	3	3	-
Giro temporal superior	22	-	2	-	2	4	1
	38	3	-	1	-	2	1
	41, 42	-	1	-	1	1	-
Giro temporal medial	21	2	1	-	2	3	-
Giro temporal inferior	20	1	4	-	1	2	-
Lóbulo parietal superior	7	6	5	3	5	2	1
Lóbulo parietal inferior	40	4	5	2	5	6	1
Giro parahipocampal	28, 34	-	-	-	1	2	-
Uncus	36	-	1	-	1	-	-
Giro fusiforme	37	-	4	-	1	2	-
Giro angular	39	-	1	-	-	-	-
Giro occipital inferior	18	2	3	-	-	3	-
Giro occipital medial	19	4	1	-	2	1	1
Cuneus	17	-	-	-	-	1	-
Ínsula	13	2	1	-	-	5	1
<i>Cerebelo lóbulo posterior</i>							
	Tonsila	-	3	5	-	1	3
	Túber	-	1	1	-	6	-
	Declive	-	1	1	-	2	-
	Culmen	-	1	1	-	1	-
	Pirámide	-	3	-	-	5	-
	Lobulillo semilunar	-	-	-	-	2	-
<i>Ganglios basales</i>							
	Caudado	-	2	1	-	1	1
	Putamen	-	1	1	-	2	3
	Claustro	-	-	-	-	1	-
	Globo pálido lateral	-	1	-	-	1	-
	Globo pálido medial	-	1	-	-	3	1
	Núcleos subtalámicos	-	-	-	-	2	-
Tálamo		-	1	2	-	2	3
Hipocampo		-	-	-	-	1	1
<i>Mesencéfalo</i>							
	Núcleo Rojo	-	-	-	-	1	-
	Sustancia Nigra	-	-	-	-	2	1

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; D = Derecho; I = Izquierdo; B = Bilateral.

En la Tabla 7 se observan las frecuencias de activación de la tarea C, principalmente en lóbulo parietal superior e inferior (mayormente en giro supramarginal) y giro frontal superior, sin que haya un predominio hemisférico. Sin embargo, en el grupo de pacientes se presentaron activaciones cerebelares con mayor frecuencia que en el grupo control, principalmente en estructuras del lóbulo posterior como la tonsila, túber, declive, culmen y pirámide, particularmente del lado izquierdo. En esta tarea no se observan especiales diferencias en la frecuencia de aparición de los ganglios basales en los sujetos.

Respecto a las activaciones de la tarea D, en la Tabla 8 podemos observar mayores frecuencias de activación en el giro frontal superior, sobre todo el área frontal polar y áreas premotoras izquierdas. Además, los pacientes mostraron mayores frecuencias en el giro frontal medial, que corresponde con algunas áreas de la corteza prefrontal dorsolateral y se observan activaciones tanto derechas como izquierdas. De igual manera, los pacientes activaron más el giro frontal inferior que incluye la corteza orbital, tanto de predominio de hemisferio izquierdo como bilaterales en comparación con el grupo control.

El lóbulo parietal superior e inferior también presentó activación en la mayoría de los sujetos de ambos grupos, sin que se observen grandes diferencias en la frecuencia de ambos grupos. En esta tarea también se observan activaciones cerebelares con mayor frecuencia en los pacientes con respecto a los sujetos control. Las estructuras del cerebelo que se activaron fueron principalmente la tonsila, declive y túber del lóbulo posterior, tanto del hemisferio derecho como del izquierdo.

Tabla 7. Cantidad de sujetos con activación significativa (*frecuencia de activaciones*) durante la ejecución de la Tarea C, de acuerdo al grupo de pertenencia y topografía cerebral.

Estructura	AB	Controles			Pacientes		
		D	I	B	D	I	B
Giro frontal medial	9	4	2	1	3	1	1
	46	1	1	-	1	-	-
	8	2	-	-	3	-	-
Giro frontal superior	11	5	5	3	2	4	2
	10	3	5	1	4	5	2
	6	5	7	2	3	6	3
Giro frontal inferior	47	3	2	-	1	2	3
	44, 45	1	1	-	-	3	-
Giro postcentral	3	-	1	-	1	-	-
	5	-	1	-	-	-	-
	43	-	-	-	-	1	-
Cingulado anterior	24, 32	2	2	-	1	4	-
Cingulado posterior	23, 29	-	-	-	3	3	-
Giro temporal superior	22	2	2	1	1	1	-
	38	3	2	1	1	2	-
Giro temporal medial	21	-	4	-	1	2	-
Giro temporal inferior	20	1	1	1	2	2	-
Giro parahipocampal	28, 34	-	-	-	1	2	-
Giro fusiforme	37	1	2	-	-	1	-
Giro angular	39	-	2	-	1	1	-
Lóbulo parietal superior	7	3	1	2	1	3	1
Lóbulo parietal inferior	40	6	6	1	3	4	2
Giro occipital inferior	18	1	-	-	1	2	1
Giro occipital medial	19	3	1	1	2	5	1
Cuneus	17	1	1	-	-	-	-
Ínsula	13	-	2	-	-	2	-
<i>Cerebelo lóbulo posterior</i>							
	Tonsila	-	-	1	1	3	2
	Túber	-	-	3	-	3	1
	Úvula	-	-	2	-	-	2
	Declive	-	-	3	-	4	1
	Culmen	-	-	1	-	4	1
	Pirámide	-	-	-	-	1	4
	Lobulillo semilunar	-	-	-	-	-	2
Cerebelo lóbulo anterior		-	-	-	1	-	-
<i>Ganglios basales</i>							
	Caudado	-	-	-	-	1	-
	Putamen	-	2	1	-	-	1
	Claustro	-	-	1	-	-	-
	Globo pálido lateral	-	1	1	-	-	-
	Globo pálido medial	-	-	-	-	-	1
Tálamo		-	-	-	1	3	1
Hipocampo		-	1	1	-	-	1
<i>Mesencéfalo</i>							
	Núcleo Rojo	-	-	-	-	1	-
	Sustancia Nigra	-	1	-	-	-	1

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; D = Derecho; I = Izquierdo; B = Bilateral.

Tabla 8. Cantidad de sujetos con activación significativa (*frecuencia de activaciones*) durante la ejecución de la Tarea D, de acuerdo al grupo de pertenencia y topografía cerebral.

Estructura	AB	Controles			Pacientes			
		D	I	B	D	I	B	
Giro frontal medial	9	3	3	2	6	4	1	
	46	1	2	-	1	-	1	
	8	3	1	-	3	2	1	
Giro frontal superior	11	3	2	-	3	6	4	
	10	2	6	1	1	5	4	
	6	4	8	4	5	7	4	
Giro frontal inferior	47	2	2	1	2	3	2	
	44, 45	3	1	-	-	3	1	
Giro postcentral	3	-	-	-	-	1	-	
	43	-	-	-	-	2	-	
Cingulado anterior	24, 32	1	1	-	1	2	-	
Cingulado posterior	23, 29	-	-	-	1	-	-	
Giro temporal superior	22	-	1	-	4	3	1	
	38	3	2	-	2	2	-	
	41, 42	1	-	-	-	1	-	
Giro temporal medial	21	-	1	-	1	3	-	
Giro temporal inferior	20	2	1	-	4	1	-	
Giro parahipocampal	28, 34	1	-	-	2	1	-	
Uncus	36	-	-	-	-	1	-	
Giro fusiforme	37	-	1	-	1	2	-	
Giro angular	39	-	1	-	1	2	-	
Lóbulo parietal superior	7	6	3	3	7	6	-	
Lóbulo parietal inferior	40	2	4	5	6	3	1	
Giro occipital inferior	18	2	1	-	1	4	-	
Giro occipital medial	19	3	3	-	-	6	1	
Cuneus	17	-	-	1	-	1	-	
Ínsula	13	-	1	-	1	3	-	
<i>Cerebelo lóbulo posterior</i>								
	Tonsila	-	4	1	1	3	3	1
	Túber	-	2	1	-	3	2	1
	Úvula	-	-	-	1	-	2	1
	Declive	-	1	-	-	3	5	-
	Culmen	-	2	-	-	-	-	-
	Pirámide	-	-	-	-	1	5	-
	Lobulillo semilunar	-	-	-	-	2	1	-
<i>Cerebelo lóbulo anterior</i>								
	Culmen	-	-	-	-	1	-	-
	Culmen	-	-	-	-	1	2	-
<i>Ganglios basales</i>								
	Caudado	-	-	3	-	1	2	-
	Putamen	-	2	-	-	1	-	-
	Claustro	-	-	2	-	-	-	-
	Globo pálido lateral	-	-	2	-	3	-	-
Tálamo		-	1	1	-	2	3	-
<i>Mesencéfalo</i>								
	Núcleo Rojo	-	1	-	-	-	-	1
	Sustancia Nigra	-	-	-	-	1	-	-

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; D = Derecho; I = Izquierdo; B = Bilateral.

Resultados de activaciones promedio por condición y grupo

Derivados de los análisis de primer nivel, se realizó un promedio grupal de las activaciones correspondientes a cada una de las condiciones. Esto se refiere ya no a la frecuencia de activaciones, sino a las activaciones estadísticamente significativas en promedio para cada grupo en cada tarea.

Como podemos observar en la Tabla 9, en el grupo control solo un cluster (agrupaciones de voxeles activos) alcanzó significación estadística en cada una de las cuatro condiciones de la tarea experimental. Aunque no se observa mucha diferencia en el tamaño e intensidad de los clusters de las cuatro tareas, se nota que en las tareas A y B se trata de clusters de áreas frontoparietales, mientras que en las tareas C y D son tanto parietales, frontales como de cerebelo.

Tabla 9. *Activaciones estadísticas del grupo control por tarea*

Tarea	Estructura anatómica	AB	H	Cluster	Zmax	Coordenadas MNI		
						x	y	z
A	Lóbulo parietal superior; Giro frontal superior	7	D	17,760	6.59	30	-60	50
B	Giro precentral; Lóbulo parietal superior	6	I	14,495	6.74	-34	-8	50
C	Giro frontal medial; Túber del cerebelo	6	I	15,927	7.56	-30	-4	50
D	Tonsila cerebelar; Giro frontal medial; Lóbulo parietal superior	6	D	16,711	7.27	46	-52	-34

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; H = Hemisferio; D = Derecho; I = Izquierdo; Zmax = Estadístico Z máximo de la activación; MNI = coordenadas en tres ejes (x, y, z) del Instituto Neurológico de Montreal.

En el grupo de pacientes, en contraste, vemos clusters con menor cantidad de voxeles y de menor intensidad de activación como se muestra en la Tabla 10. También se puede observar que en los pacientes ya no se encuentran activaciones parietales como en los controles. En las tareas A y B se activaron principalmente el giro frontal inferior, superior y medial, así como estructuras subcorticales.

En la tarea C se activa un cluster de pocos voxels en el giro fusiforme derecho, además de las activaciones en áreas frontales, temporales y subcorticales. Mientras que en la tarea D, el cluster de activación máxima es principalmente de corteza órbito-frontal en giro frontal inferior y el segundo cluster es específico del cerebelo.

En estos promedios de activación por tarea, se observan similitudes a lo presentado en las tablas de frecuencia anteriores, lo que era de esperarse. Por ejemplo, en los controles las activaciones correspondientes a las tareas A y B son diferentes que en C y D. Mientras que en los pacientes no se observa mucho tal diferencia entre pares de tareas. Lo que podemos ver es que los clusters incluyen activaciones cerebelares y subcorticales que en los controles no se presentan. Además, en el grupo de pacientes ninguna tarea incluyó áreas parietales, que en los controles sí encontramos en A y B.

Tabla 10. *Activaciones estadísticamente significativas en el grupo de pacientes por tarea*

Tarea	Estructura anatómica	AB	H	Cluster	Zmax	Coordenadas MNI		
						x	y	z
A	Giro frontal inferior; Putamen; Giro frontal medial	47	D	2,281	5.83	34	20	-14
B	Núcleo lentiforme; Giro frontal inferior;	47	D	1,620	5.30	14	0	-2
	Giro frontal superior	11	I	8	3.01	-30	48	-18
C	Giro frontal inferior; Sustancia Nigra; Giro temporal superior	47	D	2,242	5.58	38	28	-10
	Giro fusiforme	20	D	3	2.42	46	-28	-26
D	Giro frontal inferior; Núcleo lentiforme	47	D	978	4.48	30	28	-14
	Tonsila cerebelar	-	D	287	3.99	30	-60	-34

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; H = Hemisferio; D = Derecho; I = Izquierdo; Zmax = Estadístico Z máximo de la activación; MNI = coordenadas en tres ejes (x, y, z) del Instituto Neurológico de Montreal.

En la Figura 8, se observan las activaciones promedio de ambos grupos en la tarea A, se aprecia que las activaciones cerebelares que se presentaban con mayor frecuencia en los pacientes, no pasan el umbral estadístico, pero sí en los controles. También se

puede ver que la principal activación en los pacientes se produce en corteza órbito-frontal y ganglios basales (particularmente putamen), mientras que en los controles el giro prefrontal y los lóbulos parietales son los que muestran mayor magnitud de activación.

La Figura 9 muestra las activaciones promedio de la tarea B. Quedan claras las activaciones de los pacientes en cerebelo, nuevamente en corteza órbito-frontal, mesencéfalo y ganglios basales. Muy distinto de los controles, quienes activan más corteza parieto-occipital y giro precentral.

Sin embargo, en las activaciones promedio de la tarea C, como puede apreciarse en la Figura 10 sí se pueden ver activaciones significativas en ganglios basales, al igual que en cerebelo y en corteza órbito-frontal principalmente en el grupo de pacientes. En los controles, también se repite el patrón visto en A y B, de activaciones en corteza parietal, giro precentral, hacia la corteza frontal medial. En esta tarea, los controles tienen activación fuerte del cerebelo, pero se nota que las áreas activadas son distintas las de los pacientes.

Para la tarea D, vemos en la Figura 11 que los controles muestran activación órbito-frontal, parietal y del cerebelo. Mientras que en los pacientes también vemos activaciones del cerebelo, pero las de mayor magnitud ocurren en corteza órbito-frontal y mesencéfalo.

Tal como se observa en las puntuaciones Z máximas de los clusters significativos que se observan en las Tablas 9 y 10, y como se aprecia visualmente en las Figuras 8 a 11, en general, los pacientes presentan menor magnitud de activaciones que los controles.

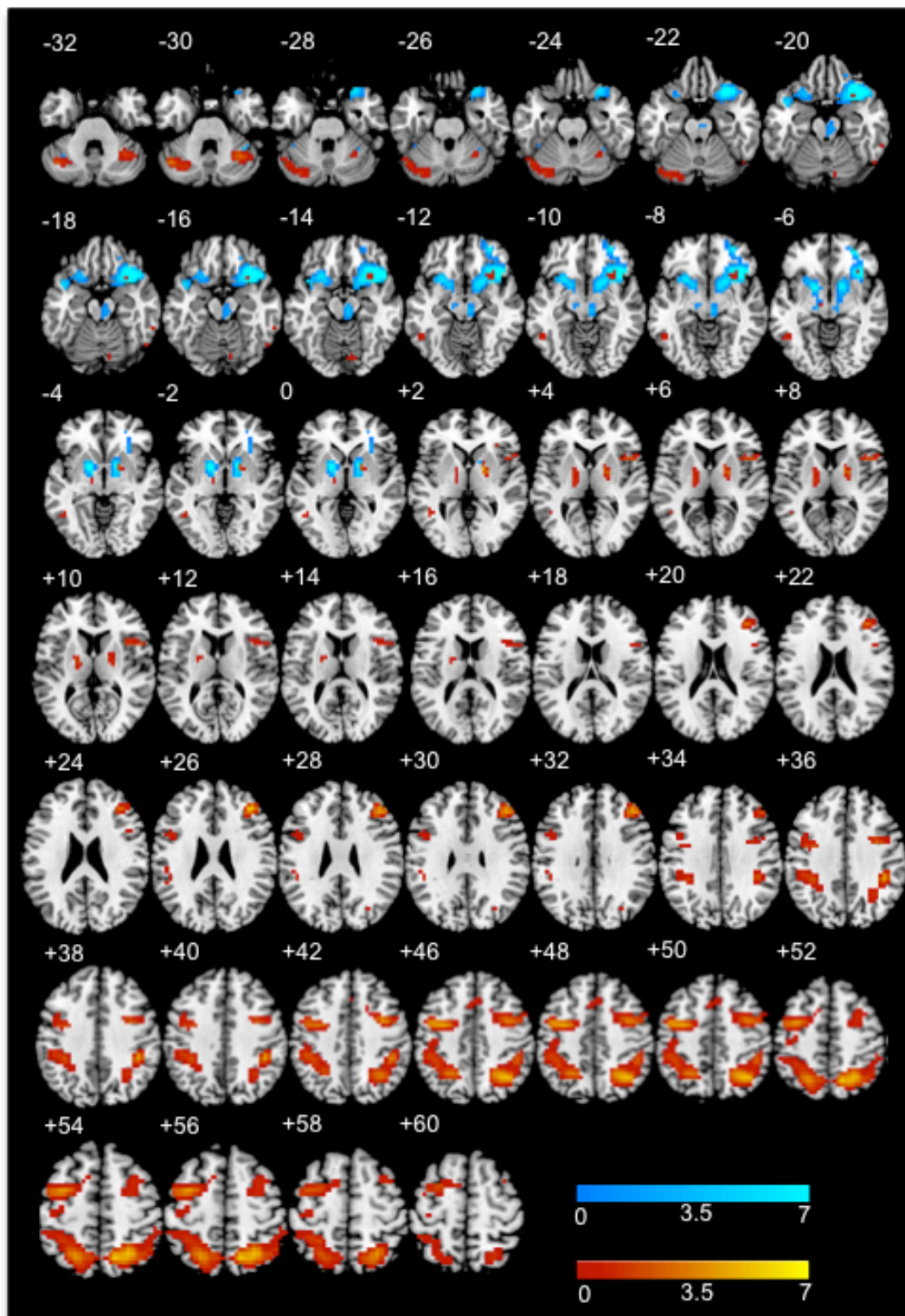


Figura 8. Neuroimagen funcional de cerebro completo en la tarea A de ambos grupos en vista neurológica (Izquierda-Derecha). Los colores azul a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo de pacientes; los colores rojo a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo control. Los números negativos y positivos en las imágenes representan la altura de los cortes cerebrales en el inferior a superior.

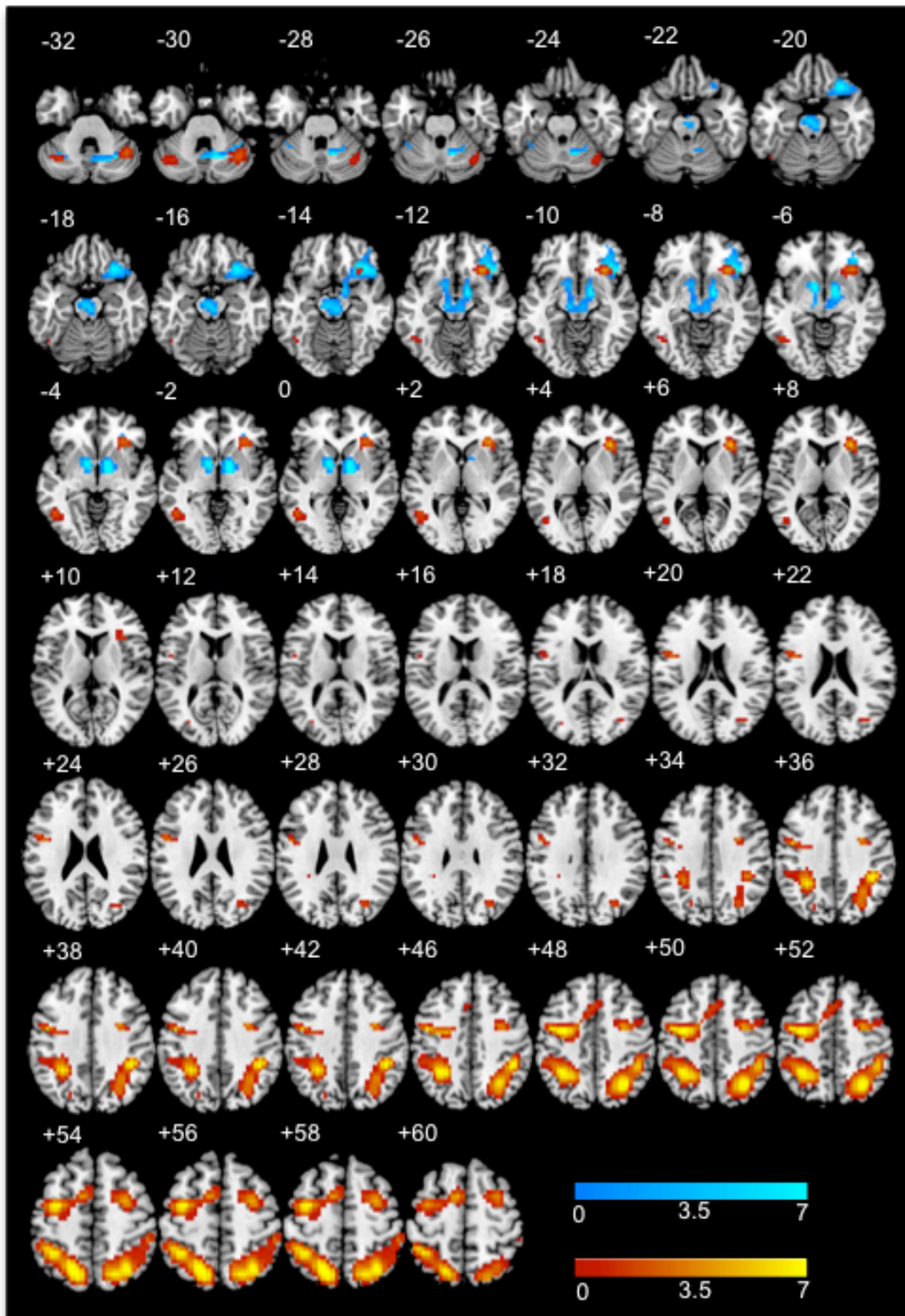


Figura 9. Neuroimagen funcional de cerebro completo en la tarea B de ambos grupos en vista neurológica (Izquierda-Derecha). Los colores azul a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo de pacientes; los colores rojo a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo control. Los números negativos y positivos en las imágenes representan la altura de los cortes cerebrales en el inferior a superior.

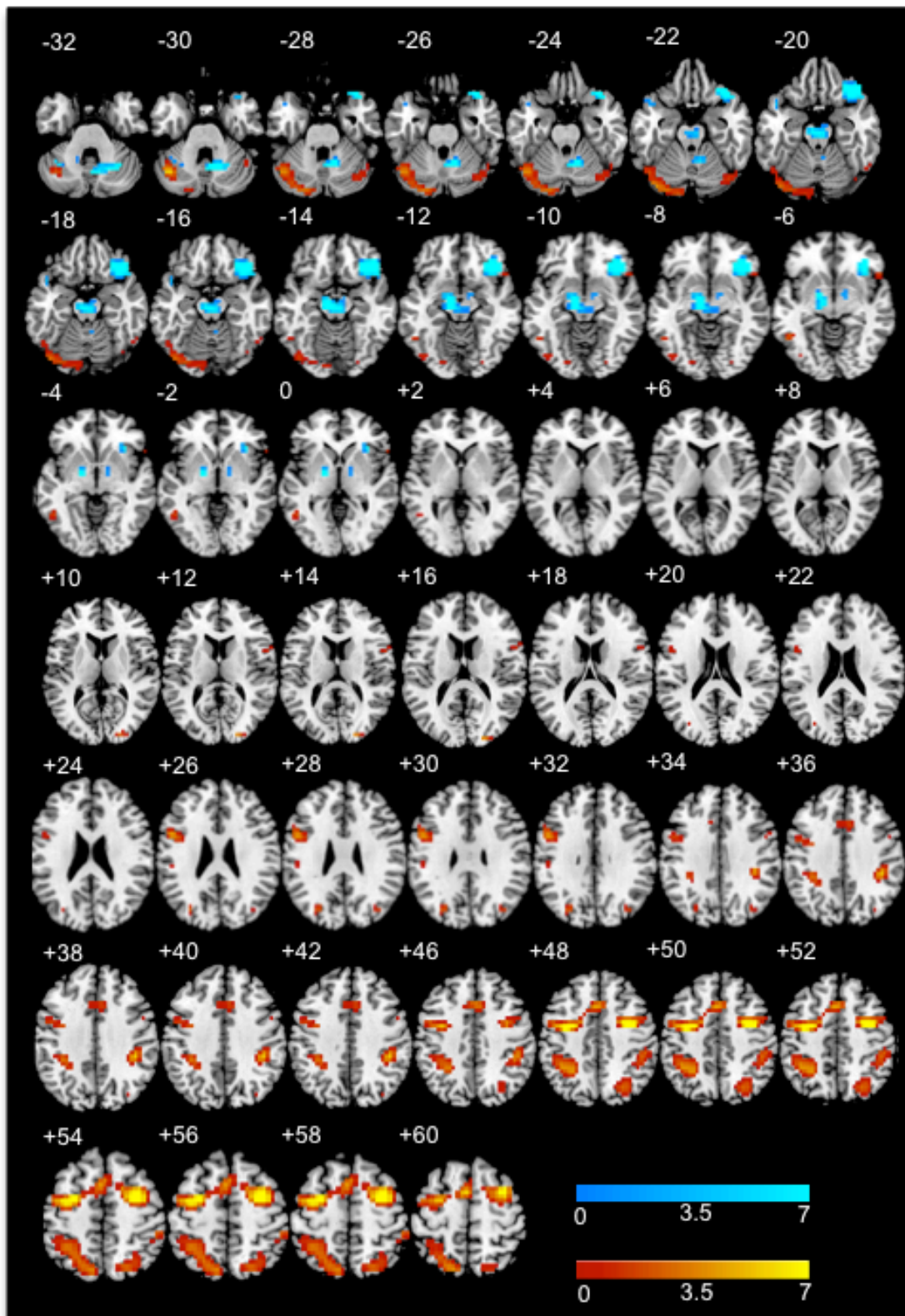


Figura 10. Neuroimagen funcional de cerebro completo en la tarea C de ambos grupos en vista neurológica (Izquierda-Derecha). Los colores azul a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo de pacientes; los colores rojo a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo control. Los números negativos y positivos en las imágenes representan la altura de los cortes cerebrales en el inferior a superior.

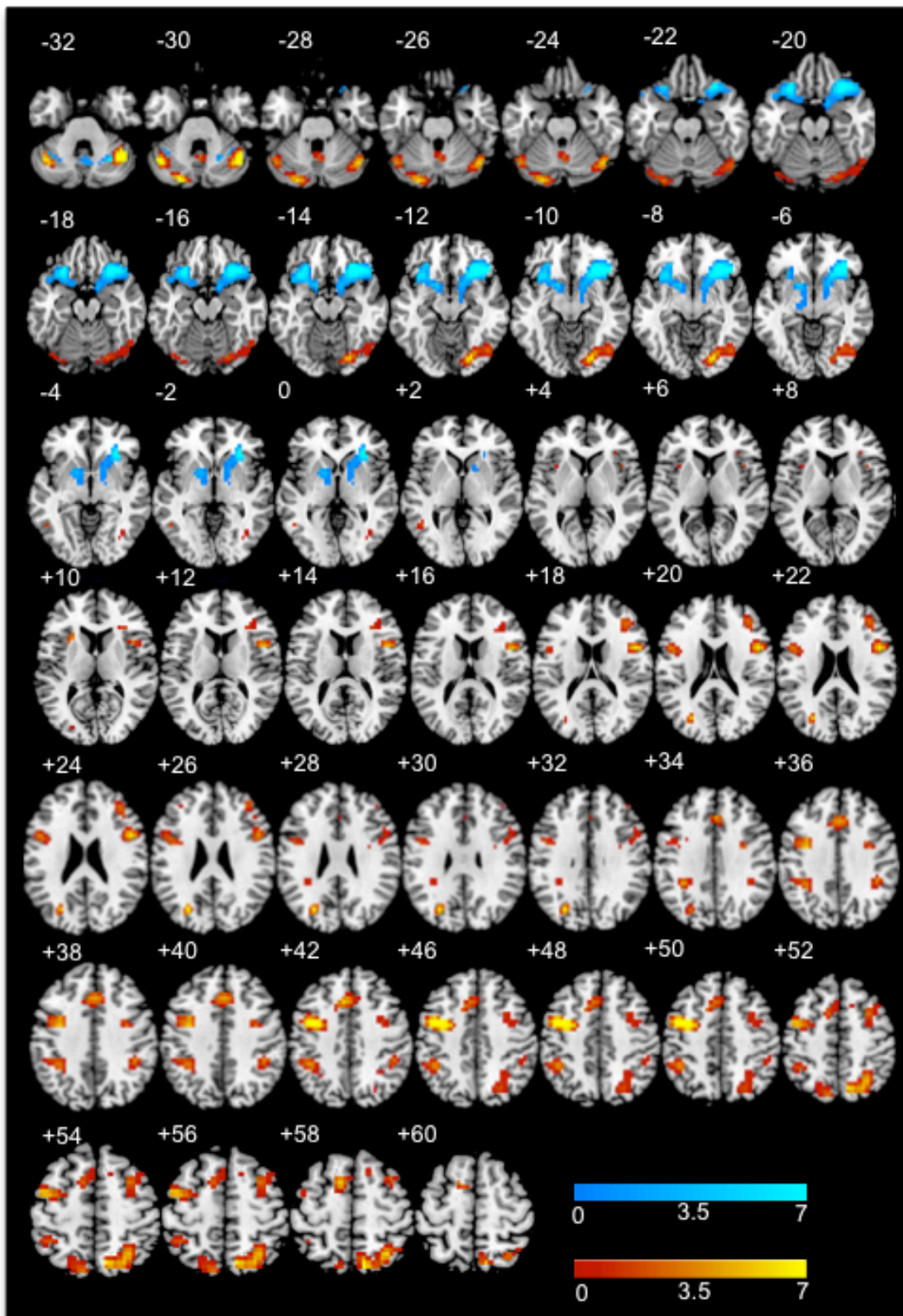


Figura 11. Neuroimagen funcional de cerebro completo en la tarea D de ambos grupos en vista neurológica (Izquierda-Derecha). Los colores azul a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo de pacientes; los colores rojo a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo control. Los números negativos y positivos en las imágenes representan la altura de los cortes cerebrales en el inferior a superior.

Resultados de contrastes entre condiciones

De acuerdo al diseño de las tareas experimentales que se ha explicado a detalle en la metodología, se llevaron a cabo contrastes entre condiciones para conocer las activaciones correspondientes al componente cognitivo de interés, que en este caso es la memoria de trabajo. Por esta razón se hicieron los contrastes unilaterales A-B y C-D, donde se observan las activaciones de B y D que no se presentan en A y C. Por lo tanto, en el contraste A-B se analiza el componente de memoria de trabajo visuoespacial usando cuadrados como estímulos. El contraste C-D analiza también el componente de memoria de trabajo visuoespacial pero con palabras como estímulos. Mientras que en los contrastes A-C y B-D fueron llevados a cabo de manera bilateral. En estos contrastes se analizan los efectos de estímulo, puesto que cada par de tareas mantiene igual la carga de memoria de trabajo.

En primer lugar, se analizaron las frecuencias de activación por contraste para cada grupo, tal como se hizo con las cuatro condiciones por separado.

Para el contraste A-B, podemos observar en la Tabla 11 que las áreas con mayor frecuencia de activación en ambos grupos son el lóbulo parietal inferior y superior, el giro frontal superior y el cíngulo. Específicamente, encontramos que los pacientes tienen menor frecuencia de activación en el giro frontal superior en comparación con los controles.

En la Tabla 12 se encuentran las frecuencias para el contraste C-D. Ambos grupos presentan más sujetos con activaciones en giro frontal medial, sobre todo hacia la corteza prefrontal dorsolateral, pero también en giro frontal superior. Aún así, se observan menos pacientes con activaciones en estas áreas en comparación a los controles. Más pacientes que controles presentan activaciones en cíngulo posterior y giro occipital medial.

Respecto al contraste A-C se observa una mayor frecuencia de activaciones en lóbulos parietales, principalmente del hemisferio izquierdo en ambos grupos (Tabla 13). Una mayor cantidad de pacientes muestra activaciones en giro frontal superior, giro frontal medial y giro frontal inferior, tanto de hemisferio izquierdo, derecho e incluso de manera bilateral. Además, aunque muy pocos pacientes presentan activaciones en el giro postcentral, solo un sujeto control mostró activación en esta zona.

De manera similar, en las activaciones del contraste B-D que se muestran en la Tabla 14, ambos grupos presentan mayor frecuencia de activaciones en lóbulos parietales.

También en giro frontal superior e inferior. Específicamente, los pacientes tienen mayor frecuencia que los controles en estas áreas, sobre todo en hemisferio izquierdo. Se observa además una mayor cantidad de pacientes con activaciones del tálamo y del cerebelo, especialmente en la tonsila y el túbulo en comparación con los controles. Por el contrario, mayor cantidad de sujetos control activan el cuneus.

Tabla 11. Frecuencia de activaciones estadísticamente significativas en relación al contraste A-B

Estructura anatómica	AB	Controles			Pacientes		
		D	I	B	D	I	B
Giro frontal medial	9	-	3	1	1	1	-
	46	-	1	-	-	-	-
	25	-	2	-	-	-	-
	8	-	-	-	2	-	-
Giro frontal superior	11	2	4	3	1	2	1
	10	5	3	2	2	1	1
	6	3	3	4	2	1	1
Giro frontal inferior	47	1	1	-	-	1	-
	44, 45	-	4	-	-	-	-
Giro postcentral	2, 3	3	-	-	1	-	-
	5	2	-	-	-	-	-
Giro precentral	4	2	1	-	-	-	-
Cingulado anterior	24, 32	1	2	2	2	2	-
Cingulado posterior	23, 29	-	2	1	5	3	-
Giro temporal superior	22	1	1	-	-	-	-
	38	1	3	-	-	-	1
	41, 42	-	-	-	-	1	-
Giro temporal medial	21	-	-	-	2	-	-
Giro temporal inferior	20	3	2	-	-	2	1
Giro parietal superior	7	-	2	1	2	1	-
Giro parietal inferior	40	2	2	1	4	1	-
Giro parahipocampal	28, 34	1	1	-	1	-	-
Giro fusiforme	37	1	-	-	-	-	-
Giro angular	39	-	3	-	1	-	-
Giro occipital inferior	18	-	-	-	1	1	-
Giro occipital medial	19	-	1	1	3	3	-
Cuneus	17	-	-	1	-	-	-
Ínsula	13	-	1	-	1	2	1
<i>Cerebelo lóbulo posterior</i>							
	Tonsila	-	2	-	3	-	-
	Túber	-	1	1	1	-	1
	Úvula	-	1	-	-	-	-
	Declive	-	1	2	1	2	-
	Pirámide	-	-	-	2	1	-
	Lobulillo semilunar	-	2	-	2	1	-
<i>Cerebelo lóbulo anterior</i>							
	Culmen	-	1	-	2	-	1
	Dentado	-	-	-	-	1	-
<i>Ganglios basales</i>							
	Caudado	-	3	2	1	1	-
	Putamen	-	2	-	1	-	-
	Claustro	-	1	-	-	-	1
	Globo pálido lateral	-	-	-	-	1	-
Tálamo		-	2	-	1	2	-
Amígdala		-	-	-	2	-	-
<i>Mesencéfalo</i>							
	Núcleo Rojo	-	-	1	-	1	-
	Sustancia Nigra	-	1	-	1	1	-

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; D = Derecho; I = Izquierdo; B = Bilateral.

Tabla 12. Frecuencia de activaciones estadísticamente significativas en relación al contraste C-D

Estructura anatómica	AB	Controles			Pacientes		
		D	I	B	D	I	B
Giro frontal medial	9	4	4	2	2	2	1
	46	1	3	-	1	2	-
	25	-	-	-	1	1	-
	8	2	2	1	-	2	1
Giro frontal superior	11	-	3	2	3	2	-
	10	4	3	2	5	-	-
	6	2	4	6	2	1	3
Giro frontal inferior	47	-	1	1	1	-	-
	44, 45	1	-	-	3	1	-
Giro postcentral	1, 2, 3	1	1	-	-	1	2
	5	5	-	-	-	-	-
Giro precentral	4	1	1	-	-	-	-
Cingulado anterior	24, 32	3	1	-	1	-	-
Cingulado posterior	23, 29	1	2	-	1	-	-
Giro temporal superior	22	-	3	-	-	-	1
	38	1	4	-	1	2	-
	41, 42	1	1	-	-	-	-
Giro temporal medial	21	-	-	1	-	2	-
Giro temporal inferior	20	1	-	1	2	1	2
Lóbulo parietal superior	7	2	2	1	-	-	-
Lóbulo parietal inferior	40	1	3	1	3	2	-
Giro parahipocampal	28, 34	-	-	-	1	-	-
Uncus	36	-	-	-	-	1	-
Giro fusiforme	37	1	1	-	-	-	-
Giro angular	39	2	-	-	2	-	-
Giro occipital inferior	18	1	3	-	-	3	-
Giro occipital medial	19	2	5	1	3	1	1
Cuneus	17	1	1	-	-	-	-
Ínsula	13	-	2	1	-	-	-
<i>Cerebelo lóbulo posterior</i>							
	Tonsila	-	3	1	-	2	-
	Túber	-	-	1	-	-	-
	Úvula	-	1	1	-	-	2
	Declive	-	2	2	-	-	-
	Pirámide	-	1	1	-	1	-
	Lobulillo semilunar	-	4	1	1	3	1
<i>Cerebelo lóbulo anterior</i>							
	Culmen	-	1	-	-	-	-
	Culmen	-	1	-	-	2	-
<i>Ganglios basales</i>							
	Caudado	-	3	2	1	5	-
	Putamen	-	1	-	-	-	-
	Claustro	-	-	2	-	-	1
	Globo pálido lateral	-	-	-	1	-	-
	Núcleos subtalámicos	-	-	-	-	1	-
Tálamo		-	2	1	1	1	-
Amígdala		-	-	-	-	1	-

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; D = Derecho; I = Izquierdo; B = Bilateral.

Tabla 13. Frecuencia de activaciones estadísticamente significativas en relación al contraste A-C

Estructura anatómica	AB	Controles			Pacientes		
		D	I	B	D	I	B
Giro frontal medial	9	1	3	-	4	2	2
	46	-	1	-	-	2	-
	8	1	1	-	1	-	-
Giro frontal superior	11	2	2	-	2	4	1
	10	3	3	-	-	6	1
	6	3	1	2	10	1	3
Giro frontal inferior	47	2	1	-	2	2	3
	44, 45	1	-	-	2	2	-
Giro postcentral	1, 2, 3	-	1	-	1	1	-
	5	-	-	-	1	1	-
Giro precentral	4	-	-	-	-	3	1
Cingulado anterior	24, 32	-	1	1	1	-	-
Cingulado posterior	23, 29	2	-	-	2	-	-
Giro temporal superior	22	1	2	-	-	-	-
	38	1	1	1	-	1	1
Giro temporal medial	21	1	2	1	3	2	-
Giro temporal inferior	20	3	1	1	2	3	-
Lóbulo parietal superior	7	2	4	1	4	4	1
Lóbulo parietal inferior	40	3	3	2	2	5	1
Giro parahipocampal	28, 34	2	-	-	-	1	2
Uncus	36	3	-	-	-	1	-
Giro fusiforme	37	1	2	2	1	2	-
Giro angular	39	-	-	-	1	-	-
Giro lingual		-	-	-	2	-	-
Giro occipital inferior	18	1	-	2	-	-	-
Giro occipital medial	19	1	1	2	-	2	-
Cuneus	17	-	-	2	1	1	-
Ínsula	13	-	1	-	-	3	-
<i>Cerebelo lóbulo posterior</i>							
	Tonsila	-	-	-	-	3	-
	Túber	2	-	-	1	-	2
	Úvula	3	-	-	-	1	1
	Declive	3	-	-	2	2	-
	Pirámide	2	-	-	-	-	-
	Lobulillo semilunar	2	1	-	1	1	-
<i>Cerebelo lóbulo anterior</i>							
	Culmen	-	1	-	1	-	-
<i>Ganglios basales</i>							
	Caudado	1	1	-	-	-	-
	Putamen	1	2	-	2	-	-
	Claustro	-	1	-	2	-	-
	Núcleos subtalámicos	1	-	-	-	-	-
Tálamo		-	-	-	3	2	-
<i>Mesencéfalo</i>							
	Sustancia Nigra	-	1	-	1	-	1

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; D = Derecho; I = Izquierdo; B = Bilateral.

Tabla 14. Frecuencia de activaciones estadísticamente significativas en relación al contraste B-D

Estructura anatómica	AB	Controles			Pacientes		
		D	I	B	D	I	B
Giro frontal medial	9	3	-	-	2	2	1
	25	1	3	-	-	-	-
	8	1	5	1	2	3	2
Giro frontal superior	11	3	2	-	1	8	-
	10	1	2	-	2	6	1
	6	3	5	-	3	4	2
Giro frontal inferior	47	2	3	-	4	2	2
	44, 45	2	1	-	-	2	-
Giro postcentral	1, 2, 3	2	1	-	-	1	-
	5	-	1	-	-	-	-
	43	-	-	-	-	1	-
Giro precentral	4	-	-	-	-	3	-
Cingulado anterior	24, 32	-	1	-	-	1	-
Cingulado posterior	23, 29	1	-	-	2	-	1
Giro temporal superior	22	2	-	-	1	1	-
	38	2	4	-	1	4	-
	41, 42	1	-	-	-	1	-
Giro temporal medial	21	1	1	1	1	-	-
Giro temporal inferior	20	1	1	1	3	3	-
Lóbulo parietal superior	7	5	6	1	3	3	1
Lóbulo parietal inferior	40	5	3	1	4	2	2
Giro parahipocampal	28, 34	-	2	-	-	1	1
Uncus	36	1	-	-	-	-	-
Giro fusiforme	37	1	-	-	1	2	-
Giro lingual		-	3	-	1	1	-
Giro occipital inferior	18	1	1	-	1	-	-
Giro occipital medial	19	1	1	1	2	1	-
Cuneus	17	3	2	2	1	-	-
Ínsula	13	1	-	-	-	2	1
<i>Cerebelo lóbulo posterior</i>							
	Tonsila	1	2	-	4	1	1
	Túber	-	-	-	1	1	1
	Úvula	2	-	-	-	2	-
	Declive	4	1	-	4	-	-
	Pirámide	-	-	-	-	2	-
	Lobulillo semilunar	3	2	-	-	2	-
<i>Cerebelo lóbulo anterior</i>							
	Culmen	-	-	-	1	-	-
<i>Ganglios basales</i>							
	Caudado	1	1	-	-	-	-
	Putamen	1	-	-	-	1	-
	Claustro	-	-	-	-	1	-
	Globo pálido medial	-	-	-	1	-	-
Tálamo		-	-	-	2	2	-

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; D = Derecho; I = Izquierdo; B = Bilateral.

Al llevar a cabo los promedios de activación por grupo del contraste A-B, en los pacientes ningún cluster resulta significativo, aunque en la Figura 12 podemos observar algunas activaciones pequeñas en cerebelo y mesencéfalo. Por el contrario, el grupo control presenta tres clusters, donde se notan activaciones claramente temporales y parietales del hemisferio izquierdo. Sin embargo, como se observa en la Tabla 15, estos clusters tienen relativamente pocos voxels activos.

Cabe aclarar que el hecho de que en el grupo de pacientes no se encuentren clusters significativos, no significa que no hubo activaciones. Como se puede ver en las tablas de frecuencia presentadas anteriormente, en ambos grupos hubo activaciones parietales por ejemplo, solo que las activaciones de los controles superan el nivel de significancia estadística.

En esta misma tabla se puede observar que para el contraste C-D, nuevamente los controles presentan más clusters significativos en comparación con los pacientes. En la Figura 13 se muestra con claridad la actividad preponderante del cíngulo anterior en los pacientes, mientras que en los controles, en este contraste muestran activaciones significativas en corteza órbitofrontal, corteza parietal y giro parahipocámpal principalmente.

Tabla 15. Activaciones promedio estadísticamente significativas de los contrastes A-B y C-D por grupo

Contraste	Grupo Estructura anatómica	AB	H	Cluster	Zmax	Coordenadas MNI		
						x	y	z
A-B	Control							
	Giro parahipocampal; Giro frontal medial	30	I	82	3.41	-18	-40	10
	Lóbulo parietal superior; Lóbulo parietal inferior	7	I	112	2.56	-22	-64	46
	Caudado	-	D	41	2.51	26	-36	18
	Pacientes							
	No se encuentran activaciones significativas*							
C-D	Control							
	Giro frontal medial	47	I	1,716	4.06	-46	36	-6
	Precuneus;	19	I	2,434	3.98	-30	-76	42
	Giro parahipocampal; Giro lingual; Tálamo							
	Cingulado anterior; Caudado	25	I	119	2.71	-2	16	-2
	Giro frontal inferior; Giro temporal superior	47	D	112	2.58	46	24	-10
	Giro frontal superior	10	D	40	2.41	30	56	-6
	Pacientes							
	Cingulado anterior	24	I	15	2.38	-6	24	-6

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; H = Hemisferio; D = Derecho; I = Izquierdo; Zmax = Estadístico Z máximo de la activación; MNI = coordenadas en tres ejes (x, y, z) del Instituto Neurológico de Montreal.

* $p > .05$

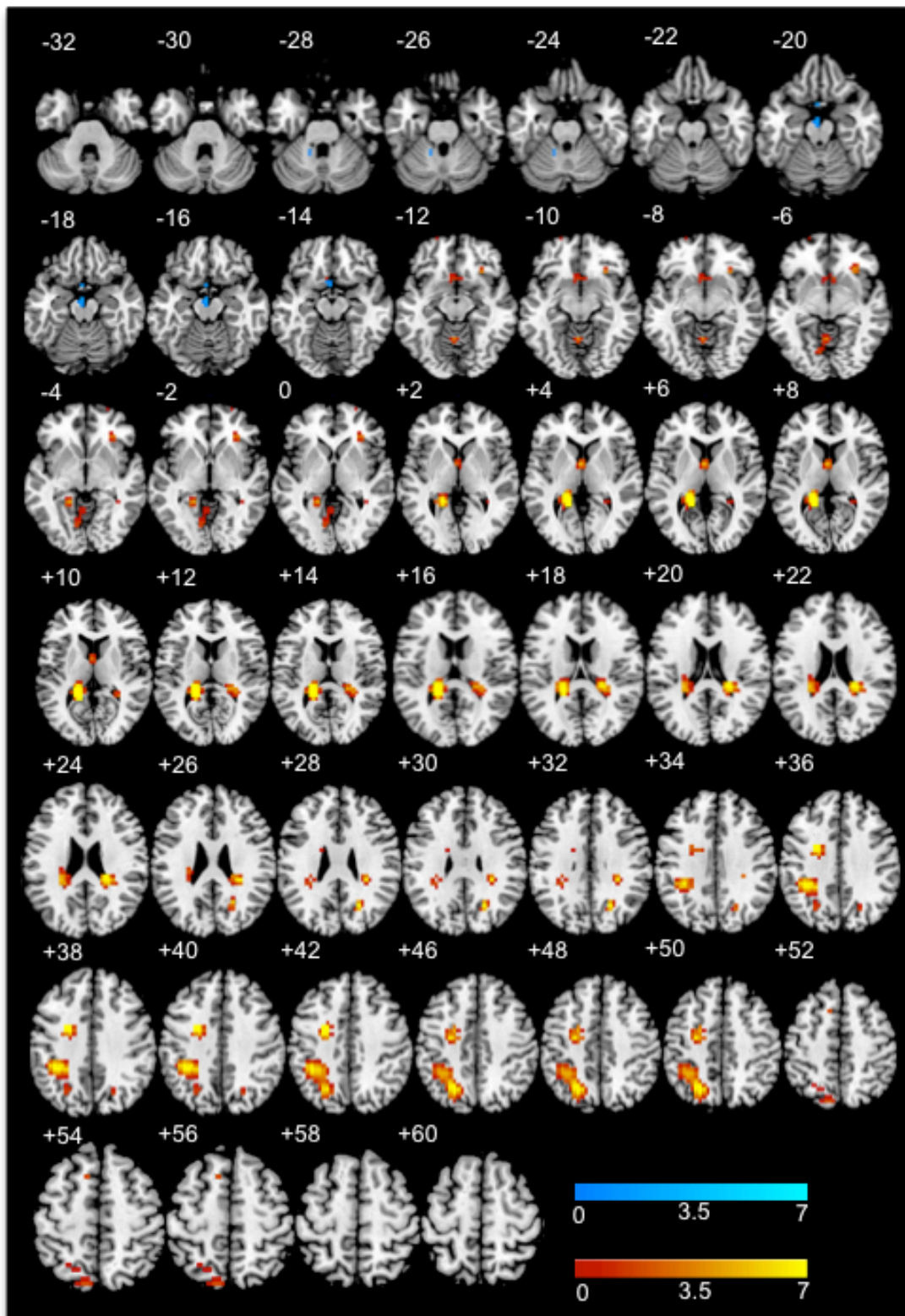


Figura 12. Neuroimagen funcional de cerebro completo en el contraste A-B de ambos grupos en vista neurológica (Izquierda-Derecha). Los colores azul a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo de pacientes; los colores rojo a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo control. Los números negativos y positivos en las imágenes representan la altura de los cortes cerebrales en el inferior a superior.

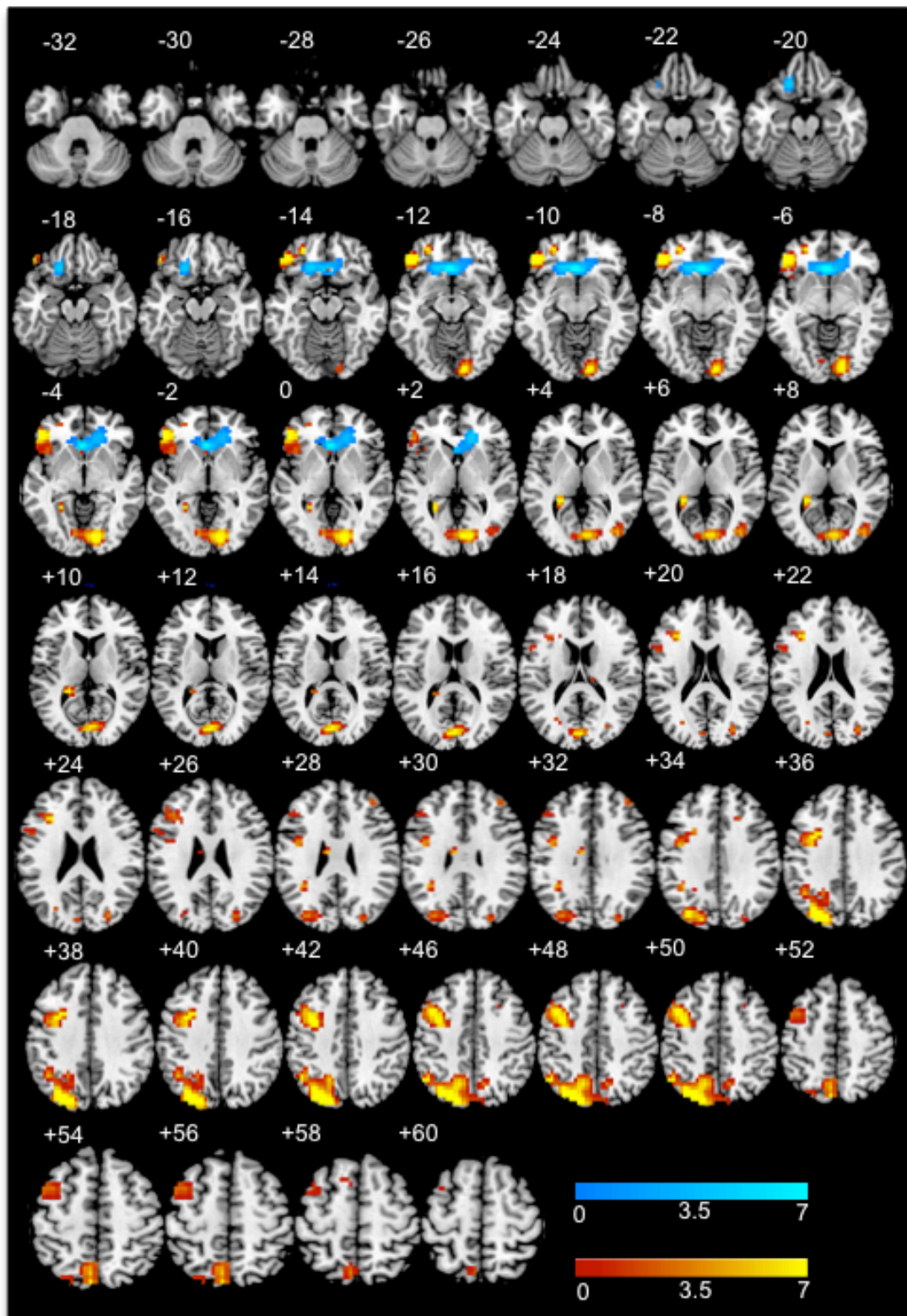


Figura 13. Neuroimagen funcional de cerebro completo en el contraste C-D de ambos grupos en vista neurológica (Izquierda-Derecha). Los colores azul a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo de pacientes; los colores rojo a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo control. Los números negativos y positivos en las imágenes representan la altura de los cortes cerebrales en el inferior a superior.

En los promedios de contrastes A-C y B-D, los pacientes nuevamente muestran menos clusters activos que los sujetos control (Tabla 16). Para el contraste A-C, se observa que los controles muestran activaciones frontales y parietales, mientras que en los pacientes son principalmente frontales. En la Figura 14 vemos que estas activaciones, aunque pequeñas, corresponden a corteza órbito-frontal y cíngulo anterior.

En el contraste B-D, en los controles vemos activaciones más extendidas donde participan áreas frontales, parietales, occipitales e incluso el cerebelo. Sin embargo, son los pacientes quienes a pesar de tener un solo cluster principal correspondiente a áreas frontales (de la corteza orbital), también se observan otros clusters menores pero que han sobrevivido al umbral de significancia y que corresponden a distintas áreas del cerebelo. Estas activaciones cerebelares resultan tan pequeñas que no alcanzan a verse en la Figura 15, que es donde se muestran las activaciones del contraste B-D para ambos grupos.

Tabla 16. *Activaciones promedio estadísticamente significativas de los contrastes A-C y B-D por grupo*

Contraste	Grupo Estructura anatómica	AB	H	Cluster	Zmax	Coordenadas MNI		
						x	y	z
A-C	Control							
	Giro frontal medial; Giro frontal inferior	8	D	1676	3.97	50	16	46
	Giro frontal superior; Giro frontal medial	10	I	216	3.23	-38	52	14
	Lóbulo parietal superior; Precuneus	7	D	1186	3.21	14	-64	66
	Giro frontal medial	6	I	34	2.45	-34	4	62
	Giro fusiforme	20	D	24	2.43	58	-20	-26
	Giro temporal superior	38	I	47	2.21	-54	12	-18
	Cingulado anterior	32	D	49	1.89	6	32	22
	Pacientes							
	Giro frontal inferior	47	D	147	3.7	42	20	-14
	Giro temporal superior	38	I	8	2.5	-50	8	-22
	Giro frontal superior	11	I	6	1.86	-22	48	-18
	B-D	Control						
Giro frontal medial; Giro frontal inferior		9	D	1665	4.68	50	28	34
Lóbulo parietal superior; Precuneus; Lóbulo parietal inferior		7	D	828	3.91	30	-68	54
Giro lingual; Declive y Úvula cerebelar		18	I	573	3.24	-6	-96	-14
Giro frontal superior; Giro frontal medial		10	I	307	3.00	-30	56	14
Giro precentral; Giro frontal superior		6	I	40	2.75	-38	-4	62
Giro frontal medial		6	D	96	2.21	2	16	46
Pacientes								
Giro frontal inferior; Giro rectal		47	D	711	4.1	42	20	-10
Lóbulo anterior del cerebelo		-	D	6	2.07	34	-52	-30
Tonsila cerebelar posterior		-	I	2	2.02	-34	-60	-38
Culmen cerebelar anterior		-	I	1	1.75	-38	-48	-30
Giro fusiforme		20	D	3	1.75	50	-24	-26
Pirámide cerebelar posterior	-	D	1	1.67	22	-60	-30	

Nota. AB = Área de Brodmann aproximada al cluster con mayor activación de dicha estructura anatómica; H= Hemisferio; D = Derecho; I = Izquierdo; Zmax = Estadístico Z máximo de la activación; MNI = coordenadas en tres ejes (x, y, z) del Instituto Neurológico de Montreal.

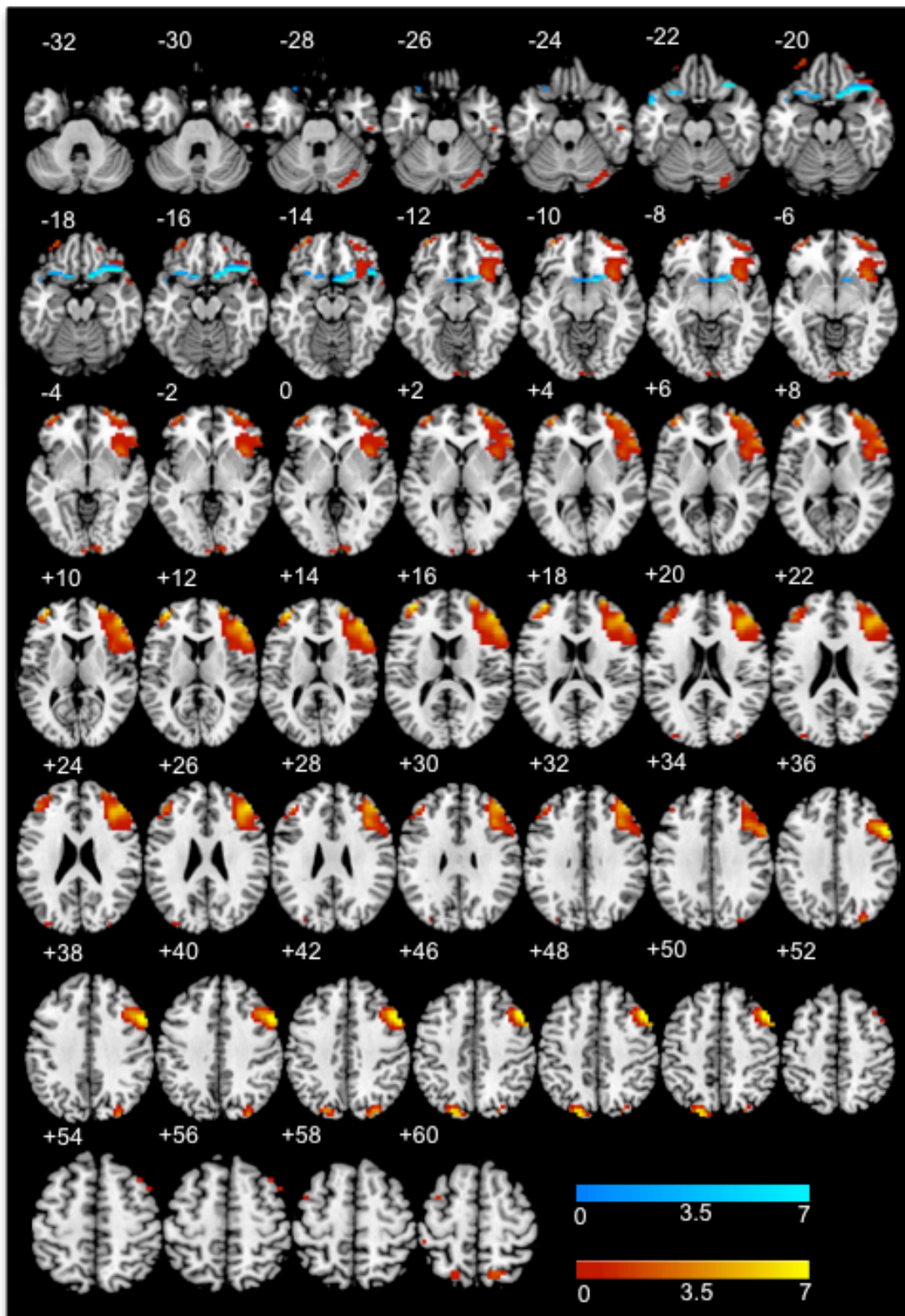


Figura 14. Neuroimagen funcional de cerebro completo en el contraste A-C de ambos grupos en vista neurológica (Izquierda-Derecha). Los colores azul a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo de pacientes; los colores rojo a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo control. Los números negativos y positivos en las imágenes representan la altura de los cortes cerebrales en el inferior a superior.

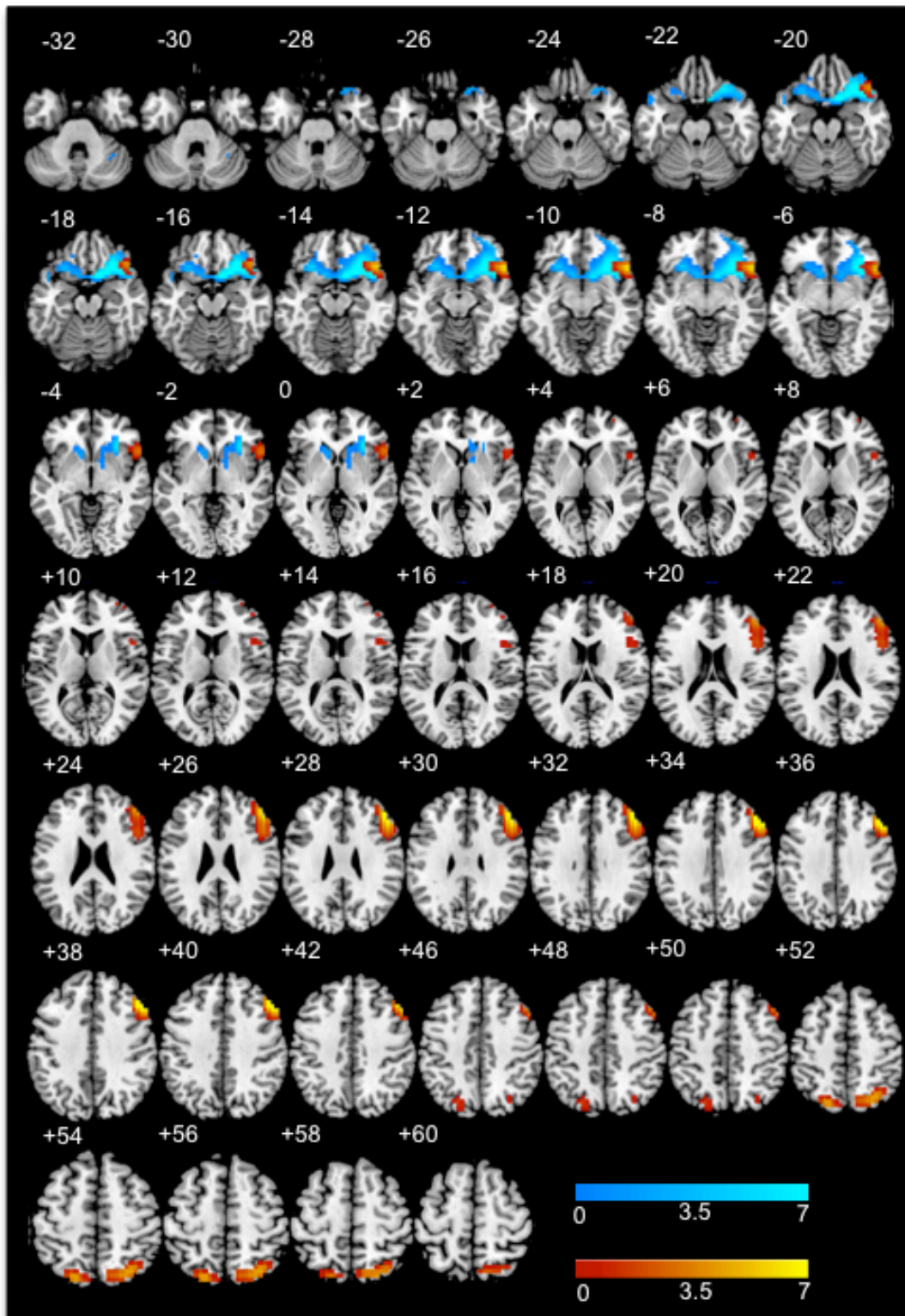


Figura 15. Neuroimagen funcional de cerebro completo en el contraste B-D de ambos grupos en vista neurológica (Izquierda-Derecha). Los colores azul a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo de pacientes; los colores rojo a blanco representan la activación estadística (Z) del grupo control. Los números negativos y positivos en las imágenes representan la altura de los cortes cerebrales en el inferior a superior.

6. DISCUSIÓN

En este estudio investigamos a una muestra de pacientes jóvenes con diagnóstico de DM1 durante el neurodesarrollo. Se cuidó que la muestra estuviera compuesta de pacientes con CI normal, sin comorbilidades, sin alteraciones psiquiátricas o neurológicas, y que al menos durante los dos últimos años hubiesen tenido máximo dos eventos extremos de hipoglucemia o hiperglucemia que ameritaran hospitalización. Afortunadamente, ninguno de los pacientes de esta muestra tuvo ninguna hospitalización debida a la enfermedad en los últimos dos años. Por si fuera poco, la mayoría de estos pacientes reportó no haber tenido hospitalizaciones debidas a la DM1 desde el diagnóstico. Además, reportaron tener una escolaridad acorde a su edad y los que no estaban estudiando al momento del estudio, tenían un trabajo estable. Esto nos confirma que esta muestra de pacientes llevaba una vida normal en la que no había evidencia de dificultades cognitivas.

De hecho, los resultados conductuales de este estudio demuestran que efectivamente, no hay diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento de tareas de MT. Sin embargo, es importante tener en cuenta que a pesar de que no hay esta diferencia significativa, se observan porcentajes de precisión ligeramente inferiores y tiempos de reacción un poco mayores en comparación con los controles. Principalmente, se observa que los pacientes tienen un menor rendimiento en las tareas C y D, incluso tuvieron un porcentaje mayor de omisiones en esta última. En general, estas tareas donde los estímulos eran palabras, resultó ser más difícil para ambos grupos, como muestran los porcentajes de respuestas correctas, en especial la tarea D. Aún así, resulta notorio que los pacientes tienen un menor porcentaje de respuestas correctas y un mayor porcentaje de omisiones. Estas omisiones pueden deberse precisamente a que la dificultad que les suponía la tarea no les permitió generar una respuesta o generarla a tiempo como para que se registrara.

El hecho de que ahora no presenten diferencias significativas en rendimiento conductual, no quiere decir que no las hay o que no las podrían presentar después, como demuestran estudios que han evaluado a pacientes adultos con una larga evolución de la enfermedad (Brands et al., 2006). En este sentido, estamos de acuerdo con Biessels, Deary y Ryan (2008) en que pacientes jóvenes pueden parecer no afectados cognitivamente por

la DM1 a menos que tuvieran notables comorbilidades relacionadas con la diabetes, como complicaciones micro o macrovasculares.

A pesar de que clínicamente no se observa deterioro cognitivo, nuestros resultados muestran diferencias entre grupos en el patrón de activación BOLD durante la ejecución de las tareas de MT visuoespacial. Precisamente, estas tareas fueron diseñadas con el propósito de que fueran relativamente sencillas como para que los sujetos las pudieran realizar, pero lo suficientemente complejas como para que el componente cognitivo de interés se viera reflejado en la activación cerebral. El análisis estadístico mostró que efectivamente, la tarea cumplió con lo esperado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las tareas, lo que quiere decir que independientemente del estímulo utilizado, de la carga de MT y de si los ensayos tenían 3 o 4 estímulos, todas mantenían el mismo nivel de complejidad. No obstante, sí que se puede observar que las tareas C y D les fueron más difíciles a los sujetos de ambos grupos como ya hemos comentado. Esto puede ser por estarse produciendo un efecto similar al del habla no atendida, donde las palabras estén causando interferencia para los procesos de MT visuoespacial, sobre todo por la automaticidad de leer las palabras a pesar de que no era parte de la tarea.

Como esperábamos, ambos grupos mostraron activaciones cerebrales correspondientes a MT visuoespacial, tal como han sido reportadas en la literatura científica (Courtney et al., 1998; Baier et al., 2014; E et al., 2014; Jansman et al., 2000; Owen et al., 2005; Rama et al., 2001): corteza parietal posterior, incluyendo el precuneus y lóbulo parietal inferior, corteza premotora, cíngulo anterior, corteza prefrontal incluyendo el polo frontal y la corteza prefrontal dorsolateral y finalmente, en el cerebelo. Además, se observa que las activaciones parietales que presentan los sujetos control son de predominio derecho, así como el hecho de que haya más activaciones de corteza prefrontal dorsolateral y corteza premotora derecha, probablemente relacionadas con el procesamiento de material espacial (Nee et al., 2013). Esto confirma que las tareas elegidas ciertamente evalúan MT visuoespacial, incluso las C y D. Pues a pesar de que contienen material verbal, la instrucción no era memorizar ese material, sino la posición en la que se encontraban las palabras. No obstante, en estas tareas con palabras se observa más frecuencia de activaciones frontales izquierdas, indicando que en algunos sujetos también puede estar sucediendo algún tipo de procesamiento de la información verbal. Como no en todos los sujetos sucede esto, pues algunos también presentan solo

activaciones derechas, podría ser que la estrategia con que resuelven las tareas C y D sea distinta.

Por otro lado, las activaciones cerebrales se muestran diferentes para las tareas A y C en comparación con las B y D. En estas últimas vemos más activaciones de varias regiones del lóbulo frontal de manera bilateral y se ven menos activaciones de áreas posteriores del cerebro, como el lóbulo parietal, las cuales se activan más en A y B. Esto concuerda con los estudios donde se describe que las áreas posteriores suelen activarse cuando se requiere almacenamiento a corto plazo. Mientras que las áreas frontales están más involucradas con la organización, el mantenimiento, el monitoreo y la manipulación de la información (Owen et al., 2005), aspectos que se requieren más en las tareas C y D.

Pero estas activaciones que eran esperadas en el grupo control, fueron distintas en el grupo con DM1, como ya se ha mencionado. Por ejemplo, en la tarea A se observa que algunos pacientes activan lóbulo parietal tanto inferior como superior del hemisferio derecho como es esperado, pero en otros, predomina el izquierdo. Situación contraria sucede cuando los pacientes activan corteza premotora de hemisferio derecho, mientras que los controles tienen activaciones izquierdas. También llama la atención que en esta tarea una mayor cantidad de pacientes que de controles presentan activaciones de cerebelo posterior. Esto mismo sucede en la tarea B, pues se observan más pacientes con activaciones cerebelares en comparación al grupo control, principalmente en la tonsila del lóbulo posterior. Pero además, una mayor cantidad de pacientes muestra activaciones en ganglios basales, sobre todo en putamen izquierdo y globo pálido derecho.

Algunos estudios han identificado que los ganglios basales son responsables de permitir la entrada solo de estímulos relevantes a la MT. Esta actividad está en estrecha asociación con la corteza prefrontal como una preparación para filtrar ítems irrelevantes (Baier et al., 2010; McNab y Klingberg, 2008). Específicamente, se considera que el globo pálido es como un módulo de salida de los ganglios basales que contiene regiones motoras, límbicas y de asociación, de las cuales, las últimas son cruciales para la atención espacial (McNab y Klingberg, 2008). Existe evidencia además de que el globo pálido y el putamen del hemisferio izquierdo podrían estar involucrados en el mantenimiento de representaciones en MT de una manera que contribuye a la planeación y la organización temporal de movimientos secuenciados (Menon et al., 2000; Baier et al., 2010).

Aunque ambos grupos mostraron activación en ganglios basales, de acuerdo con lo anterior podría ser que los pacientes estén requiriendo activar más estas regiones

subcorticales con el fin de “apoyar” de alguna manera a la corteza prefrontal. De hecho, en esta tarea B se observan más pacientes con activaciones prefrontales, tanto de hemisferio izquierdo como de hemisferio derecho en comparación con los controles.

Como resultado de las tareas C y D, nuevamente observamos que la principal diferencia en ambos grupos es que mayor cantidad de pacientes presentaron activaciones en estructuras del lóbulo posterior del cerebelo y ya no se observan especiales diferencias en ganglios basales.

Ya es conocido el papel del lóbulo anterior del cerebelo en control motor, pero se considera que el lóbulo posterior contribuye a operaciones cognitivas complejas como el lenguaje, MT y procesamiento espacial (Stoodley y Schmahmann, 2009). De hecho, estos procesos mencionados se han localizado predominantemente en el lóbulo VI (declive) derecho para tareas de lenguaje y el izquierdo para tareas espaciales (Stoodley, Valera y Schmahmann, 2012). Precisamente, el declive derecho es una de las áreas que más se repite en pacientes en las tareas C y D, quizá porque los estímulos son palabras. No obstante, se ha reportado que la red cerebelo-parietal que involucra principalmente al túbulo está involucrada en el mantenimiento y almacenamiento de información (Stoodley y Schmahmann, 2009). Por otro lado, Baier et al., (2014) reportaron que lesiones de la tonsila, el lobulillo semilunar y partes de la pirámide hacían que los pacientes fueran más susceptibles a prestar atención a información irrelevante cuando realizaban tareas de MT. Esto coincide más o menos con lo que se había reportado que era función también de los ganglios basales (Baier et al., 2010; McNab y Klingberg, 2008). Esto puede ser porque el cerebelo podría estar modulando procesos de filtro de los ganglios basales vía circuitos cortico-cerebelares (Baier et al., 2010). Otra teoría que propone E et al., (2014) es que una de las funciones principales del cerebelo es la de ser un mecanismo interno de temporización que provee algún tipo de regulación o ajuste temporal en varias tareas cognitivas, incluyendo MT. Estas son solo algunas hipótesis que se han propuesto acerca de la función del cerebelo en relación a la MT. Para consultar *in extenso* otras propuestas por favor revisar E et al., (2014) y Stoodley et al., (2012).

Respecto al promedio que se hace por tarea en cada uno de los grupos, hay que mencionar que precisamente por ser un promedio, se pierden activaciones. Este promedio corresponde solo a aquellas activaciones que sobrepasan el umbral de significación estadística, tanto en relación al tamaño del cluster como a su magnitud de activación. De esta manera, vemos solo un cluster principal en cada una de las tareas en el grupo control.

Resulta interesante que a pesar de que hubo menor cantidad de sujetos de este grupo que activaron zonas del cerebelo, sí fueron lo suficientemente fuertes como para sobrepasar al umbral de significación en las tareas C y D. Pero más interesante aún es encontrar que en el grupo de pacientes hay clusters con menor cantidad de voxels y de menor intensidad de activación. Al igual que en las tablas de frecuencia, en los pacientes no se observan activaciones parietales que sí vemos en los controles en A y B. Esto no significa que los pacientes no hayan activado zonas parietales, solo que no fueron lo suficientemente intensas como las del grupo control.

La principal diferencia que podemos ver en ambos grupos es que en los pacientes predominan en todas las tareas las áreas frontales, (en particular se observa mayor magnitud de activación en corteza órbito-frontal), ganglios basales, cerebelo e incluso mesencéfalo (específicamente la sustancia nigra). Esto quiere decir que aunque la sustancia nigra parecía no tener una alta frecuencia de activación en el grupo de pacientes, dicha activación fue lo suficientemente intensa como para sobrepasar el umbral y estar en el promedio grupal. En relación a esto, se ha sugerido que sistemas dopaminérgicos que surgen del mesencéfalo (sustancia nigra y área tegmental ventral) actúan como mediadores del sistema de filtro o de compuerta de la corteza prefrontal durante la actualización selectiva de la MT (Murty et al., 2011). Esta compuerta selectiva permite que la corteza prefrontal cambie rápidamente entre codificar nueva información del ambiente mientras mantiene las representaciones internas de dicha información (Frank, Loughry y O'Reilly, 2001).

Específicamente, se considera que la corteza prefrontal dorsolateral está involucrada en el mantenimiento activo de información y que la actualización de esta información está asociada con la liberación fásica de dopamina desde la sustancia nigra y el área tegmental ventral. Es decir, que la liberación simultánea de dopamina actúa como compuerta para que la corteza prefrontal actualice la información (D'Ardenne et al., 2012). Además, se ha propuesto que efectivamente, la dopamina tiene un rol en la sincronización del sistema de compuerta para regular la actualización de la información, pero que este sistema de compuerta que restringe de manera selectiva lo que va hacia las áreas frontales lo implementan los ganglios basales (Frank et al., 2001). Con base en esto, podríamos sugerir la posibilidad de que la DM1 pudiera estar afectando de alguna manera el sistema de neurotransmisión, en este caso, dopaminérgica. Sin embargo, escapa al alcance de este trabajo hacer una afirmación así.

Por otro lado, en el análisis de contrastes por tareas, confirmamos que en las tareas C y D hay mayores activaciones frontales en ambos grupos. Sin embargo, tanto en el contraste A-B como en el C-D, hay menos pacientes que activen dichas áreas. En los promedios por grupo de estos contrastes, también podemos ver que los pacientes en general tienen menos clusters que alcanzaran el nivel de significancia. De hecho, en el contraste A-B los pacientes no tuvieron ningún cluster significativo y en el C-D solo un cluster en el cíngulo anterior. Se ha propuesto que el rol específico del cíngulo anterior es detectar el conflicto entre representaciones que compiten simultáneamente (o que se interfieren entre sí) y que compromete a la corteza prefrontal dorsolateral a resolver dicho conflicto (Carter y van Veen, 2007). Este hallazgo confirma la presunción previa acerca de que a pesar de no haber diferencias significativas entre tareas, los resultados muestran que las tareas C y D pueden haber sido más difíciles para los sujetos de ambos grupos.

En los promedios por grupo de los contrastes A-C y B-D, también se observa que los pacientes tienen menos clusters significativos y con menor magnitud de activación respecto a los controles. En A-C comparamos el estímulo cuadrado versus el estímulo de palabra y podemos ver en los controles que se activan áreas como el giro fusiforme derecho y el giro temporal superior izquierdo, que son áreas que se relacionan con la identificación de palabras. También se activan zonas parietales incluyendo el precuneus, además de zonas frontales. Estas últimas corresponden a los clusters de mayor significación estadística, uno de ellos es de hemisferio derecho y el otro de hemisferio izquierdo. Finalmente, el cíngulo anterior derecho también superó el umbral estadístico.

En el contraste C-D donde también comparamos los estímulos, los controles siguen mostrando más clusters significativos en comparación a los pacientes. Además de áreas frontales y parietales del hemisferio derecho asociadas a procesamiento espacial, se activó un cluster en cerebelo posterior izquierdo, lo que va de acuerdo con lo reportado por Stoodley et al. (2012). Según este estudio, cada hemisferio cerebelar tiene conexiones contralaterales a la corteza cerebral, por tanto, se considera que el hemisferio izquierdo del cerebelo es el encargado del procesamiento de tareas de tipo espacial, ya que este procesamiento se da en la corteza cerebral del lado derecho.

Parece ser que a los controles les pudo haber causado interferencia el uso de estímulos verbales, principalmente en la tarea C. Pues algunos de los clusters significativos

están relacionados con la complejidad de la tarea y con la identificación de palabras. Es decir, necesitaron emplear más recursos para resolver la tarea, activando más zonas cerebrales. Mientras tanto, parece que en los pacientes pasa lo mismo. Los pocos clusters que sobreviven al umbral de significancia en A-C corresponden a áreas frontales, principalmente corteza órbita-frontal de hemisferio derecho, pero un cluster en giro temporal superior izquierdo podría indicar el uso de recursos para la identificación de palabras. En el contraste B-D un cluster del lóbulo anterior derecho del cerebelo y un pequeño cluster en giro fusiforme podrían estar involucrados en el procesamiento de estos estímulos verbales. Aunque las palabras pudieron haber causado interferencia en la tarea, los sujetos de ambos grupos pudieron llevarla a cabo con eficiencia.

Sin embargo, en el contraste B-D solo se observa un cluster grande y con mayor magnitud de activación en giro frontal medial e inferior (corteza ventromedial y órbita-frontal) del hemisferio derecho. Los demás clusters son más pequeños y de menor intensidad principalmente en el lóbulo posterior del cerebelo del hemisferio izquierdo. Ya habíamos comentado en los antecedentes que la corteza ventromedial es la que recibe información de áreas posteriores y que está involucrada en el mantenimiento y almacenamiento de la MT, así como en la implementación de un plan intencional para recordar dicha información (Owen et al., 2005). La corteza órbita-frontal, en general se le relaciona más con su papel en el control inhibitorio, pero en un metaanálisis reciente (Aaron, Robbins y Poldrack, 2014), los autores conceptualizan a la corteza órbita-frontal derecha a través de sus conexiones con los ganglios basales como un freno para detener acciones repentinamente. Pero además, consideran que esta región cerebral puede ser activada por a) un estímulo externo (infrecuente o inesperado) para poner en pausa la acción, b) un objetivo interno para enlentecer la acción, c) por un estímulo subliminal o con una asociación aprendida y relacionada con detener la acción y d) probablemente para suprimir impulsos. Según estos mismos autores y de acuerdo a lo antes expuesto, la corteza órbita-frontal derecha contribuye en gran medida en los procesos de detener la acción en tareas de MT, pero que también se involucra en el monitoreo de la información pero no como regulador de lo externo, sino como regulación interna. Esta idea sugiere que las activaciones órbita-frontales que presentan los pacientes puedan ser parte de un mecanismo que compensa la falta de automatización de la tarea, por lo que requieren de más recursos de monitoreo y regulación interna además de los imputados propiamente a

la corteza prefrontal dorsolateral. Incluso los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo también podrían ser parte funcional de esta misma red.

Precisamente, se ha venido mencionando que parece ser que sobre todo en las tareas B y D, una mayor cantidad de pacientes presenta activaciones de giro frontal superior e inferior (sobre todo corteza órbito-frontal nuevamente). Esto se observa tanto en las tablas de frecuencia por cada tarea por separado, pero también en los contrastes por pares de tareas. También hemos comentado que en los promedios por tarea, los clusters significativos de los pacientes tienen menos activaciones parietales y mayor involucramiento de áreas frontales y cerebelares en comparación con los sujetos control. Esto confirma nuestras hipótesis de que a pesar de que ambos grupos han tenido un rendimiento conductual sin diferencias estadísticamente significativas, el patrón de activación cerebral sí es distinto en ambos grupos.

Queda claro que en ambos grupos se activaron áreas que han mostrado consistente activación en diversos experimentos de MT (ver metaanálisis de Rottschy et al., 2012). Se han observado activaciones simétricas en ambos hemisferios en la ínsula anterior, corteza prefrontal dorsolateral, corteza premotora, giro frontal inferior (corteza ventral). También se han reportado activaciones en área motora suplementaria, así como el surco intraparietal, el lóbulo parietal superior, corteza visual ventral y en el lóbulo VI del cerebelo de manera bilateral. Activación subcortical se ha encontrado en regiones bilaterales del tálamo que conectan los córtices prefrontales y temporales, además de los ganglios basales del hemisferio izquierdo. Contrastando tareas verbales y no verbales, se ha observado que las tareas verbales reclutan área de Broca. En cambio, con material no verbal se muestran activaciones con alta convergencia en la corteza premotora suplementaria izquierda y la corteza prefrontal dorsolateral.

Efectivamente, en nuestros sujetos se han activado en gran medida todas las áreas mencionadas, con mayor representación en zonas correspondientes a la tarea visuoespacial, pero también mostrando activaciones de reconocimiento de estímulos verbales. Por tanto, el patrón de activación, así como los resultados conductuales de ambos grupos confirman que ejecutaron las tareas tal y como se les pidió.

Sin embargo, los resultados de neuroimagen de este trabajo han mostrado diferencias en el patrón de activación cerebral de ambos grupos. Por tanto, este estudio indica que la DM1 sí tiene un efecto en la función cerebral. Hasta ahora, no sabemos con certeza cuál es el mecanismo por el que sucede esto. La mayoría de los estudios revisados

han reportado que los eventos de hipoglucemia e hiperglucemia juegan un papel decisivo en la alteración estructural y funcional del cerebro en estos pacientes (Antenor-Dorsey et al., 2013; Aye et al., 2012; Perantie et al., 2007). En este sentido, un reporte reciente encontró que la hipoglucemia causó menor desactivación regional cerebral durante tareas de MT en pacientes con DM1 en comparación a sujetos sanos (Bolo et al., 2011). Los autores interpretaron esto como una forma de ineficiencia cerebral en la que los pacientes necesitaban reclutar más regiones cerebrales para preservar la función cognitiva durante hipoglucemia. En nuestro estudio, esto podría ser consistente con el hecho de que los pacientes parecen haber reclutado áreas como los ganglios basales y algunas regiones del cerebelo como la tonsila, el culmen y el túbulo que en cierta manera “apoyaron” el que ejecutaran las tareas eficientemente. Por otro lado, los pacientes también activaron en mayor medida el cíngulo anterior, la corteza ventrolateral y la órbita-frontal. Esto llama la atención, porque en un estudio previo realizado por Wessels et al. (2006) precisamente el cíngulo anterior y la corteza órbita-frontal mostraron un patrón de menor desactivación en pacientes con retinopatía en estado de hipoglucemia, después de realizar una tarea de MT cognitivamente demandante. Estas áreas son parte de la DMN que normalmente se activa en estado de reposo. De hecho, los autores de este estudio refieren que si un proceso patológico como la DM1 altera las respuestas de una región cerebral en particular, esto afectará la activación en otras regiones para compensar la pérdida funcional. En este caso, la integridad del cíngulo anterior y la corteza órbita-frontal podrían estar intactas mientras que otras regiones estarían hipotéticamente afectadas. Pero también podría suceder que estas estructuras sean las afectadas y por tanto, tengan un metabolismo de reposo disminuido, lo que explicaría en sus resultados el decremento en la desactivación de estas áreas. Además, encontraron resultados similares con los pacientes en estado de euglucemia.

Nosotros no realizamos estudios de DMN, pero nuestros resultados concuerdan bastante con los presentados en el estudio de Wessels et al. (2006), que al igual que Bolo et al. (2011), concluyen que los pacientes con DM1 necesitan reclutar más recursos cerebrales como una forma de compensar la ineficiencia cerebral atribuida a recursos cerebrales reducidos.

Otro mecanismo de compensación propuesto recientemente por Lighthall, Huettel y Cabeza (2014), es el que reportan en sujetos de edad avanzada cuando ejecutan tareas de memoria en comparación a sujetos jóvenes. Encontraron que hay un incremento de

activación en la corteza prefrontal ventromedial que está relacionado con un incremento en la demanda de recuperación de la información. Además, este incremento de activación en esta región se observaba particularmente con aquellos adultos mayores que tenían un buen desempeño en la tarea en comparación con los de mal desempeño, mostrando evidencia de una compensación exitosa. De acuerdo a este estudio, podríamos sugerir que el incremento de activación observado en zonas órbito-frontales en nuestros pacientes junto con los incrementos observados en ganglios basales y cerebelo, sobre todo en las tareas B y D, está relacionado con la dificultad de la tarea, el consecuente incremento de la demanda en MT y por tanto, una mayor dificultad para automatizar los procesos requeridos en la tarea.

Pero las diferencias de activación entre grupos no solo radican en el reclutamiento de más regiones cerebrales, sino que parece que el patrón de activación de todo el cerebro en cuanto a la localización, tamaño y magnitud de los clusters es distinto. Según Biessels y Reijmer (2014a), incluso las anomalías estructurales asociadas a la DM1 ocurren de manera más bien difusa en todo el cerebro y son reflejo de reducciones regionales sutiles en el volumen cerebral. Aunque en este estudio no realizamos estudios estructurales, no podemos descartar que las alteraciones funcionales también se observan de esta manera difusa en todo el cerebro.

Además, los resultados concuerdan con los estudios que asocian las anomalías cerebrales de distintas muestras de pacientes con cambios que han sucedido durante el neurodesarrollo y que dejan “huella” hasta la edad adulta (Aye et al., 2011; Biessels y Reijmer, 2014b; Marzelli et al., 2014). Por ejemplo, se ha encontrado que los pacientes a quienes se les diagnostica la enfermedad tempranamente, han mostrado tener más anomalías estructurales en el cerebro en comparación con aquellos que desarrollaron la DM1 en edades más avanzadas (Ferguson et al., 2005). En particular, Marzelli et al. (2014) reportaron que el cerebelo es una de las estructuras que se ha demostrado de las más afectadas durante el neurodesarrollo en niños con DM1 en comparación a controles sanos. Esto explicaría por qué en nuestro estudio, los pacientes muestran un patrón de activación del cerebelo distinto al del grupo control. El cerebelo podría ser fundamental como una de las regiones que se activan como compensación que se ha adaptado a lo largo del tiempo durante el neurodesarrollo para mantener el desempeño cognitivo en pacientes con DM1. No obstante, no hay que descartar que en otras regiones cerebrales suceda algo parecido.

En este sentido, nuestro estudio apoya la evidencia de que la diabetes interacciona con procesos neurales típicos del neurodesarrollo, lo que hace que el cerebro se vaya adaptando a las necesidades del ambiente, pero que al mismo tiempo lo haga más vulnerable a daños posteriores, como los asociados al envejecimiento y a la presencia de comorbilidades (Biessels y Reijmer, 2014b; Hershey et al., 2005).

Distintos estudios han intentado explicar cómo es que una enfermedad metabólica como la DM1 afecta la función y estructura del cerebro. En el estudio de Perantie et al. (2011), se ha hipotetizado que la hiperglucemia causa disfunción mitocondrial y un incremento en el estrés oxidativo, lo que lleva a muerte neuronal. Adicionalmente, evidencia con modelos animales indican que la hiperglucemia impide la mielinización adecuada. Por otro lado, la hipoglucemia ha mostrado inducir muerte celular en la corteza cerebral, pero no así en áreas subcorticales. Si esto es así, esto último concuerda con el hecho de que en nuestra muestra de pacientes se encuentren más activaciones de ganglios basales en comparación con los sujetos control. En todo caso, Perantie et al. (2011) considera que los extremos glucémicos pueden ser los causantes de producir daños en el cerebro durante el neurodesarrollo. Esta interpretación está apoyada por la de Northam et al. (2009), quienes reportaron que niños recién diagnosticados con DM1 tienen una función cognitiva similar a la de controles sanos pero que las dificultades cognitivas comienzan a desarrollarse con el tiempo y con la exposición a hiperglucemia o hipoglucemia severa. Esta suposición podría ser la respuesta al hecho de que en nuestra muestra de pacientes aún no se observan dificultades cognitivas, puesto que han tenido muy pocos episodios graves de hipoglucemia y/o hiperglucemia a lo largo de su vida.

No obstante, por las características mismas de la DM1 y de su tratamiento, es de esperar que los pacientes con esta condición tengan una variabilidad glucémica importante durante el día, todos los días. Realmente no sabemos hasta qué punto esta variabilidad también afecta al cerebro, pues a pesar de que los pacientes puedan presentar extremos glucémicos que no ameriten hospitalización, podríamos estar hablando de que su organismo también se adapta a esta variabilidad de alguna forma, sobre todo porque han aprendido que ante la presencia de ciertos síntomas que indican hiperglucemia o hipoglucemia, los pacientes conocen muy bien qué es lo que han de hacer para regularizar su niveles de glucosa. Por esta razón, nosotros tratamos de estudiar pacientes a los que no se les indujo ningún evento hiperglucémico o hipoglucémico y gracias a esto, confirmamos que efectivamente, la variabilidad glucémica considerada

como “normal” en este tipo de pacientes, podría ser una variable más que influye en los mecanismos que subyacen la disfunción cerebral.

Por otro lado, el estudio de Antenor-Dorsey et al. (2013) refiere que las regiones cerebrales con una alta tasa de actividad glucolítica debida a la presencia sistemática de hiperglucemia podría producir que el tejido cerebral sea más vulnerable a daño o disfunción. Consideran que la región del precuneus y del cuneus es precisamente conocida por tener los más altos niveles de glucólisis en condiciones de estado de reposo cerebral y por ello muestra menor volumen cerebral en su estudio. Este mecanismo que es sugestivo de daño axonal podría ser otra explicación a lo que podría ser un mecanismo que subyace al deterioro cognitivo en pacientes con DM1. Según esta explicación, podríamos sugerir que dado que en nuestro estudio los pacientes mostraron menos activaciones significativas en lóbulos parietales en comparación con los controles, estas regiones podrían estar funcionando a un nivel menor al óptimo y que por esa razón se requiera de la participación de otras regiones, en este caso prefrontales, subcorticales y cerebelares como mecanismo de compensación.

Además, no hay que descartar el papel que puede tener la insulina exógena (parte fundamental del tratamiento en pacientes con DM1) en el cerebro. Ya hemos comentado que esta hormona juega un papel crucial en el SNC (Duarte et al., 2012), pero no sabemos el cómo, ni en qué grado puede ser parte del mecanismo que afecta la cognición de los pacientes.

Aunque diversos estudios mencionados a lo largo de este trabajo han hipotetizado respecto a las causas de las anormalidades en la función cerebral, seguimos sin saber a ciencia cierta qué es lo que pasa. No obstante, en una enfermedad metabólica como la DM1, es de esperar que el comportamiento neural funcional sea diferente porque el reclutamiento de neuronas para una actividad cognitiva puede ser insuficiente, dado el deficiente aporte de glucosa que llega a las células. Por tanto, hay una disminución en la capacidad de movilización rápida y masiva de glucosa hacia los tejidos *target* en la resolución de tareas y tal vez por esto se pudiera evidenciar un efecto compensatorio de usar otras regiones cerebrales para resolver la tarea eficientemente. También hay que tomar en cuenta que todo esto dependerá de las estrategias cognitivas que impliquen la participación diferencial de distintas regiones del cerebro. Puede ser que los mecanismos compensatorios hagan que los sujetos usen distintas estrategias para resolver tareas cognitivas.

Por último, es necesario considerar que la activación que alcanzó un nivel de significación es diferente entre los grupos, pero esto no excluye que haya otras áreas que también participan pero sin alcanzar el nivel de significación estadística.

7. CONCLUSIONES

Este estudio ha demostrado que el patrón de activación de áreas cerebrales de pacientes con DM1 es distinto al evidenciado por un grupo control sano, durante ejecución conductual en las tareas. Una de nuestras hipótesis era precisamente la existencia de esta diferencia, aún a pesar de la similitud en el desempeño conductual y de que los pacientes tuvieran un CI normal.

No obstante, a pesar de que existe abundante evidencia de que la DM1 produce bajas puntuaciones en pruebas neuropsicológicas y su relación con alteraciones estructurales del cerebro, este estudio contribuye en la aportación de evidencia de que estas alteraciones también son funcionales.

Los resultados de este trabajo claramente destacan el hecho de que el inicio de la DM1 durante el neurodesarrollo afecta el cerebro de los pacientes. Además, el haber conseguido una muestra con muy pocos eventos graves de hipoglucemia e hiperglucemia, hace posible afirmar que la simple variabilidad en los niveles de glucosa considerados normales en el día a día de estos pacientes, es un aspecto más dentro de las intrincadas variables que contribuyen en la disfunción cerebral. Estos hallazgos también resaltan la complejidad de estudiar el impacto de una condición multifacética como la DM1 en el contexto de la función cerebral.

Por tanto, podemos concluir que los resultados de esta investigación apoyan los resultados de otros estudios que se han mencionado a lo largo de este trabajo:

1. A nivel de neuroimagen, nuestros resultados concuerdan con los reportados en la literatura científica. Las activaciones de MT presentadas en nuestra muestra corresponden con las reportadas para estas tareas.
2. La DM1 es una enfermedad que tiene efectos negativos en la función cerebral de los pacientes. Variables intrínsecas de la enfermedad como el tratamiento mismo podrían también estar involucradas en la causa de este efecto negativo.
3. La aparición de la DM1 durante el neurodesarrollo tiene un efecto deletéreo en la función cerebral que se refleja en el uso de mecanismos de compensación para mantener la eficiencia cognitiva.

4. Las diferencias en el patrón de activación BOLD encontradas en los pacientes con DM1 podrían estar relacionadas con una menor desactivación de ciertas áreas cerebrales desde el reposo.

En cuanto a esto último, sabemos que es una afirmación un tanto aventurada, pues es necesario realizar más investigación respecto al tema.

Adicionalmente, este estudio a diferencia de otros, aporta las siguientes conclusiones:

1. Las alteraciones funcionales cerebrales debidas a DM1 están presentes en los pacientes aún desde antes de que se hagan evidentes las dificultades cognitivas.
2. La presencia de un patrón funcional de activación BOLD es distinto a sujetos control pareados por edad, sexo y escolaridad en tareas de MT. No descartamos que suceda algo similar con otros procesos cognitivos.
3. La principal diferencia en los patrones de activación BOLD entre los grupos estriba en el involucramiento de la corteza ventromedial, órbito-frontal, ganglios basales (principalmente putamen y globo pálido), el cerebelo (tonsila y culmen) y el mesencéfalo (específicamente sustancia nigra) en la ejecución de todas las tareas en el grupo de pacientes. Mientras que los controles tienen una menor activación de todas estas áreas, pero activan más zonas parieto-occipitales, giro precentral y corteza prefrontal dorsolateral, activaciones que no sobreviven el umbral estadístico en el grupo de pacientes. Esto también sugiere que los pacientes pueden estar presentando hipoactivación de ciertas zonas como la corteza parietal, mientras que mantiene activas las anteriormente mencionadas como mecanismo compensatorio, ya sea por el requerimiento de recursos cerebrales adicionales, por la dificultad de automatizar los procesos requeridos o porque en estas regiones hay una menor desactivación desde el reposo, como habíamos previsto en nuestras hipótesis iniciales. Sin embargo, se requiere más investigación para afirmar con mayor certeza alguna de estas posibilidades.
4. La alteración funcional encontrada en este estudio no se debe a la exposición constante a eventos graves de hiperglucemia ni de hipoglucemia, por lo que podemos afirmar que la propia variabilidad glucémica derivada de la misma enfermedad y de su tratamiento, son suficientes para producir dichas alteraciones.

En conjunto, los resultados de este estudio indican que la DM1 tiene un efecto en la función cerebral que a su vez afecta la cognición. Pero hasta la fecha, no se ha podido establecer una correspondencia directa de cómo los cambios en el cerebro como los aquí reportados corresponden con aspectos particulares de la enfermedad. Nos queda claro que la DM1 está asociada con cambios funcionales en el cerebro que pueden haber iniciado desde que se diagnosticó la enfermedad.

Sin embargo, es importante aclarar que estos patrones de actividad distintos entre los grupos reflejan diferencias funcionales que en este estudio en particular, no queda claro si están relacionados con alteraciones estructurales. Tampoco sabemos si además, puede haber alteración de la conectividad entre las áreas cerebrales.

Por otro lado, si queremos dar respuestas claras acerca de la relevancia clínica de estos hallazgos definitivamente necesitamos más datos. En particular, se requiere de mayor discernimiento respecto al pronóstico de estas alteraciones funcionales encontradas. No sabemos con certeza si estas alteraciones tendrán algún impacto en el futuro. Si es así, cuándo es que tendrían ese impacto o cómo sería. Podemos hasta ahora, solo especular que variables como el envejecimiento normal y el desarrollo de comorbilidades son cruciales para la aparición de déficits neuropsicológicos que pueden impactar de manera real la vida de los pacientes. Tampoco tenemos suficiente información como para predecir si estas alteraciones neurofuncionales predisponen a los pacientes a deterioro cognitivo que pueda conducir a demencia en edades tardías.

Hoy en día se espera que los pacientes con DM1 vivan más años y de manera más saludable, por lo que es importante identificar no solo los cambios que se producen en el cerebro, sino los mecanismos que subyacen a estas anomalías. Esto con la finalidad de implementar tratamientos que ayuden a reducir el impacto de la enfermedad en el cerebro, incluso antes de que se desarrollen las dificultades en la vida cotidiana de los pacientes.

Como podemos ver, tenemos más preguntas que respuestas derivadas de la presente investigación. Por tanto, podemos hacer las siguientes sugerencias:

1. Para dar una mejor respuesta respecto al impacto que la DM1 tiene en el neurodesarrollo, son necesarios estudios longitudinales que evalúen a los

pacientes con pruebas neuropsicológicas en combinación con estudios de neuroimagen.

2. Se recomiendan estudios de IRMf en estado de reposo que evalúen la activación y desactivación de la DMN y otras redes que puedan brindar información respecto a su posible involucramiento en los mecanismos de compensación cognitiva en los pacientes con DM1.
3. Se necesitan estudios de conectividad que identifiquen la funcionalidad de los tractos que comunican distintas regiones cerebrales entre sí, puesto que puede ser un factor determinante en el entendimiento de las alteraciones funcionales encontradas.
4. Escapa al objetivo de este estudio dar interpretaciones metabólicas y de funcionamiento de glucosa e insulina. Por lo que se sugiere realizar investigaciones en equipos multidisciplinarios donde se puedan combinar distintas metodologías para el estudio de pacientes con un abordaje desde varias disciplinas.

Esto último es muy importante, ya que es una de las limitantes de este estudio. Podríamos suponer que la causa de las alteraciones reportadas en este estudio son a nivel metabólico neuronal. Sin embargo, al igual que otros estudios, aún no tenemos las herramientas ni la información necesaria para sustentar y explicar lo que sucede a nivel neuronal. Sería muy interesante contar con investigaciones enfocadas al estudio básico del funcionamiento de la glucosa y la insulina en las neuronas, pero dentro de un organismo que padece DM1. Por tanto, también serían de mucha utilidad el estudio con animales de laboratorio.

A pesar de todo, consideramos que nuestro estudio aporta datos importantes que contribuyen al entendimiento de la DM1 y su impacto en la funcionalidad del cerebro. Además, parte de la relevancia de este trabajo es hacer evidente que la DM1 precisamente tiene un impacto negativo en la cognición de los que la padecen. Porque hasta ahora, ha sido una enfermedad que se ha considerado meramente física, donde se ha dado importancia solo a la prevención y el tratamiento de los problemas de retinopatía, nefropatía y neuropatía entre otros problemas médicos. Incluso hemos encontrado personal de salud y pacientes que no tienen idea del impacto que puede tener una enfermedad como esta en su cognición y que esto puede afectar su desempeño en los estudios o en el trabajo. No pretendemos exagerar el impacto real de la DM1, pero sí

queremos poner de manifiesto que la cognición de estos pacientes también es importante.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente proyecto de investigación se siguieron los lineamientos de la Ley General de Salud del Gobierno Mexicano y de la Declaración de Helsinki. Este proyecto fue aprobado, de forma previa a su inicio, por el Comité de Ética del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara (Anexo 4). Las técnicas de medición empleadas fueron de carácter no invasivo y no se administró ningún tipo de fármaco o sustancia a los participantes.

De forma previa al estudio, se brindó a los participantes un documento que indicó el propósito y condiciones generales de la presente investigación (Anexo 5), así como la aclaración de que su participación no pondría en riesgo en ningún momento su integridad física o emocional, que no se les administraría ningún tipo de fármaco o sustancia, que podría desistir de su participación en cualquier momento y debido a cualquier circunstancia. Además, se les informó a los participantes que se les tomaría la glucosa antes de realizar el estudio de IRMf con un glucómetro y que para ello, se les daría un pinchazo en un dedo con una aguja especial y desechable. También se les informó que debido a que serían expuestos a campos magnéticos altos, no deberían portar objetos metálicos u objetos que pudieran ser dañados por someterse a estos campos (como tarjetas bancarias), por lo que se les dio a firmar un checklist con todos los objetos que se recomienda que no entren dentro de un escáner de IRMf (Anexo 6). Este documento, así como una carta de consentimiento informado (Anexo 7) fueron firmados por el participante de manera previa al inicio de la primera sesión de evaluación.

9. REFERENCIAS

- Amaro, E., y Barker, G. (2006). Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition*, 60(3), 220-232. doi: 10.1016/j.bandc.2005.11.009
- American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35(S1), S64-S71.
- Antenor-Dorsey, J.A., Meyer, E., Rutlin, J., Perantie, D.C., White, N.H., Arbelaez, A.M., ..., Hershey, T. (2013). White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*, 62(2), 581–589. doi: 10.2337/db12-0696
- Aaron, A.R., Robbins, T.W., y Poldrack, R.A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177-185. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Arthurs, O., y Boniface, S. (2002). How well do we understand neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends in Neuroscience*, 25(1), 27-31. doi: 10.1016/S0166-2236(00)01995-0
- Asvold, B., Sand, T., Hestad, K., y Bjorgaas, M. (2010). Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia. A 16-year follow-up study. *Diabetes Care*, 33(9), 1945-1947. doi: 10.2337/dc10-0621
- Aye, T., Barnea-Goraly, N., Ambler, C., Hoang, S., Schleifer, K., Park, Y., ..., Buckingham, B.A. (2012). White matter structural differences in young children with type 1 diabetes: a diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care*, 35(11), 2167–2173. doi: 10.2337/dc12-0017
- Baddeley, A., y Hitch, G. (1974). Working memory. En Bower, G.H., *The psychology of learning and motivation* (volumen 8, pp. 47-87). New York: Academic Press INC.
- Baddeley, A. (2000). Review: The episodic buffer: a new component of working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. (2001). Is working memory still working? *American Psychologist*, 56(11), 851-864. doi: 10.1037/0003-066X.56.11.851
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 829-839. doi: 10.1038/nrn1201
- Baier, B., Karnath, H.-O., Dieterich, M., Birklein, F., Heinze, C., y Muller, N.G. (2010). Keeping memory clear and stable – the contribution of human basal ganglia and prefrontal cortex to working memory. *The Journal of Neuroscience*, 30(29), 9788-9792.

doi: 10.1523/NEUROSCI.1513-10.2010

- Baier, B., Müller, N.G., y Dieterich, M. (2014). What part of the cerebellum contributes to a visuospatial working memory task? *Annals of Neurology*, 76, 754-757. doi: 10.1002/ana.24272
- Bandettini, P. (2009). Seven topics in functional magnetic resonance imaging. *Journal of Integrative Neuroscience*, 8(3), 371-403.
- Barnea-Goraly, N., Raman, M., Mazaika, P., Marzelli, M., Hershey, T., Weinzimer, S.A., ..., Reiss, A.L. (2014). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 37(2), 332–340. doi: 10.2337/dc13-1388
- Biessels, G.J., Deary, I.J., y Ryan, C.M. (2008). Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurology*, 7(2), 184-190. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70021-8
- Biessels, G.J., y Reijmer, Y.D. (2014a). Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes* 63(7), 2244-2252. doi: 10.2337/db14-0348
- Biessels, G.J., y Reijmer, Y.D. (2014b). Brain MRI in children with tpe 1 diabetes: snapshot or road map of developmental changes? *Diabetes*, 63, 62-64. doi: 10.2337/db13-1466
- Bilous, R., y Donnelly, R. (2010). *Handbook of diabetes* (4ta ed.). Singapore: Wiley-Blackwell.
- Bolo, N., Musen, G., Jacobson, A., Weinger, K., Mc Cartney, R., Flores, ..., Simonson, D. (2011). Brain activation during working memory is altered in patients with type 1 diabetes during hypoglicemia. *Diabetes*, 60(12), 3256-3264. doi: 10.2337/db11-0506
- Brands, A., Biessels, G., Haan, E., Kappelle, J., y Kessels, R. (2005). The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. A meta-analysis. *Diabetes Care*, 28, 726-735.
- Brands, A., Biessels, G., Kappelle, J., Haan, E., de Valk, H., Algra, A., y Kessels, R. (2007). Patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23, 343-350.
- Brands, A., Kessels, R., Haan, E., Kapelle, J., y Biessels, G. (2004). Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *European Journal of Pharmacology*, 490, 159– 168. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.053
- Brands, A., Kessels, R., Hoogma, R., Henselmans, J., van der Beek Boter J.W., Kappelle L.J., ... Biessels, G.J. (2006). Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 55, 1800-1806. doi: 10.2337/db05-1226

- Braun, C., y Anderson, C. (2007). *Pathophysiology. Functional alteration in human health*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Campbell, L., Gonder-Frederick, L., Broshek, D., Kovatchev, B., Anderson, S., Clarke, W., y Cox, D. (2010). Neurocognitive differences between drivers with type 1 diabetes with and without a recent history or recurrent driving mishaps. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2(2), 73-77. doi: 10.1016/j.ijdm.2010.05.014
- Carpenter, P., Adam, M., y Reichle, E. (2000). Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 195-199.
- Carter, C.S., y van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 367-379.
- Chen, S. H. A., y Desmond, J.E. (2005). Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, 43, 1227-1237. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.015
- Chiang, J.L., Kirkman, M.S., Laffel, L.M.B, y Peter A.L. (2014). Type 1 Diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 37, 2034-2054. doi: 10.2337/dc14-1140
- Concannon, P., Erlich, H., Julier, C., Morahan, G., Nerup, J., Pociot, F., ..., Type 1 Diabetes Genetics Consortium (2005). Type 1 diabetes: Evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes*, 54(10), 2995-3001. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2995
- Conget, I. (2002). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Revista Española de Cardiología*, 55(5), 528-535.
- Cooray, G., Hyllienmark, L., y Brismar, T. (2011). Decreased cortical connectivity and information flow in type 1 diabetes. *Clinical Neurophysiology*, 122, 1943-1950. doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.007
- Courtney, S.M., Petit, L., Maisog, J.M., Ungerleider, L.G., y Haxby, J.V. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279(5355), 1347-1351. doi: 10.1126/science.279.5355.1347
- Curtis, C.E., y D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(9), 415-423. doi:10.1016/S1364-6613(03)00197-9
- D'Ardenne, K.D., Eshel, N., Luka, J., Lenartowicz, A., Nystrom, L.E., y Cohen, J.D. (2012).

- Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States*, 109(49), 19900-19909. doi: 10.1073/pnas.1116727109
- Della Salla, S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N., y Wilson, L. (1999). Pattern span: A tool for unwelding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, 37(10), 1189-1199. doi: 10.1016/S0028-3932(98)00159-6
- D'Esposito, M., Postle, B., y Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Experimental Brain Research*, 133(1), 3-11.
- Dickerson, B. (2007). Advances in functional magnetic resonance imaging: technology and clinical applications. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4(3), 360-370.
- Duarte, A., Moreira, P., y Oliveira, C. (2012). Insulin in Central Nervous System: More than just a peripheral hormone. *Journal of Aging Research*, 2012, 1-21. doi:10.1155/2012/384017
- E, K. H., Chen, S. H. A., Ho, M. H. R., y Desmond, J. E. (2014). A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. *Human Brain Mapping*, 35, 593–615. doi: 10.1002/hbm.22194
- Ferguson, S., Blane, A., Perros, P., McCrimmon, R., Best, J., Wardlaw, J., ..., Frier, B. (2003). Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes. Relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*, 52, 149-156. doi: 10.2337/diabetes.52.1.149
- Ferguson, S., Blane, A., Wardlaw, J., Frier, B., Perros, P., McCrimmon, R., y Deary, I. (2005). Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care*, 28, 1431-1437. doi: 10.2337/diacare.28.6.1431
- Franc, D.T., Kodl, C.T., Mueller, B.A., Muetzel, R.L., Lim, K.O., y Seaquist, E.R. (2011). High connectivity between reduced cortical thickness and disrupted white matter tracts in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*, 60(1), 315–319. doi: 10.2337/db10-0598
- Frank, M.J., Loughry, B., y O'Reilly, R.C. (2001). Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 1(2), 137-160.
- Fundación Investigación en Diabetes A.C. (2012). *Diabetes tipo 1*. Obtenido en: <http://www.find.org.mx/diabetes-tipo-1/>

- García-Portilla, M.P., Bascarán-Fernández, M.T., Sáiz-Martínez, P.A., Bousoño-García, M., y Bobes-García, J. (2006). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de psiquiatría clínica* (4ta. ed.) España: Ars Médica.
- Garrido, A., Teijón, J., Blanco, D., Villaverde, C., Mendoza, C., y Ramíres, J. (2005). *Fundamentos de Bioquímica Metabólica*. México: Alfaomega Grupo Editor, S.A. de C.V.
- Gerozissis, K. (2008). Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *European Journal of Pharmacology*, 585(1), 38-49. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.01.050
- Girard, J. (2006). The inhibitory effects of insulin on hepatic glucose production are both direct and indirect. *Diabetes*, 55(2), S65-S69. doi: 10.2337/db06-S009
- Glahn, D.C., Kim, J., Cohen, M.S., Poutanen, V-P, Therman, S., Bava, S., ..., Cannon, T.D. (2002). Maintenance and manipulation in spatial working memory: dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage*, 17, 201-213. doi:10.1006/nimg.2002.1161
- Gutiérrez-Garralda, J.M., y Fernández-Ruiz, J. (2011). Sustrato neuronal de la memoria de trabajo espacial. *Revista de Neurobiología*, 2(3), 1-12.
- Hadjiivanova, C. (2007). Brain insulin receptors: effects on food intake, learning and memory. *Trakia Journal of Sciences*, 5(2), 1-7.
- Hannonen, R., Tupola, S., Ahonen, T., y Riikonen, R. (2003). Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(4), 262-268.
- Heeger, D., y Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2), 142-151. doi: 10.1038/nrn730
- Hershey, T., Perantie, D.C., Wu, J., Weaver, P.M., Black, K.J., y White, N.H. (2010). Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*, 59(1), 236-241. doi: 10.2337/db09-1117
- Hissa, M., D'Almeida, J., Cremasco, F., y Bruin, V. (2002). Event related P300 potential in NIDDM patients without cognitive impairment and its relationship with previous hypoglycemic episodes. *Neuroendocrinology Letters*, 23(3), 226-230.
- Huettel, S., Song, A., y McCarthy, G. (2008). *Functional Magnetic Resonance Imaging* (2da. ed.) Sunderland, Masachussets, USA: Sinauer Associates Inc.
- Huang, C., Lee, C., y Hsu, K. (2010). The role of insulin receptor signaling in synaptic plasticity and cognitive function. *Chang Gung Medical Journal*, 33(2), 115-125.

- Hughes, T.M., Ryan, C.M., Aizenstein, H.J., Nunley, K., Gianaros, P.J. Miller, R., ..., Rosano, C. (2013). Frontal gray matter atrophy in middle aged adults with type 1 diabetes is independent of cardiovascular risk factors and diabetes complications. *Journal of Diabetes Complications*, 27(6), 558–564. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.001
- IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. [Programa de Computación]. Armonk, NY: IBM Corp.
- Jansman, J.M., Ramsey, N.F., Coppola, R., y Kahn, R. (2000). Specific versus nonspecific brain activity in a parametric n-back task. *Neuroimage*, 12(6), 688-697. doi: 10.1006/nimg.2000.0645
- Jonides, J., Ching-Yune, C., Sylvester, L., Steven, C., Wager, T. D., Nichols, T. E., y Awh, E. (2003). Modules of working memory. En: Kluwe, R., Lüer, G., y Rösler, F. (Eds.) *Principles of Learning and Memory* (pp. 113-134). New York: Springer.
- Kinnunen, M., Kokkonen, M., Kaprio, J., y Pulkkinen, L. (2005). The associations of emotion regulation and dysregulation with the metabolic syndrome factor. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(6), 513-521. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.02.004
- Kodl, C.T., Franc, D.T., Rao, J.P., Anderson, F.S., Thomas, W., Mueller, B.A., ..., Seaquist, E.R. (2008). Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function. *Diabetes*, 57(11), 3083–3089 38. doi: 10.2337/db08-0724
- Lighthall, N.R., Huettel, S.A., y Cabeza, R. (2014). Functional compensation in the ventromedial prefrontal cortex improves memory-dependent decisions in older adults. *The Journal of Neuroscience*, 34(47), 15648-15657. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2888-14.2014
- Logie, R. H. (2003). Spatial and visual working memory: A mental workspace. En Irwin, D.E., y Ross, B.H. (Eds.). *The psychology of learning and motivation*. (Vol. 42. Cognitive vision pp. 37–78). New York: Academic Press.
- Logothetis, N. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869-878. doi:10.1038/nature06976
- Logothetis, N., y Wandell, B. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology*, 66, 735-769. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845
- Lyoo, K., Yoon, S., Musen, G., Simonson, D., Weinger, K., Bolo, ..., Jacobson, A. (2009). Altered prefrontal glutamate-glutamine-aminobutyric acid levels and its relation to low

- cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 878-887. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.86
- Matthews, P., y Jezzard, P. (2003). Functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatric*, 75(1), 6-12.
- Marzelli, M.J., Mazaika, P.K., Barnea-Goraly, N., Hershey, T., Tsalikian, E., Tamborlane, W., ..., Leiss, A.L. (2014). Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes*, 63(1), 343-353. doi: 10.2337/db13-0179
- McCrimmon, R., Ryan, C., y Frier, B. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*, 379(9833), 2291-2299. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60360-2
- McNab, F., Klingberg, T. (2008). Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature Neuroscience*, 11, 103-107. doi: 10.1038/nn2024
- Menon, V., Anagnoson, R.T., Glover, G.H., y Pfefferbaum, A. (2000). Basal ganglia involvement in memory-guided movement sequencing. *Neuroreport*, 11, 3641-3645.
- Morgan, V., Mishra, A., Newton, A., Gore, J., y Ding, Z. (2009). Integrating functional and diffusion magnetic resonance imaging for analysis of structure-function relationship in the human language network. *Public Library of Science ONE*, 4(8), e6660. doi: 10.1371/journal.pone.0006660
- Murty, V.P., Sambataro, F., Radulescu, E., Altamura, M., Iudicello, J., Zolnick, B., ... Mattay, V.S. (2011). Selective updating of working memory content modulates meso-cortico-striatal activity. *Neuroimage*, 57(3), 1264-1272. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.006
- Musen, G. (2008). Cognition and brain imaging in type 1 diabetes. *Current Diabetes Reports*, 8(2), 132-137.
- Musen, G., Lyoo, I.K., Sparks, C.R., Weinger, K., Hwang, J., Ryan, C.M., ..., Jacobson, A.M. (2006). Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*, 55(2), 326-333. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0520
- Musen, G., Simonson, D.C., Bolo, N.R., Driscoll, A., Weinger, K., Raji, A., ..., Jacobson, A.M. (2008). Regional brain activation during hypoglycemia in Type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism*, 93(4), 1450-1457. doi: 10.1210/jc.2007-2007
- Naguib, J., Kulinskaya, E., Lomax, C., y Garralda, E. (2009). Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes. A meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, 34(3), 271-282. doi: 10.1093/jpepsy/jsn074
- Nee, D.E., Brown, J.W., Askren, M.K., Berman, M.G., Demiralp, E., Krawitz, A. y Jonides, J. (2013). A meta-analysis of executive components of working memory. *Cerebral Cortex*,

- 23, 264-282. doi: 10.1093/cercor/bhs007
- Northam, E.A., Rankins, D., Lin, A., Wellard, R.M., Pell, G.S., Finch, S.J., ..., Cameron, F.J. (2009). Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*, 32(3), 445–450. doi: 10.2337/dc08-1657
- Ohmann, S. Popow, C., Rami, B., Konig, M., Blaas, S., Fliri, C., y Schober, E. (2010). Cognitive functions and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Psychological Medicine*, 40(1), 95-103. doi: 10.1017/S0033291709005777
- Organización Mundial de la Salud (2011). *Nota descriptiva No. 312*. Obtenido en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., y Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25, 46-59. doi: 10.1002/hbm.20131
- Perantie, D.C., Wu, B., Koller, J.M., Lim, A., Warren, S.L., Black, K.J., ..., Hershey, T. (2007). Regional brain volumen differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30(9), 2331-2337. doi: 10.2337/dc07-0351
- Perantie, D.C., Koller, J.M., Weaver, P.M., Lugar, H.M., Black, K.J., White, N.H., y Hershey, T. (2011). Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes*, 60(11), 3006-3014. doi: 10.2337/db11-0589
- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Experimental Brain Research*, 133(1), 44–54.
- Powers, M. (1996). *Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy* (2da. ed.) USA: Aspen Publishers Inc.
- Psychology Software Tools, Inc. (2010). E-Prime Studio v.2.0 [Programa de Computación].
- Rama, P., Martinkauppi, S., Linnankoski, I., Koivisto, J., Aronen, H., y Carlson, S. (2001). Working memory of identification of emotional vocal expressions: an fMRI study. *Neuroimage*, 13, 1090 –1101. doi: 10.1006/nimg.2001.0777
- Rodríguez, R. (2010). *Cambios en la memoria de trabajo asociados al envejecimiento*. Memoria no publicada para optar al grado de doctor. Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, España.
- Razack, N., y Wherrett, D. (2005). Type 1 diabetes: New horizons in prediction and prevention. *Paediatrics and Child Health*, 10(1), 35-37.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., ..., Eickhoff, S. B.

- (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*, 60(1), 830-846. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.050
- Rubio, O., y Argente, J. (2007). Diabetes mellitus en la infancia: una enfermedad heterogénea. *Medicina Clínica (Barc)*, 128(16), 627-633. doi: 10.1157/13101746
- Schulinkamp, R., Pagano, T., Hung, D., y Raffa, R. (2000). Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 24(8), 855-872. doi: 10.1016/S0149-7634(00)00040-3
- Shehata, G., y Eltayeb, A. (2010). Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Child Neurology*, 25(4), 469-474. doi: 10.1177/0883073809341667
- Shulman, R., y Daneman, D. (2010). Type 1 diabetes mellitus in childhood. *Medicine*, 38(12), 679-685.
- Smith, E., y Jonides J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661. doi: 10.1126/science.283.5408.1657
- Sommerfield, A., Deary, I., McAulay, V., y Frier, B. (2003). Short-term, delayed and working memory are impaired during hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26(2), 390-396. doi: 10.2337/diacare.26.2.390
- Stoodley, C.J., y Schmahmann, J.D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 44, 489-501. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.039
- Stoodley, C.J., Valera, E.M. y Schmahmann, J.D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *Neuroimage*, 59, 560-1570. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.065
- Tupola, S., Saar, P., y Rajantie, J. (1998). Abnormal electroencephalogram at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus may predict severe symptoms of hypoglycemia in children. *The Journal of Pediatrics*, 133(6), 792-794. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70154-4
- Tupola, S., Salonen, I., Hannonen, R., Verho, S., Saar, P., y Riikonen, R. (2004). Comparison of regional cerebral perfusion, EEG and cognitive functions in type 1 diabetic children with and without severe hypoglycaemia. *European Journal of Pediatrics*, 163(6), 335-336.

- Vaghela, V., Kesavadas, C., y Thomas, B. (2010). Functional magnetic resonance imaging of the brain: A quick review. *Neurology India*, 58(6), 879-885. doi: 10.4103/0028-3886.73735
- van de Ven, K. C. C., Tack, C. J., Heerschap, A., van der Graaf, M., y de Galan, B. E. (2013). Patients with type 1 diabetes exhibit altered cerebral metabolism during hypoglycemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(2), 623–629. doi: 10.1172/JCI62742
- van Duinkerken, E., Klein, M., Schoonemboom, N., Hoogma, R., Moll, A., Snoeck, F., ..., Diamant, M. (2009). Functional brain connectivity and neurocognitive functioning in patients with long-standing type 1 diabetes with and without microvascular complications. A magnetoencephalography study. *Diabetes*, 58(10), 2335-2343. doi: 10.2337/db09-0425
- van Duinkerken, E., Schoonheim, M.M., Ijzerman, R.G., Klein, M., Ryan, C.M., Moll, A.C., ..., Pouwles, P.J. (2012). Diffusion tensor imaging in type 1 diabetes: decreased white matter integrity relates to cognitive functions. *Diabetologia*, 55(4), 1218–1220. doi: 10.1007/s00125-012-2488-2
- van Harten, B., de Leeuw, FE., Weinstein, H., Scheltens, P., y Biessels, G. (2006). Brain Imaging in patients with diabetes. A systematic review. *Diabetes Care*, 29(11), 2539-2548. doi: 10.2337/dc06-1637
- Wager, T., y Smith, E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.
- Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London (2010). *Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8)* [Programa de Computación].
- Wechsler, D. (2003). Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-III. México: Manual Moderno.
- Wessels, A., Rombouts, S., Remijnse, P., Boom, Y., Scheltens, P., Barkhof, F., ..., Snoek, F. (2007). Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume. *Diabetologia*, 50, 1763-1769. doi: 10.1007/s00125-007-0714-0
- Wessels, A., Rombouts, S., Simsek, S., Kuijjer, J., Kostense, P., Barkhof, F., ..., Heine, R. (2006). Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation. A functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes*, 55, 334-340. doi: 10.1007/s00125-006-0283-7
- Zarabozo, D. (2010). *Exploración electrofisiológica del reconocimiento de patrones visuales de palabras*. Tesis no publicada para obtener el grado de Maestro en Ciencias del

Comportamiento (Opción Neurociencias). Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, División de Ciencias Biológicas, Departamento de Ciencias Ambientales, Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara.

Zimmer, H.D. (2008). Visual and spatial working memory: from boxes to networks. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1373-1395
doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.016

Anexo 1



Datos personales

Fecha _____ Registro _____
Nombre _____ Edad _____ Sexo (F) (M) Lateralidad _____
Domicilio _____ Tel. _____ Celular _____
Correo electrónico _____
Estado Civil _____ Escolaridad _____ L. Nacim _____
Fecha Nac. _____ Lugar de residencia _____ Ocupación _____

Datos de la enfermedad

Fecha (edad) del Diagnóstico _____ Síntomas iniciales _____
Número de hospitalizaciones desde el inicio de la enfermedad _____
Fecha de última hospitalización _____
Retinopatía (SI) (NO) Nefropatía (SI) (NO) Neuropatía (SI) (NO)
HbA1c _____ Glucosa en ayunas _____
Tratamiento: _____ Dosis y tipo Insulina _____

ANTECEDENTES

ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO (SI) (NO) Tipo _____
PADECIMIENTOS NEUROLOGICOS (SI) (NO) Tipo _____
PADECIMIENTOS PSIQUIATRICOS (SI) (NO) Tipo _____
DEPRESION Y/O INTENTO SUICIDA (SI) (NO) OTROS DIAGNOSTICOS O ENFERMEDADES _____
OTROS MEDICAMENTOS (SI) (NO) Cuáles _____
Fuma o Fumó (SI) (NO) Bebidas con Alcohol (SI) (NO) Sustancias (SI) (NO) Usa lentes (SI) (NO)

CRITERIOS PARA RESONADOR

Resonancias Previas (SI) (NO) Implantes: Marcapasos (SI) (NO) Coclear (SI) (NO)
Aparato metálico en el cuerpo (SI) (NO) (clavos, tornillos, prótesis, brackets)
Cómo te sientes en espacios muy estrechos a) Normal b) Ansioso c) No puedo estar en ellos
CUMPLE CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN (SI) (NO) ACEPTA PARTICIPAR (SI) (NO)

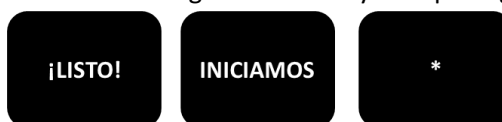
Anexo 2

INSTRUCCIONES PARA ENTRENAMIENTO

Este estudio se divide en dos partes:

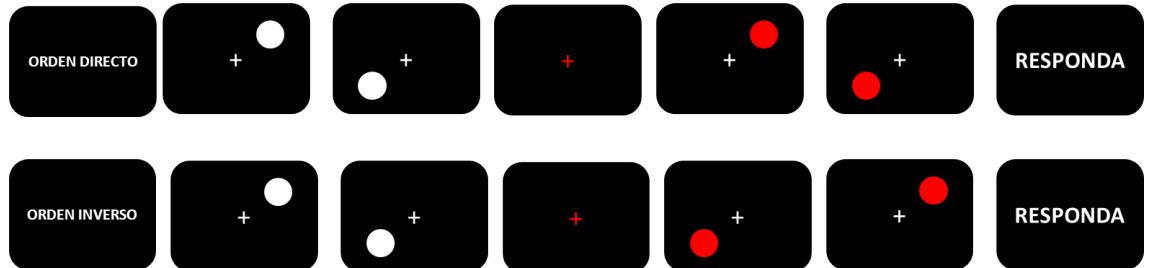
PARTE 1

1. Lo primero que usted verá en la pantalla es: “**¡LISTO!**”, indicando que debe usted prepararse para iniciar la tarea.
2. Después aparecerá: “**INICIAMOS**”, indicando que inmediatamente a continuación comenzará la tarea.
3. Luego, en el centro de la pantalla aparece un asterisco (*) en color blanco en el que hay que mantener fija la vista. Se puede parpadear, pero solo las veces necesarias y siempre mirando al centro. Este asterisco significa reposo, es decir, es un momento en el que no se hace nada más que fijar la vista y esperar a que aparezcan las siguientes instrucciones. El asterisco aparecerá varias veces a lo largo de la tarea y siempre significará lo mismo.



4. Después aparecen las instrucciones de la tarea, que pueden ser dos: “**ORDEN DIRECTO**” y “**ORDEN INVERSO**”. Más adelante se explicará qué se debe hacer cuando aparezca cualquiera de las anteriores indicaciones.
 5. En el centro de la pantalla aparece un punto de fijación (cruz) en color blanco en el que hay que mantener fija la vista.
 6. Mientras el punto de fijación se encuentra al centro de la pantalla, irán apareciendo círculos blancos de manera secuencial (uno después de otro) en diferentes posiciones de la pantalla. Estas diferentes posiciones pueden ser ocho posibles:
- | | | |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| 4 | + | 5 |
| 6 | 7 | 8 |
7. Hay que poner atención a la posición de cada uno de los círculos y el orden en el que aparecen. Aparecerán dos círculos, uno después de otro. Una vez que esos dos círculos blancos hayan aparecido, el punto de fijación cambiará a color rojo, lo que indica que a continuación los círculos serán rojos.
 8. Por lo tanto, los círculos rojos también serán dos. De manera que los círculos rojos también aparecerán uno después de otro en diferentes posiciones de la pantalla. Una vez que los círculos rojos han terminado, aparecerá una pantalla que dice: “**RESPONDA**”.
 9. Cuando la instrucción diga: “**ORDEN DIRECTO**”, los círculos rojos deberían aparecer exactamente en el mismo orden y en la misma posición que los círculos blancos anteriores. Si la secuencia de los círculos rojos corresponde exactamente a la inicial, usted debe presionar el botón 1 cuando aparezca en la pantalla la palabra de “**RESPONDA**”. Si la secuencia se presenta en un orden diferente al de los círculos blancos, usted debe presionar el botón 2 cuando aparezca en la pantalla la palabra de “**RESPONDA**”.

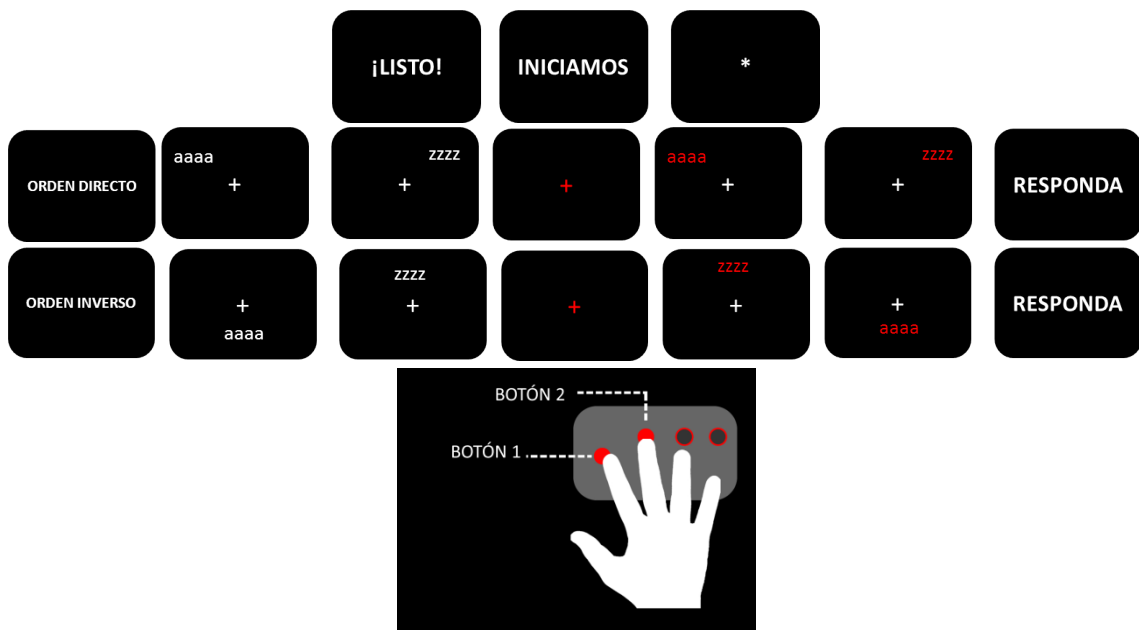
10. Cuando la instrucción diga “**ORDEN INVERSO**”, los círculos rojos deberían aparecer exactamente en el orden inverso que los círculos blancos anteriores. Si la secuencia de los círculos rojos sí corresponde al orden exactamente inverso, usted debe presionar el botón 1 cuando aparezca la pantalla de “**RESPONDA**”. Si la secuencia se presenta en otro orden diferente al inverso de los círculos blancos, usted debe presionar el botón 2 cuando aparezca la pantalla de “**RESPONDA**”.



11. Después de terminada esta parte de la tarea, se hace una pausa para comenzar con la que sigue.

PARTE 2

Es exactamente igual que la parte 1, solo que en vez de aparecer círculos, aparecerán series de cuatro letras. Las instrucciones son las mismas y las respuestas también se dan de la misma manera.



Es MUY IMPORTANTE que conteste SOLO CUANDO EN LA PANTALLA ESTÉ LA PALABRA “RESPONDA”. Una vez que esté en la pantalla “RESPONDA”, debe presionar el botón correspondiente lo más rápido que pueda. Si contesta antes de que aparezca o después de que desapareció, su respuesta no será registrada.

Anexo 3

INSTRUCCIONES PARA TAREAS EXPERIMENTALES

Este estudio se divide en dos partes:

PARTE 1

1. Lo primero que usted verá en la pantalla es: “**¡LISTO!**”, indicando que debe usted prepararse para iniciar la tarea. Después aparecerá: “**INICIAMOS**”, indicando que inmediatamente a continuación comenzará la tarea.

2. Luego, en el centro de la pantalla aparece un asterisco (*) en color blanco en el que hay que mantener fija la vista y esperar a que aparezcan las siguientes instrucciones.



3. Después aparecen las instrucciones de la tarea, que pueden ser dos: “**ORDEN DIRECTO**” y “**ORDEN INVERSO**”. Más adelante se explicará qué significan estas instrucciones.



4. Luego, en el centro de la pantalla aparece una cruz en color blanco en el que hay que mantener fija la vista.



5. Mientras el punto de fijación se encuentra al centro de la pantalla, irán apareciendo cuatro cuadrados blancos uno después de otro en diferentes posiciones de la pantalla. Estos cuadrados pueden aparecer en cualquiera de las 8 posiciones diferentes que se muestran en la imagen.



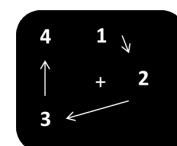
6. Hay que poner atención a la posición de cada uno de los cuadrados y el orden en el que aparecen. Una vez que los cuadrados blancos hayan aparecido, la cruz del centro cambiará a color rojo, lo que indica que a continuación aparecerán cuatro cuadrados rojos.



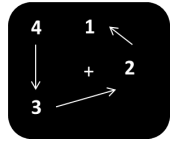
7. Estos cuadrados rojos también aparecerán uno por uno en diferentes posiciones de la pantalla. Una vez que los cuadrados rojos han terminado, aparecerá en la pantalla una palabra que dice: “**RESPONDA**”.



8. Cuando la instrucción diga: “**ORDEN DIRECTO**”, los cuadrados rojos deberían aparecer exactamente en el mismo orden y en la misma posición que los cuadrados blancos anteriores. Si la secuencia de los cuadrados rojos corresponde a la inicial, usted debe presionar el botón 1 cuando aparezca en la pantalla la palabra de “**RESPONDA**”. Si la secuencia se presenta en un orden diferente, es decir, algún cuadrado se presenta en otra posición diferente a la de los cuadrados blancos, usted debe presionar el botón 2 cuando aparezca en la pantalla la palabra de “**RESPONDA**”.



9. Cuando la instrucción diga “**ORDEN INVERSO**”, los cuadrados rojos deberían aparecer exactamente en el orden inverso (al revés, empezando por el último y terminando con el primero) que los cuadrados blancos anteriores. Si la secuencia de los cuadrados rojos sí corresponde al orden exactamente inverso, usted debe presionar el botón 1. Si la secuencia se presenta en otro orden diferente, usted debe presionar el botón 2.



Es **MUY IMPORTANTE** que conteste **SOLO CUANDO EN LA PANTALLA ESTÉ LA PALABRA “RESPONDA”** y presionar el botón correspondiente lo más rápido que pueda. Si contesta antes de que aparezca o después de que desapareció, su respuesta no será registrada.

10. Al final, aparece una pantalla que dice “**HEMOS TERMINADO ESTA PARTE, GRACIAS**”.

PARTE 2

Es exactamente igual que la parte 1, solo que en vez de aparecer cuadrados, aparecerán palabras de dos sílabas. Las instrucciones son las mismas y las respuestas también se dan de la misma manera.

1. Preparación para iniciar la tarea



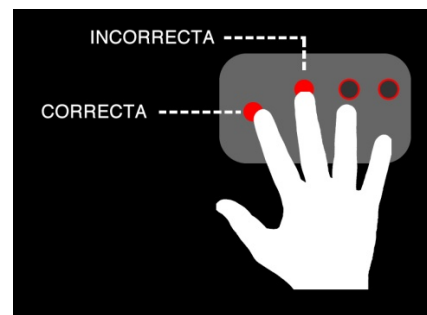
2. Ejemplo de cómo aparecerán las palabras. Recordemos que serán series de cuatro palabras que aparecerán de una por una en diferentes posiciones de la pantalla.



3. Luego aparecerán las instrucciones (ya sea “**ORDEN DIRECTO**” u “**ORDEN INVERSO**”, las palabras en las diferentes posiciones de una por una, luego la palabra de “**RESPONDA**” y nuevamente el “**asterisco**”.

Recuerde que es **MUY IMPORTANTE** que conteste **SOLO CUANDO EN LA PANTALLA ESTÉ LA PALABRA “RESPONDA”**. Una vez que esté en la pantalla “**RESPONDA**”, debe presionar el botón correspondiente lo más rápido que pueda.

4. Para responder, el **BOTÓN 1** debe presionarse con el **DEDO ÍNDICE** y siempre significará que el orden pedido en las instrucciones (ya sea directo o inverso), es **CORRECTO**. El **BOTÓN 2** debe presionarse con el **DEDO MEDIO** y siempre significará que el orden pedido en las instrucciones (ya sea directo o inverso), es diferente, por tanto, es **INCORRECTO**.



5. Al final, aparece una pantalla que dice “**HEMOS TERMINADO ESTA PARTE, GRACIAS**”.

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA AL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Exploración funcional de la memoria de trabajo en pacientes jóvenes con Diabetes Mellitus tipo 1.

CON NÚMERO DE REGISTRO: ET112012-127

RESPONSABLE: Andrés A. González Garrido

APROBADO SIN MODIFICACIONES

RECHAZADO

SUGERENCIAS:

RECHAZADO DEBIDO A: _____

En caso de haber sido evaluado con sugerencias, se requiere someter a re-evaluación el proyecto de investigación al Comité de Ética en un lapso máximo de 2 semanas a partir de esta fecha.

Se emite el presente DICTAMEN el día 20 de Enero

de 2013, firmando los integrantes del Comité de Ética del Instituto de Neurociencias.

Presidente


Dr. Alfredo Feria Velasco

Secretaria



Dra. Marisela Hernández González

Vocales:


Dr. Jacinto Bañuelos Pineda


Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez


Dr. Andrés A. González Garrido


Dr. Jorge Juárez González

Cep. Archivo

Anexo 5

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO Exploración funcional de la organización cerebral en Diabetes tipo 1 mediante Resonancia Magnética Funcional a 1.5 T

La Resonancia Magnética es un estudio de imagen que consiste en colocar al paciente en el centro de un campo magnético de alta intensidad con el objetivo de obtener imágenes cerebrales.

La Resonancia Magnética **no expone** al paciente a ningún tipo de radiación peligrosa y **tampoco es dolorosa**. Requiere, sin embargo, que el paciente esté inmóvil durante 1 hora aproximadamente en un espacio pequeño, por lo que podría ser incómoda para los que sean ansiosos o tengan tendencia a la claustrofobia.

En este estudio de imagen se utilizará la técnica de Resonancia Magnética Funcional. Esta técnica permite visualizar las funciones del cerebro relacionadas con tareas específicas. El estudio **no requiere administrar ninguna sustancia de contraste** ya que solo evalúa la función vascular del cerebro.

Con el presente estudio, conoceremos la actividad cerebral (**qué áreas cerebrales**) participan **en distintas tareas mentales** con el objetivo de explorar si la diabetes tipo 1 influye nocivamente en esta actividad.

Días antes de practicarle el estudio de la Resonancia Magnética, al paciente se le pedirá que realice un conjunto de tareas mentales para conocer mejor la manera en que las resuelve. También se llevará a cabo un entrenamiento en las tareas específicas que ejecutará dentro del resonador.

El día que se efectúe el registro de Resonancia Magnética se le pedirá que use ropa cómoda y ningún objeto metálico (monedas, aretes, reloj, pasadores, cinturón, etc.) o maquillaje. En caso de portar alguno de estos objetos, los mismos se resguardarán temporalmente en un locker personal cuya llave tendrá el paciente en todo momento, de modo que pueda recuperarlos una vez finalizada la sesión.

Al entrar al resonador, usted se encontrará acostado con unos audífonos y googles, mediante los cuales podrá ver los estímulos de las tareas. Se le pedirá estar lo más quieto posible, evitando cualquier movimiento, principalmente de la cabeza. Cerca de su mano derecha tendrá una botonera con la que presionará algunos botones para contestar las tareas experimentales. Se realizarán 5 tipos de tareas diferentes, entre las cuales habrá algunos descansos. Además, se realizarán estudios anatómicos estructurales (imágenes de su cerebro) que se le entregarán de manera gratuita.

Anexo 6

ADVERTENCIA: Ciertos implantes, dispositivos u objetos pueden ser peligrosos y/o pueden interferir con el procedimiento de Resonancia Magnética. NO ENTRE a la sala del Resonador si tiene alguna duda relacionada con un implante, dispositivo u objeto. Por favor coméntelo primero con el técnico o el investigador.

POR FAVOR INDIQUE SI TIENE ALGUNO DE LO SIGUIENTE:

- ____ si ____ no Pinzas de aneurisma
____ si ____ no Marcapasos cardiaco
____ si ____ no Implante con desfibrilador para conversión cardiaca (ICD)
____ si ____ no Implante electrónico o dispositivo electrónico
____ si ____ no Implante o dispositivo activado magnéticamente
____ si ____ no Sistema de neuroestimulación
____ si ____ no Electrodo o alambres internos
____ si ____ no Implante coclear, otológico u otro implante de oído
____ si ____ no Dispositivo implantado para infusión de medicamento
____ si ____ no Cualquier tipo de prótesis
____ si ____ no Prótesis de válvula cardiaca
____ si ____ no Muelle o alambre de párpado
____ si ____ no Malla metálica (stent), filtro o anillo metálico
____ si ____ no Válvula de derivación (espinal o ventricular)
____ si ____ no Catéter y/u orificio de acceso vascular
____ si ____ no Semilla o implantes de radiación
____ si ____ no Catéter de Swan-Gaz o termodilución
____ si ____ no Parche de medicamentos (nicotina, nitroglicerina)
____ si ____ no Aumentador de tejidos (óseos, mamarios, etc.)
____ si ____ no Grapas quirúrgicas, clips o suturas metálicas
____ si ____ no Articulaciones artificiales (cadera, rodilla, etc.)
____ si ____ no Fracturas que hayan sido tratadas con varillas, tornillos o clavos de metal
____ si ____ no Grapas aórticas o para aneurisma cerebral
____ si ____ no Electrodo o cables
____ si ____ no Bomba de insulina u otro tipo de infusión
____ si ____ no Fragmentos metálicos de munición explosiva
____ si ____ no Dispositivo intrauterino (DIU), diafragma o pesario
____ si ____ no Dentaduras o placas parciales
____ si ____ no Tatuaje o maquillaje permanente
____ si ____ no Perforación (piercing) del cuerpo
____ si ____ no Munición o fragmento metálico alojado en el cuerpo
____ si ____ no Audífono (quítelo antes de entrar a la sala)
____ si ____ no Otro implante _____
____ si ____ no Problema respiratorio o desorden del movimiento
____ si ____ no Claustrofobia (ansiedad al estar en espacios reducidos)

¡AVISO IMPORTANTE! Antes de entrar a la sala del Resonador deberá quitarse todo objeto metálico incluyendo: audífonos, dentaduras, placas parciales, llaves, celular, lentes, pasadores, horquillas de pelo, joyas, piercing, reloj, alfileres, clips, tarjetas con franja metálica (tarjetas de crédito o débito, boletos de estacionamiento), monedas, plumas, corta uñas, navajas, cinturón, sostén con varilla o broche metálico, ropa con cierres o botones de metal.

Manifiesto bajo protesta de decir verdad que la información anterior es correcta según mi mejor entender. Leí y entendí el contenido de este cuestionario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas en relación a la información de este documento y en relación al estudio de Resonancia Magnética al que me someteré.

Nombre

Firma

Fecha: _____ Persona que brindó esta información: _____

Anexo 7

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ de 20____

DR. ANDRÉS ANTONIO GONZÁLEZ GARRIDO

P R E S E N T E

Por este medio acepto participar en la investigación denominada **“Exploración funcionalde la organización cerebral en Diabetes tipo 1 mediante Resonancia Magnética Funcional”**, misma que fue aprobada por los Comités de Ética del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara y del Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”. El objetivo general del estudio es conocer las posibles diferencias en el rendimiento neuropsicológico y el metabolismo cerebral (medido a través de métodos de resonancia magnética funcional) entre personas con Diabetes Mellitus tipo 1 y personas sanas.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en asistir a dos sesiones de dos horas de duración en la que se me hará una evaluación neuropsicológica y se me entrenará en las tareas que realizaré dentro del resonador. En la tercera sesión se llevará a cabo el estudio de resonancia magnética funcional, la cual será en domingo. Ninguna de estas actividades representará costo alguno para mí.

También se me ha explicado que no corro peligro alguno, que no se me administrará ningún tipo de medicamento, ni se me realizarán procedimientos que pongan en riesgo mi salud física o emocional. En caso de requerirlo, el Dr. Andrés González Garrido o algún otro miembro del equipo de investigación, se compromete a responder todas las dudas que surgieran sobre el procedimiento mencionado.

Consiento de manera voluntaria mi participación, en la inteligencia de que podré desistir de la misma en cualquier momento y que se mantendrá en estricta confidencialidad mi nombre y cualquier información que proporcione. Este consentimiento no libera a los investigadores o a las instituciones de sus responsabilidades éticas conmigo.

Nombre y firma del participante