

E

Efecto de la Interferencia Emocional en el Procesamiento en Memoria de Trabajo de Pacientes con Diabetes Tipo 1. Estudio de Neuroimagen Funcional

José Manuel Gómez Barba, Geisa Bearitz Gallardo Moreno y
Andrés Antonio González Garrido

Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara, México

Nota de Autor

Geisa Bearitz Gallardo Moreno  0000-0001-5457-354X

Andrés Antonio González Garrido  0000-0003-4594-5270

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Andrés Antonio González Garrido, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo 180, Col. Arcos Vallarta, C.P. 44130, Guadalajara, Jalisco, México. Tel: +52 (33) 3818 0740 ext. 5859. Correo electrónico: gonzalezgarrido@gmail.com

Resumen

En estudios de neuroimagen se ha asociado a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) con diferencias en los patrones neurofuncionales que subyacen a las operaciones de memoria de trabajo (MT). Los paradigmas experimentales de MT con estímulos emocionales distractores han resultado útiles para estudiar la interacción entre el procesamiento emocional y el control cognitivo. Aunque se ha evaluado experimentalmente esta interacción en pacientes con DM1, aún existen discrepancias en los resultados. *Objetivo.* Comparar un grupo de pacientes con DM1 *versus* un grupo control en la ejecución conductual y en los patrones de activación cerebral de una tarea de MT visoespacial, con caras alegres como distractores. *Método.* Participaron 21 pacientes con DM1 y 17 controles pareados en sexo, edad y escolaridad. Durante el registro de resonancia magnética funcional realizaron una tarea que consistió en la presentación de una secuencia de cuatro caras (neutras o alegres) en diferentes posiciones espaciales de una pantalla, seguida de otra secuencia que mostraba el orden inverso exacto de la primera o cualquier otro. El participante debía presionar un botón cuando era exacto u otro botón cuando no. *Resultado.* No encontramos diferencias intergrupales en los datos conductuales o de neuroimagen. El grupo con DM1 mostró tendencia a mayor actividad de áreas frontales y subcorticales, principalmente en la condición alegre. *Conclusión.* La ausencia de diferencias puede ser debida a limitaciones metodológicas. Las tendencias son consistentes con la hipótesis de que los pacientes con DM1 emplean mayor cantidad de recursos neurales para lograr la eficiencia conductual.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, memoria de trabajo visoespacial, imagen por resonancia magnética funcional, caras alegres, emoción, control cognitivo

Effect of Emotional Interference in Working Memory Processing in Patients with Type-1 Diabetes. Functional Neuroimaging Study

Abstract

It has been reported in neuroimaging studies that type 1 diabetes mellitus (T1DM) is associated with different neurofunctional patterns that subserve working memory operations. Working memory's experimental paradigms with distracting emotional stimuli may help study the interplay between emotional processing and cognitive control. Although there are studies that have evaluated this interaction in patients with T1DM, there are still discrepancies in the results. *Objective.* Compare a group of T1DM *versus* a control group in behavioral performance and the brain activation patterns of a visuospatial working memory task, with happy faces as distractors. *Method.* 21 T1DM patients and 17 controls matched in sex, age, and education participated. During functional magnetic resonance imaging, they perform a task that consists in the presentation of four faces (happy or neutral) in different spatial locations on a screen, followed by another sequence that shows the exact reverse order of the first one or any other. Then, participants had to press a button when it was exact or another one when it was not. *Results.* We did not find between-group differences in behavioral or neuroimaging data. However, T1DM group showed tendencies to greater activity in frontal and subcortical areas, mainly in the happy

condition. *Conclusion.* The lack of differences could be due to methodological limitations. Nevertheless, the tendencies are consistent with the hypothesis that T1DM patients employ more neural resources to achieve efficient behavioral performance.

Keywords: type-1 diabetes mellitus, visuospatial working memory, functional magnetic resonance imaging, happy faces, emotion, cognitive control

Efecto de la Interferencia Emocional en el Procesamiento en Memoria de Trabajo de Pacientes con Diabetes Tipo 1. Estudio de Neuroimagen Funcional

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune y metabólica que aparece típicamente en la infancia o adolescencia, se caracteriza por la incapacidad del páncreas para producir insulina, lo que desencadena alteraciones de los niveles de glucosa en sangre (American Diabetes Association, 2020; Atkinson, 2016). Se sabe que las personas con DM1 presentan mayor riesgo que la población general de desarrollar déficit cognitivo de leve a moderado, el cual es el resultado de alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central durante el neurodesarrollo, relacionadas con factores inherentes a la DM1 y su tratamiento (Ryan et al., 2016; van Duinkerken y Ryan, 2020).

Se han reportado diversos déficits cognitivos en estudios neuropsicológicos que comparan personas sanas y pacientes con DM1. Entre los dominios cognitivos más afectados se encuentran las funciones ejecutivas, incluyendo a la memoria de trabajo (Broadley et al., 2017; Lin et al., 2010). El concepto de “memoria de trabajo” se refiere al sistema de memoria a corto plazo con capacidad limitada de almacenamiento y manipulación de la información. Su relevancia radica en que es un proceso cognitivo fundamental para las actividades diarias, el aprendizaje, el razonamiento y la conducta dirigida a metas, entre otras actividades cognitivas complejas (Baddeley, 2012; Cowan, 2014; Oberauer, 2019).

En distintos estudios de imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) se ha reportado que los pacientes con DM1 presentan diferencias en las activaciones cerebrales subyacentes a la realización de tareas de memoria de trabajo en comparación a grupos control. Wessels et al. (2006) reportaron que pacientes con enfermedad microvascular (retinopatía diabética) presentaron diferencias en las activaciones cerebrales durante una tarea *n*-back, en comparación con pacientes sin retinopatía, con diferencias más pronunciadas en estados de hipoglicemia inducida clínicamente. Específicamente, en la condición 2-back de la tarea, el grupo con retinopatía tuvo mayor respuesta en giro frontal superior derecho durante euglicemia y menor desactivación en giro cingulado anterior y giro orbital frontal durante hipoglicemia inducida clínicamente, sin diferencias en el desempeño conductual entre los grupos. Por su parte, Bolo et al. (2011) reportaron que, durante estados de hipoglicemia, hubo diferencias en las activaciones cerebrales subyacentes a una tarea de memoria de trabajo verbal entre pacientes con DM1 (sin complicaciones de la diabetes) y personas sanas. Los pacientes con DM1 presentaron mayor magnitud de activación en regiones frontales, parietales, hipocampo y cerebelo durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo verbal durante el estado de hipoglicemia inducida clínicamente en comparación al grupo de personas sanas, pero sin diferencias en el desempeño conductual. Tampoco se encontraron diferencias en las activaciones cerebrales o ejecución conductual durante el estado de euglicemia.

Los autores de los estudios anteriores coinciden en que la eficiencia conductual conservada de los pacientes puede ser el resultado de mecanismos de compensación cerebral que se implementan en pacientes con enfermedad microvascular o durante episodios de extremos glicémicos (Bolo et al., 2011; Wessels et al., 2006). Sin embargo, en otros estudios se ha demostrado que los mecanismos compensatorios no son exclusivos de los pacientes en las situaciones previamente mencionadas, ya que pueden estar presentes en pacientes jóvenes con control metabólico relativamente óptimo, lo que indica que las alteraciones

neurofuncionales pueden ser una característica intrínseca de la DM1 (Embury et al., 2018; Gallardo-Moreno et al., 2015; Guàrdia-Olmos et al., 2017).

Con respecto a lo anterior, Gallardo-Moreno y colaboradores (2015) encontraron que un grupo de pacientes con DM1 presentó mayor magnitud de activación en giro frontal inferior, ganglios basales, cerebelo y sustancia nigra, así como menor magnitud en lóbulo parietal, corteza premotora y giro frontal superior, durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo visoespacial en comparación a un grupo control, pero sin diferencias en el desempeño conductual entre los grupos. De manera similar, Guàrdia-Olmos et al. (2017), reportaron mayor magnitud de activación en giro frontal inferior derecho, ínsula, cerebelo y putamen, así como menor actividad en otras estructuras fronto-parietales, durante la realización de una tarea de memoria de trabajo visoespacial con distractores verbales. Parece que la mayor activación del cerebelo, de estructuras subcorticales y algunas áreas frontales podría ser a causa de poner en marcha un mecanismo compensatorio para mantener la eficiencia conductual similar a los controles sanos. Sin embargo, aún no está claro si los mecanismos de compensación representan un factor de protección cerebral o si son un marcador de futuro declive cognitivo; tampoco es conocido desde qué etapa de la enfermedad se desarrollan.

Por otro lado, también se ha cuestionado si el procesamiento de estímulos con contenido emocional tiene algún efecto en las alteraciones funcionales en la memoria de trabajo observadas en pacientes con DM1. Se ha hipotetizado que los estímulos emocionales pueden mejorar la captación de información y la capacidad de memoria cuando son relevantes para la realización de una tarea (Garrison y Schmeichel, 2019; Lindström y Bohlin, 2011). Sin embargo, puede tener impacto negativo cuando resultan irrelevantes o distractores, debido a que compiten por recursos necesarios para el procesamiento de aspectos relevantes para la tarea, aunque esta interacción es más compleja y depende de muchos factores (Dolcos et al., 2020). La inhibición de estímulos emocionales distractores depende de la eficiencia en la interacción e integración de áreas cerebrales involucradas en los procesos de control ejecutivo y el procesamiento de contenido emocional (Iordan et al., 2013; Luo et al., 2014). Esta integración es un proceso que se va perfeccionando en el curso del neurodesarrollo (Marek et al., 2015) y, debido a que la DM1 aparece en etapas tempranas de la vida, se ha cuestionado si la enfermedad tiene un impacto en dicho proceso (González-Garrido et al., 2019).

Aunque ya se cuenta con estudios que han evaluado esta interacción, consideramos que las conclusiones aún no son claras. Por ejemplo, González-Garrido et al. (2019) publicaron un estudio de resonancia magnética funcional, en la que los participantes con DM1 tenían que responder a una tarea *2-back* con estímulos faciales (con expresión de alegría, de miedo y neutra), donde el contenido emocional del rostro era irrelevante para la tarea. De manera general, los pacientes tuvieron tiempos de respuesta más prolongados y diferencias en los patrones de activación neural en todas las condiciones de la tarea, en comparación al grupo control. Aunque el procesamiento de la alegría se automatiza en etapas más tempranas del desarrollo, en comparación al procesamiento del miedo (Herba y Phillips, 2004), los autores encontraron mayor actividad en corteza prefrontal ventromedial, giro precentral y corteza visual en la condición de caras alegres, cuando se comparó al grupo de DM1 con el grupo control. Lo anterior implica que además de efectos a nivel cerebral de redes neurales que maduran en etapas posteriores del desarrollo, pueden existir reconfiguraciones de redes que maduran en etapas más tempranas (González-Garrido et al., 2019). Siguiendo esta línea de pensamiento,

Alvarado-Rodríguez et al. (2019) emplearon un paradigma de memoria de trabajo visoespacial con caras alegres como distractores, con dos niveles de carga de memoria mientras se realizaba un registro electroencefalográfico a un grupo de pacientes jóvenes y sus respectivos controles sanos. Se encontró que el grupo de pacientes presentó mayor tiempo de reacción y mayor actividad eléctrica cerebral en regiones frontales, sobre todo con el aumento de la carga de memoria, pero las diferencias entre los grupos fueron independientes al contenido emocional del rostro (alegre *versus* neutro), lo que significa que no hubo efectos aditivos del distractor emocional de valencia positiva en los procesos de memoria de trabajo.

Debido a que en los estudios anteriores se utilizaron diferentes paradigmas experimentales, en los cuales los subprocesos de memoria de trabajo son distintos, además de diferentes técnicas de estudio, en las cuales la resolución espacial y temporal son distintas, aún hay duda sobre si existen efectos aditivos cuando a las demandas de la tarea se añade la inhibición de distractores emocionales de valencia positiva de alta relevancia adaptativa, como los rostros alegres. Debido a esta brecha en la comprensión de las bases neurofuncionales de los procesos cognitivos-emocionales de los pacientes con DM1, sobre todo en etapas donde el declive cognitivo no es manifiesto, nos propusimos estudiar un grupo de pacientes jóvenes con DM1, utilizando resonancia magnética funcional, como en el estudio de González-Garrido et al., (2019), durante la realización de una tarea de memoria de trabajo visoespacial, con estímulos faciales emocionales de alegría como distractores, como en el caso del estudio de Alvarado-Rodríguez et al. (2019).

Método

Participantes

Se invitó a participar a pacientes con DM1 de la consulta externa del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional de Occidente y de la Fundación Esperanza A.C. que atiende a niños y adolescentes diagnosticados con la enfermedad. La muestra fue seleccionada a través de un muestreo intencional y por cumplimiento de criterios de inclusión. Se reclutaron 21 pacientes con DM1 y se les pidió que invitaran a algún familiar, amigo o compañero sin diabetes que fuera de su mismo sexo, edad y escolaridad para conformar el grupo control, que al final fue de 18 participantes, ya que 3 de ellos abandonaron el estudio.

Todos los participantes eran diestros, tenían entre 16 y 30 años de edad y escolaridad mínima de 9 años. Veintidós participantes eran del sexo masculino; todos tenían un CI dentro del rango promedio (puntuación mínima de 90 según el WAIS-IV) y se encontraban trabajando o estudiando. El rango de edad de inicio de la DM1 fue de 4 a 21 años de edad, con cinco participantes que iniciaron entre los 4-7 años, once entre los 8-12 años y 5 con inicio después de los 12 años. Los años de evolución de la enfermedad de los pacientes iban de 6 a 20 años. En la Tabla 1 se pueden observar las características sociodemográficas y clínicas de los grupos. Para este estudio no se incluyó a participantes con depresión, ansiedad, antecedentes de alteraciones del desarrollo, patología neurológica, psiquiátrica, neuroquirúrgica o abuso de sustancias. Debido a que nos interesaba que el grupo de DM1 tuviera control adecuado de la enfermedad, no se incluyó a quienes tuvieran complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía o neuropatía), o a que hubiesen sido hospitalizados en el año anterior al estudio por episodios de hipoglicemia o hiperglucemia, ni aquellos que hubiesen tenido dos o más eventos de

hipoglicemia en el mes anterior a la realización del estudio (menor a 50 mg/dL de glucosa en sangre). Para el análisis de IRMf se excluyeron dos participantes (uno del grupo control y uno del grupo con DM1) debido a excesivo movimiento durante la sesión.

El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara (ET02021-311). Todos los participantes, o sus padres en el caso de menores de edad, firmaron un consentimiento informado donde también se explicaba en qué consistía el proyecto y se especificaba que su participación era voluntaria.

Tabla 1

Características Sociodemográficas y Clínicas de la Muestra del Estudio

	Grupo con DM1	Grupo control	
n	21	18	
Sexo (masculino/femenino)	12 / 9	10 / 8	
Edad (años)	22.86 (3.82)	22.33 (3.41)	$t_{37} = 0.454; p = .65$
Años de estudio	11.76 (2.47)	12.58 (1.56)	$t_{37} = -1.21; p = .23$
Cociente intelectual	106.48 (8.71)	110.44 (6.87)	$t_{37} = -1.56; p = .12$
Edad de inicio de la enfermedad	10.71 (4.18)	-	
Años de evolución de la enfermedad	12.14 (4.97)	-	
Glucosa en ayuno (mg/dL)	135.86 (49.82)	-	
Glucosa previa a sesión de IRMf (mg/dL)	200.57 (103.41)	90.17 (11.43)	$t_{37} = 4.50; p < .001$
HbA1c (%)	8.57 (2.40)	-	
HbA1c (mmol/mol)	70.19 (26.28)	-	

Nota. Los datos son medias (desviaciones estándar). IRMf = Imagen por resonancia magnética funcional; HbA1c = hemoglobina glucosilada.

Tarea Experimental

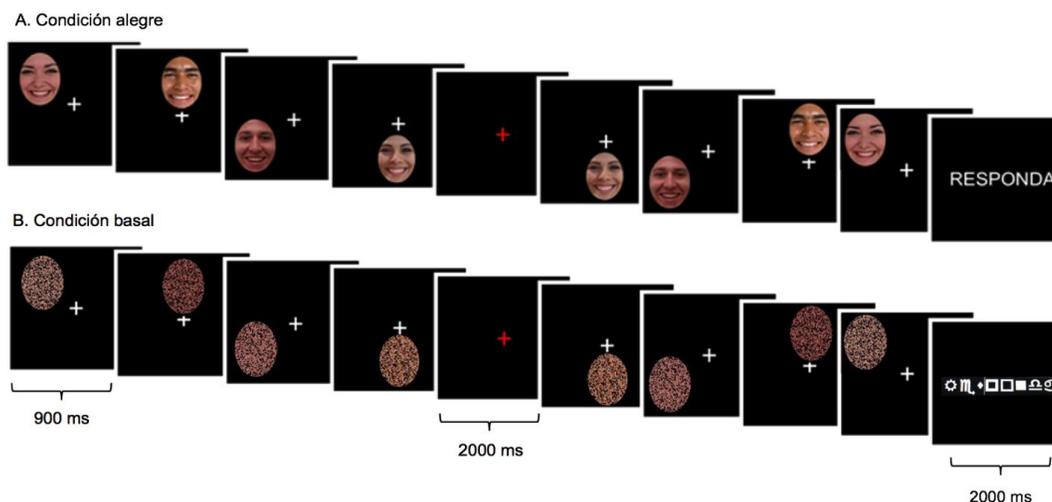
La tarea experimental se diseñó en nuestro laboratorio con el objetivo de evaluar la interferencia de las caras con expresión emocional, específicamente de alegría, en el desempeño de una tarea de memoria de trabajo visuoespacial de pacientes con DM1 (Alvarado-Rodríguez et al., 2019). Los rostros utilizados son parte de una base de datos propia (rostros de personas de nuestra cultura, de la misma edad de los participantes de la muestra de estudio y que fueron validados para dicho estudio, es decir, se realizó un estudio no publicado en el que se pidió a jóvenes que clasificaran los rostros de acuerdo con su expresión emocional). La tarea de memoria de trabajo visuoespacial es una variante de la tarea utilizada por Gallardo-Moreno et al. (2015), en la que se usaban cuadrados rojos y blancos como

estímulos. Para su validación se llevaron a cabo varios estudios piloto no publicados. Sin embargo, esta misma tarea se ha utilizado en Guàrdia-Olmos et al. (2017), Alvarado-Rodríguez et al. (2019) y Gallardo-Moreno et al. (2021).

La tarea experimental se programó en *E-Prime Studio Professional 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., 2012)* y tuvo un diseño de bloques en el que se alternaban bloques de una condición basal con una condición experimental. La condición experimental (Figura 1) consistió en la presentación de cuatro caras con expresión neutra (condición neutra) o con expresión de alegría (condición alegre) que aparecían una por una de manera secuencial en una posición distinta de la pantalla, de ocho posiciones posibles. Luego aparecía una cruz roja al centro de la pantalla durante 2000 ms, lo que indicaba que se terminaba la primera secuencia de caras y que seguía una segunda secuencia también de cuatro caras en diferentes posiciones de la pantalla. Se instruyó a los participantes para comprobar si el orden de las posiciones de los estímulos de la segunda secuencia correspondía al orden inverso exacto de la primera secuencia, o si correspondía a cualquier otro orden, en el cual una de las posiciones del estímulo era distinta. La identidad y el tipo de emoción de los rostros eran aspectos irrelevantes para la tarea, pues lo relevante era el orden de las posiciones de las caras. Al finalizar la segunda secuencia, aparecía en la pantalla la palabra “RESPONDA” durante 2000 ms, donde el participante debía responder. Si la segunda secuencia tenía el orden exactamente inverso, los participantes debían presionar el botón izquierdo de la botonera. Si no era así, debían presionar el botón derecho. Cada estímulo tenía una duración de 900 ms con intervalos inter-estímulo variables (450, 650 y 800 ms). La tarea estaba diseñada para que el 50% de los ensayos estuviera en orden inverso exacto, para generar el contexto de incertidumbre.

Figura 1

Esquema de la Tarea Experimental



Nota. **A.** Ejemplo de un ensayo de condición Alegre que sí tiene exactamente el orden inverso de las posiciones. **B.** Ejemplo del mismo ensayo en la condición basal

La condición basal (Figura 1) consistió en la presentación de la misma tarea que en los bloques de condición experimental, pero las caras tenían un procesamiento de pixelado que impedía distinguir la identidad o la emoción del rostro. Además, en vez de la palabra “RESPONDA”, aparecía una serie de caracteres y el participante no debía emitir respuesta alguna. El propósito de la condición basal es reducir la influencia de la actividad basal del cerebro, además de otro tipo de procesos sensoriales, motores o cognitivos que no sean de interés para el estudio.

El paradigma tenía 6 bloques de condición basal y 6 de condición experimental. Cada bloque tenía una duración de 32 segundos. Se iniciaba con un bloque de condición basal y se iban alternando con bloques de condición experimental. Los bloques 1, 3 y 5 de la condición experimental correspondían a la condición de caras neutras y los bloques 2, 4 y 6 a la de caras alegres. Antes del primer bloque de condición basal aparecía en la pantalla los siguientes mensajes: “¿Listo?” y luego “Iniciamos”, que duraban 2000 ms cada uno, pero que no formaron parte del análisis final. El paradigma completo tenía una duración de 6 minutos con 24 segundos, lo que equivale a la obtención de 192 volúmenes cerebrales.

Procedimiento

Una vez que se diseñó la tarea, se llevaron a cabo varios estudios piloto para comprobar que funcionara adecuadamente y se comprendieran las instrucciones. Una vez hechas las correcciones a la tarea, se comenzó con el reclutamiento de participantes. Durante el primer contacto con los participantes se verificó con una entrevista si cumplían criterios de inclusión y se les invitó a participar en el estudio. Se les explicó en qué consistía su participación y firmaron el consentimiento informado. Posteriormente, se les hizo una entrevista de historia clínica (diseñada en el laboratorio para los propósitos del estudio), en la que se les pidió datos como la edad de inicio de la enfermedad, complicaciones en el diagnóstico, último valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c), nivel de glucosa en ayuno, tratamiento actual y comorbilidades. Los participantes del grupo control también completaron la entrevista clínica para asegurar que eran sanos y cumplían criterios de inclusión. Para la estimación del CI se utilizó la forma breve ajustada por las subescalas de vocabulario y diseño de cubos, ampliamente utilizada en contextos de investigación. Se ha reportado que existe una alta correlación ($r = .88$) entre el CI estimado con estas dos subpruebas y el CI total usando la prueba completa (Sattler y Ryan 2009). Utilizamos esta forma breve ya que solo nos interesaba corroborar que la inteligencia de los participantes se encontraba dentro del promedio. La puntuación se obtuvo sumando la puntuación escalar de vocabulario, a la puntuación escalar de cubos, multiplicando este resultado por tres, para posteriormente sumarle cuarenta unidades. Para la evaluación de ausencia de síntomas de depresión y ansiedad se utilizó el Inventario de Depresión de Hamilton, considerando una puntuación normal entre 0-7 puntos (García-Portilla et al., 2006) y la Escala Hamilton para Ansiedad, considerando una puntuación normal entre 0-5 puntos (Secretaría de Salud, 2010). También se utilizó otro cuestionario para verificar que no padecieran claustrofobia (autoreporte) o tuvieran aparatos metálicos, prótesis o cualquier otro metal no removible que impidiera el estudio de IRMf.

En una segunda etapa, los participantes realizaron la tarea de entrenamiento con el objetivo de comprobar que se comprendían las instrucciones de lo que tendría que realizar y se familiarizaran con la tarea. En la versión de entrenamiento los estímulos eran cuadrados

rojos en la primera secuencia y cuadrados blancos en la segunda como la utilizada en Gallardo-Moreno et al. (2015). Tenían que realizar la tarea hasta que no tuvieran dudas y que lograran tener un rendimiento de mínimo de 85% de respuestas correctas. Este entrenamiento lo realizaron simulando las condiciones de un estudio de IRMf, es decir, en posición de decúbito supino, con la cabeza dentro de una caja que impedía el paso de luz y con una tableta electrónica a la altura de los ojos en donde aparecía la tarea. En su mano derecha tenían una botonera también de cartón en la que debían simular las respuestas. Mientras tanto, se les ponía una grabación con el ruido del resonador.

Luego se programó su cita para el estudio real de IRMf y se les pidió que acudieran con ropa cómoda y sin nada metálico en ella, además de que se abstuvieran de ingerir alcohol, té, café, bebidas energéticas o cualquier otra sustancia que pudiera alterar el sistema nervioso central al menos 12 horas previas al estudio. Todos los registros fueron realizados durante la mañana, por lo que se les pidió que desayunaran previamente. Antes de ingresar al resonador, se les dio a leer las instrucciones de la tarea y se aclararon dudas. También se les tomó el nivel de glucosa capilar con un glucómetro *Accu-Check Active* a ambos grupos, para asegurar que los niveles de glucosa fueran adecuados y no hubiera riesgo de fatiga o presencia de síntomas asociados a hipoglucemia durante el estudio en los pacientes. Finalmente, el personal técnico apoyó a los participantes para colocarse dentro del resonador en decúbito supino, se les colocaron audífonos para mantener la comunicación y a su vez amortiguar el ruido. La tarea se les presentó a través de un sistema de *googles* (sistema *SensaVue Invivo 2015, Gainesville, FL, USA*) y se registraron las respuestas mediante una botonera que se les colocó en la mano derecha. También se les puso una perilla de emergencia sobre el pecho y se les indicó que debían presionarla solo en caso de necesidad de salir del resonador.

Registro de IRMf

El registro de IRMf se llevó a cabo en un escáner Phillips Ingenia de 3.0 Tesla. Se adquirieron imágenes T1 (*T1-weighted Turbo Field Echo –TFE-*) con FOV de 256 x 256 x 170 mm, vóxel de 1 mm³, matriz de 256 x 240, 170 cortes sin espaciado, con un TR de 6.3 ms y TE de 2.8 ms. Para las imágenes funcionales (*EPI single shot*) se utilizó una antena digital de 15 canales, FOV de 230 x 230 x 116, *flip angle* de 90, tamaño de vóxel de 2.4 x 2.4 x 2.4, matriz de 96 x 94, se adquirieron 29 cortes de 4 mm de abajo hacia arriba, sin espaciado, con un TR de 2000 ms y TE de 30 ms.

Análisis de Datos

Se analizaron variables sociodemográficas y conductuales (respuestas correctas y tiempos de reacción de la tarea experimental) con el software R: *A Language and Environment for Statistical Computing 4.0.5* (R Foundation for Statistical Computing; <https://www.r-project.org/>). Se calcularon medias, desviaciones estándar y comparación de medias con prueba *t de Student* para las variables sociodemográficas. Para las variables conductuales se calcularon medias, desviaciones estándar y se llevó a cabo un análisis de varianza mixto, usando la condición de la tarea como factor intrasujeto y el grupo como factor intersujeto.

Dado que todas las imágenes T1 y de IRMf se obtienen en formato DICOM, se tuvieron que convertir a formato NifTI utilizando el software MRICron para poder ser procesadas. Para el análisis de imágenes de IRMf se utilizó la función FEAT (*fMRI Expert Analysis Tool*) 6.0.4,

que es parte del software FMRIB *Functional MRI of the Brain Software Library* (FSL; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Primero se realiza un preproceso para preparar las imágenes para su análisis. El primer paso de este preproceso se llevó a cabo utilizando la herramienta *BET brain extraction* de FSL, la cual hace una delimitación de solo el tejido cerebral de las imágenes T1 para cada sujeto, ya que se utiliza esta imagen para el co-registro con las imágenes funcionales. Se utilizó 0.35 a 0.5 de umbral de intensidad fraccional usando la opción *Bias field and neck cleanup*. Posteriormente, todo el equipo de trabajo inspeccionamos cada imagen para verificar que la extracción se hubiera realizado de manera adecuada.

El set de 192 volúmenes cerebrales de la secuencia funcional de cada sujeto se analizó utilizando un *high-pass filter cutoff* de 128 s y la función MCFLIRT para corrección de movimiento. Las series con movimiento mayor a 1 mm se eliminaron del análisis. Se usó un *kernel* gaussiano de FWHM de 6.0 mm para el suavizado espacial. En el análisis de primer nivel se realizó con un modelo de regresión múltiple del modelo lineal general (GLM), con un umbral de $p = .05$ de vóxel no corregido y haciendo un co-registro con el BET de la imagen T1 para normalizar los resultados en el espacio estándar del *Montreal Neurological Institute* (MNI-152). Se obtuvieron los vóxeles con activaciones estadísticamente significativas en cada condición de la tarea (Neutra y Alegre) y en los contrastes Neutra > Alegre y Alegre > Neutra para cada sujeto.

El análisis de segundo nivel, que comprende la comparación entre grupos de los contrastes utilizados en el paso anterior, se realizó con FMRIB's *Local Analysis of Mixed Effects* (FLAME; Woolrich et al., 2004), utilizando un umbral $Z > 4.0$, corrección por clúster de $p = .01$ y utilizando como covariables los niveles de glucosa previos a la sesión de IRMf. Para la localización de las coordenadas se utilizó el software *FLS Eyes*, para las corticales y subcorticales se utilizó el Atlas *Harvard-Oxford Cortical and Subcortical Structural Atlas*, mientras que para las coordenadas cerebelares se utilizó el *Cerebellar Atlas in MNI 152 space after normalization with FLIRT*.

Resultados

Desempeño Conductual

Para analizar los resultados conductuales, se tomó el porcentaje de respuestas correctas en ambas condiciones de la tarea, así como los tiempos de reacción. Se encontró que el grupo de pacientes tiene una media de 87.30% ($DE = 13.85$) de respuestas correctas en la condición Alegre y 93.65% ($DE = 13.41$) en la condición Neutra, mientras que los controles alcanzan 87.96% (14.91) y 95.37% (7.68) respectivamente. En cuanto a los tiempos de reacción los pacientes tienen una media de 510.34 ms ($DE = 162.75$) en la condición Alegre y 540.67 ms ($DE = 133.83$) en la Neutra, mientras que los controles parecen hacerlo más rápido con 477.65 ms ($DE = 128.53$) en la Alegre y 532.38 ms ($DE = 124.42$) en la Neutra. En la Tabla 2, puede observarse que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, solo hay un efecto de la condición en las respuestas correctas, ya que ambos grupos tuvieron menor desempeño en la condición Alegre.

Tabla 2*Análisis de Varianza del Desempeño Conductual*

		<i>F</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>	η^2p	$1-\beta$
Respuestas correctas	Condición	7.73	1, 37	.01	.172	.791
	Grupo	0.13	1, 37	.72	.003	.063
	Condición*Grupo	0.05	1, 37	.83	.001	.054
Tiempo de reacción	Condición	3.74	1, 37	.06	.091	.486
	Grupo	0.32	1, 37	.60	.007	.080
	Condición*Grupo	0.34	1, 37	.56	.008	.085

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

Resultados de Neuroimagen

Durante el preproceso se encontró a un paciente con DM1 y a un participante del grupo control que presentaron movimiento excesivo durante la adquisición de imágenes, por lo que tuvieron que ser excluidos del análisis de neuroimagen. Por tanto, estos análisis se llevaron a cabo con 20 pacientes y 17 controles sanos.

En el análisis de primer nivel obtuvimos las activaciones estadísticamente significativas de cada uno de los sujetos, las cuales se utilizaron para el análisis de segundo nivel. En este análisis de segundo nivel obtuvimos el promedio de activaciones estadísticamente significativas del grupo control en la condición neutra (Tabla 3), del grupo con DM1 en la condición neutra (Tabla 4), del grupo control en la condición alegre (Tabla 5) y del grupo con DM1 en la condición alegre (Tabla 6) También se hicieron análisis intragrupo con los contrastes Neutra > Alegre y Alegre > Neutra. Sin embargo, las magnitudes de activación y tamaño de clústers son tan similares, que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con DM1 ni en el grupo control.

Al realizar la comparación Grupo DM1 > Grupo Control y Grupo Control > Grupo DM1, utilizando los promedios grupales de activaciones para la condición neutra, no hubo diferencias estadísticamente significativas, pero tampoco las hubo para la condición alegre. Debido a que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los contrastes Neutra > Alegre y Alegre > Neutra en ninguno de los grupos, no hicimos la comparación de los grupos usando estos contrastes. Debido a que en el grupo con DM1 encontramos alta variabilidad en los niveles de glucosa previos al estudio, utilizamos esos datos como covariable en un análisis complementario, pero no se encontró influencia de esta variable en ninguna de las condiciones ni en ninguno de los grupos.

A pesar de lo anterior, se pueden observar tendencias a diferencias entre los grupos en las áreas que alcanzaron la significación estadística en los promedios grupales de cada condición. En la condición neutra se observa que ambos grupos tienen activaciones similares

en áreas parietales como el precúneo, giro angular y supramarginal, en los giros frontal superior y medial, corteza orbitofrontal, corteza opercular frontal, el giro precentral, giro cingulado anterior y el Crus I del cerebelo (Figura 2). Casi todas estas activaciones se presentan de forma bilateral en ambos grupos. Sin embargo, en esta condición los controles presentan activaciones en el área motora suplementaria, el giro temporal medial (temporooccipital) y el giro fusiforme del hemisferio derecho, que no se presentan en el grupo de pacientes con DM1 (Tabla 3). A su vez, los pacientes con DM1 presentan activaciones del polo frontal derecho, putamen y núcleo caudado del hemisferio izquierdo, tálamo bilateral, así como el Crus II y Vermis VI del cerebelo que no se activan significativamente en los controles (Tabla 4).

Tabla 3

Activaciones Estadísticamente Significativas del Grupo Control en la Condición Neutra

Región cerebral	H	Z-max	Clúster	Coordenadas MNI		
				x	y	z
Corteza occipital lateral superior; Precúneo; Giro angular; Giro supramarginal; Lóbulo parietal superior	D	6.27	2557	10	-68	58
Corteza occipital lateral superior; Precúneo; Giro supramarginal; Lóbulo parietal superior; Giro angular	I	7.02	2550	-14	-68	50
Giro frontal superior; Giro precentral; Giro frontal medial	I	5.68	644	-28	-4	68
Cerebelo: Crus I	I	5.75	593	-28	-70	-30
Giro frontal medial; Giro frontal superior; Giro precentral	D	5.88	549	30	0	60
Cerebelo: Crus I	D	5.76	523	38	-56	-34
Giro paracingulado; Giro frontal superior; Giro cingulado anterior; Área motora suplementaria	B	5.60	161	6	22	44
Giro fusiforme	D	5.60	153	52	-54	-12
Giro precentral; Giro frontal inferior, pars opercularis; Giro frontal medial	I	4.82	142	-42	4	22
Ínsula; Corteza opercular frontal	I	5.00	109	-32	33	4
Ínsula; Corteza opercular frontal; Corteza orbital frontal	D	4.61	98	-32	22	4

Región cerebral	H	Z-max	Clúster	Coordenadas MNI		
				x	y	z
Giro temporal medial, temporoccipital; Giro fusiforme	I	4.88	85	-52	-60	2

Nota. H = Hemisferio; B = Bilateral; I = Izquierdo; D = Derecho; Z-max = unidad arbitraria de magnitud de activación máxima; MNI = Montreal Neurological Institute. Las áreas cerebrales resaltadas en negritas corresponden a las activaciones que presenta el grupo control, que no se observan en el grupo de pacientes con DM1.

Tabla 4

Activaciones Estadísticamente Significativas del Grupo de Pacientes con DM1 en la Condición Neutra

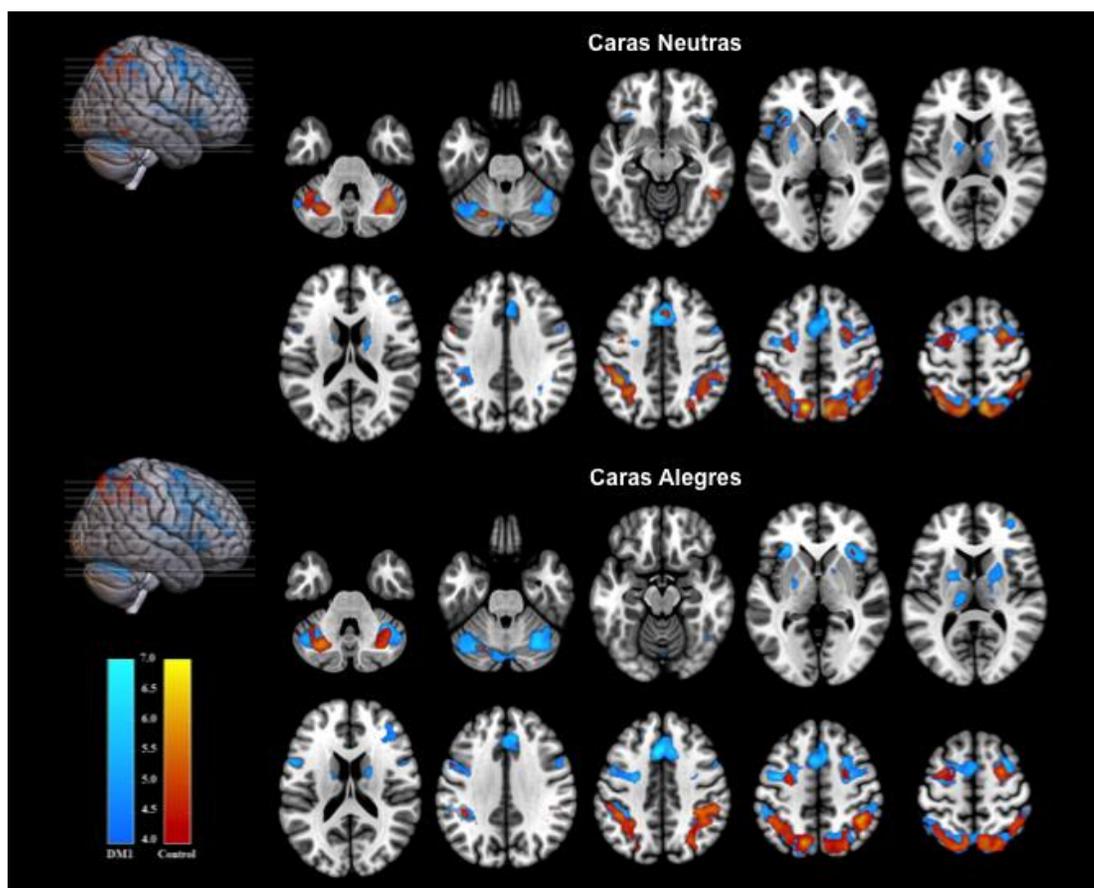
Región cerebral	H	Z-max	Clúster	Coordenadas MNI		
				x	y	z
Lóbulo parietal superior; Giro supramarginal posterior; Giro angular; Corteza occipital lateral superior; Precúneo	B	6.09	4891	-42	-46	50
Giro paracingulado; Giro cingulado anterior; Giro frontal superior; Giro frontal medial; Giro precentral	B	6.65	4220	-4	18	42
Corteza orbital frontal; Ínsula; Corteza opercular frontal; Globo pálido; Putamen; Tálamo; Núcleo caudado	I	6.22	1053	-32	28	-8
Cerebelo: Crus I; Crus II	D	5.95	907	38	-50	-32
Cerebelo: Crus I; Crus II	I	5.92	690	-30	-66	-30
Corteza orbital frontal; Corteza opercular frontal; Ínsula	D	5.69	477	46	20	-8
Tálamo; Globo pálido	D	5.21	416	18	-4	14
Cerebelo: Vermis VI; Crus II	I	4.97	288	0	-70	-16
Polo frontal; Giro frontal medial	D	5.66	161	42	36	18
Giro precentral; Giro frontal inferior, pars opercularis	I	4.67	68	-54	8	22

Nota. H = Hemisferio; B = Bilateral; I = Izquierdo; D = Derecho; Z-max = unidad arbitraria de magnitud de activación máxima; MNI = Montreal Neurological Institute. Las áreas cerebrales resaltadas en negritas corresponden a las activaciones que presenta el grupo de pacientes con DM1, que no se observan en el grupo control.

Respecto a la condición alegre, los grupos también presentaron activaciones similares, incluyendo el lóbulo parietal superior, el giro frontal superior, giro frontal medial, giro precentral, corteza opercular frontal, cíngulo anterior, así como la ínsula (Figura 2). Todas estas activaciones se presentan en clúster de ambos hemisferios. No obstante, también se observan activaciones en el grupo control que no las tiene el grupo de pacientes, como en el giro angular bilateral y el pars triangularis del hemisferio derecho (Tabla 5). Por otro lado, los pacientes con DM1 presentan activaciones en el polo frontal derecho, polo temporal izquierdo, giro fusiforme derecho, putamen izquierdo, globo pálido y tálamo bilateral, así como el Crus II del cerebelo también bilateral (Tabla 6).

Figura 2

Mapas Estadísticos de las Activaciones



Nota. Mapas estadísticos de las activaciones significativas de ambos grupos (escala azul representa al grupo con diabetes y la escala en rojo representa al grupo control), en ambas condiciones de la tarea. Se observan cortes axiales en vista neurológica.

Tabla 5*Activaciones Estadísticamente Significativas del Grupo Control en la Condición Alegre*

Región cerebral	H	Z-max	Clúster	Coordenadas MNI		
				x	y	z
Giro supramarginal; Giro angular ; Lóbulo parietal superior; Corteza occipital lateral superior; Precúneo	B	6.50	4861	42	-46	48
Giro frontal superior; Giro frontal medial; Giro precentral	I	5.94	521	-28	-2	68
Giro frontal superior; Giro frontal medial; Giro precentral	D	5.65	392	28	0	60
Cerebelo: Crus I; Declive	I	5.85	365	-28	-66	-34
Cerebelo: Crus I; Declive	D	5.11	265	34	-64	-34
Corteza opercular frontal; Ínsula; Corteza orbital frontal; Giro frontal inferior, pars triangularis	D	4.69	103	36	20	8
Giro precentral; Giro frontal inferior, pars opercularis; Giro frontal medial	I	4.79	98	-44	2	24
Giro paracingulado; Giro frontal superior; Giro cingulado anterior	B	4.42	88	6	20	46

Nota. H = Hemisferio; B = Bilateral; I = Izquierdo; D = Derecho; Z-max = unidad arbitraria de magnitud de activación máxima; MNI = Montreal Neurological Institute. Las áreas cerebrales resaltadas en negritas corresponden a las activaciones que presenta el grupo control, que no se observan en el grupo de pacientes con DM1.

Tabla 6*Activaciones Estadísticamente Significativas del Grupo de Pacientes con DM1 en la Condición Alegre*

Región cerebral	H	Z-max	Clúster	Coordenadas MNI		
				x	y	z
Giro paracingulado; Giro cingulado anterior; Giro precentral; Giro frontal superior; Giro frontal medial	B	7.19	5431	-4	18	42

Región cerebral	H	Z-max	Clúster	Coordenadas MNI		
				x	y	z
Lóbulo parietal superior; Giro supramarginal; Corteza occipital lateral superior; Precúneo	B	6.13	5406	-40	-46	48
Cerebelo: Crus I; Crus II ; Declive; Vermis VI	I	6.33	1476	-30	-68	-30
Corteza orbital frontal; Ínsula; Corteza opercular frontal; Polo frontal	D	5.98	1212	34	26	-2
Cerebelo: Crus I; Crus II ; Giro fusiforme	D	6.46	927	32	-60	-32
Putamen; Tálamo; Globo pálido	I	5.38	635	-24	0	8
Tálamo; Globo pálido	D	5.62	593	16	-4	14
Corteza orbital frontal; Polo temporal Corteza opercular frontal; Giro frontal inferior, pars opercularis	I	6.76	533	-30	30	-6

Nota. H = Hemisferio; B = Bilateral; I = Izquierdo; D = Derecho; Z-max = unidad arbitraria de magnitud de activación máxima; MNI = Montreal Neurological Institute. Las áreas cerebrales resaltadas en negritas corresponden a las activaciones que presenta el grupo de pacientes con DM1, que no se observan en el grupo control.

Por otro lado, también se observan diferencias sutiles entre los grupos, al observar la magnitud de activación y el tamaño del clúster de las activaciones de los promedios de cada condición. Específicamente, en la condición Neutra se observa que los pacientes con DM1 tienen clústers más grandes y de mayor magnitud en regiones frontales, corteza orbitofrontal, giro frontal medial y polo frontal. En contraste, en el grupo control se observa mayor magnitud de activación en regiones parietales y corteza premotora. Respecto a la condición alegre, los pacientes muestran clústeres más grandes y de mayor magnitud en relación a la condición neutra. En contraste, el grupo control parece presentar el patrón contrario, ya que tienen mayor activación en la condición neutra que en la alegre. También podría decirse que hay una tendencia de los pacientes a tener más activaciones en giro paracingulado, corteza orbitofrontal, ínsula, cerebelo y ganglios basales principalmente en la condición Alegre, en comparación al grupo control.

Discusión

El objetivo principal de este trabajo fue comparar a un grupo de personas con DM1 y a un grupo control en cuanto al desempeño y los correlatos neurales subyacentes a la ejecución de una tarea de memoria de trabajo visoespacial, con estímulos faciales de alegría como distractores. No encontramos diferencias en el desempeño conductual entre los grupos, posiblemente debido a las características clínicas (ausencia de complicaciones, comorbilidades neurológicas o psiquiátricas y episodios de extremos glucémicos en los últimos años) y psicosociales (personas con escolaridad acorde a la edad o por arriba del promedio que se

encontraban laboral o académicamente activas y sin dificultades cognitivas severas que impidieran la realización de sus actividades diarias) de nuestra muestra, consistente con lo reportado en otros estudios con pacientes con características similares (Bolo et al., 2011; Embury et al., 2018; Gallardo-Moreno et al., 2015; Guàrdia-Olmos et al., 2017). A pesar de no resultar estadísticamente significativa la diferencia intergrupala, el grupo de DM1 ejecutó con mayor lentitud la tarea que el grupo control. Lo anterior resulta interesante porque recientemente se ha reportado que los pacientes presentaron mayor tiempo de respuesta en tareas de MT con estímulos emocionales (Alvarado-Rodríguez et al., 2019; González-Garrido et al., 2019). Finalmente, encontramos que en ambos grupos hubo menor precisión de respuesta en la condición alegre en comparación a la neutra, lo que nos indica que los estímulos faciales de alegría cumplieron el propósito de fungir como distractor, mediante la captura de recursos necesarios para lidiar con los aspectos relevantes de la tarea (Dolcos et al., 2020).

En contra de lo que planteamos en nuestras hipótesis, no logramos encontrar diferencias estadísticamente significativas intergrupales en los patrones de activación cerebral relacionados a la ejecución de la tarea. Nos inclinamos a creer que la ausencia de diferencias se debe a una combinación de factores relacionados con la metodología y a la heterogeneidad intrínseca al grupo DM1. Entre los factores metodológicos, quizá el número de participantes y el número de ensayos de la tarea pueden resultar subóptimos para alcanzar el poder estadístico suficiente para maximizar las diferencias encontradas. De los factores relacionados con la heterogeneidad grupal, podemos argumentar que tenemos un rango amplio en la edad de inicio de la diabetes, factor que se ha descrito como uno de los determinantes de la magnitud de las alteraciones neurocognitivas en estos pacientes (McCrimmon et al., 2012; Shalimova et al., 2019; van Duinkerken y Ryan, 2020), sin embargo, por el tamaño de la muestra no resulta muy viable utilizar esta variable para segregar en subgrupos y realizar el análisis. De la misma manera, también existe heterogeneidad en el tiempo de evolución de enfermedad, el control metabólico reciente (hemoglobina glucosilada) y en los niveles de glucosa en ayuno o previo al estudio. No obstante, conociendo los factores que posiblemente influyeron en la ausencia de diferencias significativas, podemos argumentar que existen tendencias que, si se hubieran podido controlar o mejorar los aspectos previamente mencionados, tal vez representarían diferencias relevantes entre los grupos. Si bien nuestras inferencias pueden ser cualitativas, las mismas pueden sostenerse tomando en cuenta resultados de estudios previos en los que se han encontrado patrones de activación neural similares a los que reportamos (Bolo et al., 2011; González-Garrido et al., 2019; Guàrdia-Olmos et al., 2017).

La discusión de las tendencias la realizamos con base en la extensión (tamaño de clúster) y magnitud de activación cerebral (valor z), pero también en relación a las activaciones que alcanzaron significancia estadística en un grupo pero no en el otro. De manera general, en el grupo con DM1 encontramos tendencia a mayor extensión y magnitud de activación en áreas frontales (polo frontal, corteza prefrontal, corteza orbitofrontal, ínsula, giro parancigulado y cíngulo anterior) y en áreas subcorticales (ganglios basales, tálamo y cerebelo). En contraste, el grupo control presenta mayor magnitud de activación en áreas parietales y temporales. Cuando comparamos los patrones neurales entre las condiciones y los grupos, observamos tendencia a una posible interacción entre el contenido emocional del estímulo y el grupo, debido a que el grupo con DM1 presentó mayor extensión y magnitud de activación en la condición alegre en comparación a la neutra, mientras que en el grupo control encontramos el patrón

contrario, es decir, menor extensión y magnitud de activación en la condición alegre respecto a la neutra.

Las tendencias mencionadas previamente son un posible indicador del empleo diferencial de recursos neurales en los distintos subprocesos y componentes de la tarea de memoria de trabajo. El mayor reclutamiento de áreas como el giro paracingulado, cíngulo anterior y la ínsula nos puede hablar de posibles dificultades en el control cognitivo o en la mediación entre las áreas de control ejecutivo y las áreas de la red modo por defecto (Menon, 2011; Niendam et al., 2012; Seeley et al., 2007). El mayor empleo de la corteza orbitofrontal nos puede indicar la necesidad de más recursos neurales para la inhibición de distractores o de un mayor procesamiento explícito del contenido emocional (Adolphs, 2002; Bryden y Roesch, 2015; Vuilleumier et al., 2001). Por otro lado, la participación diferencial del polo frontal y la corteza prefrontal nos puede indicar la necesidad de más recursos para el mantenimiento efectivo de la información (D'Esposito y Postle, 2015; Eriksson et al., 2015). Finalmente, el mayor empleo de estructuras subcorticales puede ser explicado por la necesidad de más recursos para los aspectos dinámicos de la tarea, como la actualización de la información y el filtraje de información irrelevante (Badre, 2012; Baier et al., 2010; McNab y Klingberg, 2008). El hecho de que la magnitud y extensión de activación sea mayor en la condición alegre en las áreas cerebrales mencionadas previamente, nos habla de un posible efecto aditivo del contenido emocional en los distintos subprocesos discutidos. En contraste, en el grupo control encontramos el patrón de activación neural esperado en tareas de naturaleza visoespacial, centrado en áreas parietales, así como en áreas de procesamiento de estímulos faciales (áreas temporoccipitales), lo que sugiere un procesamiento de información que podría ser más eficiente que el del grupo con diabetes (Sala-Llonch et al., 2015).

Limitaciones y Conclusión

Algunas de las limitaciones principales de este estudio fueron el tamaño de la muestra y el limitado número de ensayos de la tarea, lo que quizá nos impidió demostrar diferencias estadísticas intergrupales. Considerando los resultados de estudios anteriores, nuestro interés en este trabajo era continuar evaluando el efecto de las caras alegres en la memoria de trabajo, sin embargo, no descartamos que si hubiéramos incluido caras con emociones de valencia negativa (miedo, asco o enojo) hubiéramos encontrado otros resultados, por lo que queda pendiente para estudios posteriores la ponderación de los efectos de otras valencias emocionales. Otra limitación de nuestro estudio es que no manipulamos el nivel de dificultad de la tarea. Entre otras limitaciones, las mediciones de hemoglobina glucosilada y de glucosa en ayuno fueron reportes de los propios pacientes, por lo que no podemos hacer asociaciones entre el control metabólico reciente y los patrones de activación cerebral encontrados. Para futuros estudios, sería conveniente mejorar en los aspectos previamente mencionados.

Aunque las inferencias derivadas de este estudio son basadas en diferencias no significativas estadísticamente, el conjunto de tendencias apoya la hipótesis de que los pacientes con DM1 reclutan mayor cantidad de áreas cerebrales, algunas de ellas suplementarias, para lograr la eficiencia en tareas de memoria de trabajo y que, efectivamente, puede existir una interacción distinta en los procesos cognitivo-emocionales. Enfatizamos la necesidad de estudios complementarios para continuar evaluando las alteraciones neurocognitivas de los pacientes con DM1 y así fomentar el desarrollo de estrategias más

eficaces de evaluación e intervención neuropsicológica, especialmente por tratarse de aspectos de la enfermedad que a la fecha permanecen poco conocidos en el ámbito clínico.

Referencias

- Adolphs, R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 1(1), 21–62. <https://doi.org/10.1177/1534582302001001003>
- Alvarado-Rodríguez, F. J., Romo-Vázquez, R., Gallardo-Moreno, G. B., Vélez-Pérez, H., y González-Garrido, A. A. (2019). Type-1 diabetes shapes working memory processing strategies. *Neurophysiologie Clinique*, 49(5), 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.09.003>
- American Diabetes Association. (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes – 2020. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Atkinson, M. A. (2016). Type 1 diabetes mellitus. En S. Melmed, K. S. Polonsky, P. R. Larseny y H. M. Kronenberg (Eds.), *Williams textbook of endocrinology* (pp. 1451–1483). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00032-0>
- Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Badre, D. (2012). Opening the gate to working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(49), 19878–19879. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216902109>
- 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. *Journal of Neuroscience*, 30(29), 9788–9792. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1513-10.2010>
- Bolo, N. R., Musen, G., Jacobson, A. M., Weinger, K., McCartney, R. L., Flores, V., Renshaw, P. F., y Simonson, D. C. (2011). Brain activation during working memory is altered in patients with type 1 diabetes during hypoglycemia. *Diabetes*, 60(12), 3256–3264. <https://doi.org/10.2337/db11-0506>
- Broadley, M. M., White, M. J., y Andrew, B. (2017). A systematic review and meta-analysis of executive function performance in type 1 diabetes mellitus. *Psychosomatic Medicine*, 79(6), 684–696. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000460>
- Bryden, D. W., y Roesch, M. R. (2015). Executive control signals in orbitofrontal cortex during response inhibition. *Journal of Neuroscience*, 35(9), 3903–3914. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3587-14.2015>
- Cowan, N. (2014). Working memory underpins cognitive development, learning, and education. *Educational Psychology Review*, 26(2), 197–223. <https://doi.org/10.1007/s10648-013-9246-y>
- D'Esposito, M., y Postle, B. R. (2015). The cognitive neuroscience of working memory. *Annual Review of Psychology*, 66(1), 115–142. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>
- Dolcos, F., Katsumi, Y., Moore, M., Berggren, N., de Gelder, B., Derakshan, N., Hamm, A. O., Koster, E. H. W., Ladouceur, C. D., Okon-Singer, H., Pegna, A. J., Richter, T., Schweizer, S., Van den Stock, J., Ventura-Bort, C., Weymar, M., y Dolcos, S. (2020). Neural correlates of emotion-attention interactions: From perception, learning, and memory to social cognition, individual differences, and training interventions. *Neuroscience y*

- Biobehavioral Reviews*, 108, 559–601. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.017>
- Embury, C. M., Wiesman, A. I., Proskovec, A. L., Heinrichs-Graham, E., McDermott, T. J., Lord, G. H., Brau, K. L., Drincic, A. T., Desouza, C. V., y Wilson, T. W. (2018). Altered brain dynamics in patients with type 1 diabetes during working memory processing. *Diabetes*, 67(6), 1140–1148. <https://doi.org/10.2337/db17-1382>
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., y Nyberg, L. (2015). Neurocognitive architecture of working memory. *Neuron*, 88(1), 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>
- Gallardo-Moreno, G. B., Alvarado-Rodríguez, F. J., Romo-Vázquez, R., Vélez-Pérez, H., y González-Garrido, A. A. (2021). Type 1 diabetes affects the brain functional connectivity underlying working memory processing. *Psychophysiology*, 59(2), 1–14. <https://doi.org/10.1111/psyp.13969>
- Gallardo-Moreno, G. B., González-Garrido, A. A., Gudayol-Ferré, E., y Guàrdia-Olmos, J. (2015). Type 1 diabetes modifies brain activation in young patients while performing visuospatial working memory tasks. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 703512. <https://doi.org/10.1155/2015/703512>
- 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* (4a. ed.). Ars Médica.
- Garrison, K. E., y Schmeichel, B. J. (2019). Effects of emotional content on working memory capacity. *Cognition and Emotion*, 33(2), 370–377. <https://doi.org/10.1080/02699931.2018.1438989>
- González-Garrido, A. A., Gallardo-Moreno, G. B. y Gómez-Velázquez, F. R. (2019). Type 1 diabetes and working memory processing of emotional faces. *Behavioural Brain Research*, 363, 173–181. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.008>
- Guàrdia-Olmos, J., Gallardo-Moreno, G. B., Gudayol-Ferré, E., Però-Cebollero, M., y González-Garrido, A. A. (2017). Effect of verbal task complexity in a working memory paradigm in patients with type 1 diabetes. A fMRI study. *PLoS ONE*, 12(6), e0178172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178172>
- Herba, C., y Phillips, M. (2013). Annotation: Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: Behavioural and neurological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(7), 1185–1198. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00316.x>
- Iordan, A. D., Dolcos, S., y Dolcos, F. (2013). Neural signatures of the response to emotional distraction: A review of evidence from brain imaging investigations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 200. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00200>
- Lin, A., Northam, E. A., Rankins, D., Werther, G. A., y Cameron, F. J. (2010). Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatric Diabetes*, 11(4), 235–243. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00588.x>
- Lindström, B. R. y Bohlin, G. (2011). Emotion processing facilitates working memory performance. *Cognition and Emotion*, 25(7), 1196–1204. <https://doi.org/10.1080/02699931.2010.527703>
- Luo, Y., Qin, S., Fernández, G., Zhang, Y., Klumpers, F., y Li, H. (2014). Emotion perception

- and executive control interact in the salience network during emotionally charged working memory processing. *Human Brain Mapping*, 35(11), 5606–5616. <https://doi.org/10.1002/hbm.22573>
- Marek, S., Hwang, K., Foran, W., Hallquist, M. N., y Luna, B. (2015). The contribution of network organization and integration to the development of cognitive control. *PLoS Biology*, 13(12), e1002328. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002328>
- McCrimmon, R. J., Ryan, C. M., y Frier, B. M. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*, 379(9833), 2291–2299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2)
- McNab, F., y Klingberg, T. (2008). Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature Neuroscience*, 11(1), 103–107. <https://doi.org/10.1038/nn2024>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., y Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, y Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241–268. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
- Oberauer, K. (2019). Working memory and attention – a conceptual analysis and review. *Journal of Cognition*, 2(1), 1–23. <https://doi.org/10.5334/joc.58>
- Ryan, C. M., van Duinkerken, E., y Rosano, C. (2016). Neurocognitive consequences of diabetes. *American Psychologist*, 71(7), 563–576. <https://doi.org/10.1037/a0040455>
- Sala-Llonch, R., Palacios, E. M., Junqué, C., Bargalló, N., y Vendrell, P. (2015). Functional networks and structural connectivity of visuospatial and visuo-perceptual working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00340>
- Sattler, J. M., y Ryan, J. J. (2009). *Assessment with the WAIS IV*. Jerome M. Sattler, Publisher, Inc.
- Secretaría de Salud. (2010). *Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de ansiedad en el adulto*. CENETEC.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., y Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Shalimova, A., Graff, B., Gąsecki, D., Wolf, J., Sabisz, A., Szurowska, E., Jodzio, K., y Narkiewicz, K. (2019). Cognitive dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism*, 104(6), 2239–2249. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01315>
- van Duinkerken, E., y Ryan, C. M. (2020). Diabetes mellitus in the young and the old: Effects on cognitive functioning across the life span. *Neurobiology of Disease*, 134, 104608. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104608>
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., y Dolan, R. J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain. *Neuron*, 30(3), 829–841. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00328-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00328-2)
- Wessels, A. M., Rombouts, S. A. R. B., Simsek, S., Kuijjer, J. P. A., Kostense, P. J., Barkhof, F.,

- Scheltens, P., Snoek, F. J., y Heine, R. J. (2006). Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation. *Diabetes*, *55*(2), 334–340. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0680>
- Woolrich, M. W., Behrens, T. E. J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., y Smith, S. M. (2004). Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage*, *21*(4), 1732–1747. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.023>