



Alteraciones cognitivas y de la actividad eléctrica cerebral en diabéticos tipo 2 con diferentes grados de evolución clínica.

María Esther de Quesada-Martínez ¹ .

Carolina Franco-Ricart ² .

Luis Chacín-Alvarez ³ .

Anubis Contreras Martínez ⁴ .

¹Médico, Neurofisiólogo, PhD, Profesor Asociado Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina "J.M. Vargas", Facultad de Medicina, UCV.

medequesada@yahoo.com

²Médico Cirujano Investigadora Adjunta de la Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina "J. M. Vargas", Facultad de Medicina, UCV.

clfr_18@hotmail.com

³Profesor Titular Cátedra de Medicina Interna, Medicina B, Escuela de Medicina "J. M. Vargas", Facultad de Medicina, UCV.

chacinluis@hotmail.com

⁴Médico Cirujano Investigadora Adjunta de la Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina "J. M. Vargas", Facultad de Medicina, UCV.

anubis_backs@hotmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

ABNORMALITIES IN COGNITION AND IN BRAIN ELECTRICAL ACTIVITY IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH VARIABLE CLINICAL OUTCOME.

ALTERACIONES COGNITIVAS Y DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL EN DIABÉTICOS TIPO 2 CON DIFERENTES GRADOS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA.

Resumen: La Diabetes Mellitus tipo 2 es causa frecuente de alteraciones vasculares cerebrales y disfunción cerebral. Por esto tuvimos como objetivo estudiar la función cortical de estos pacientes con diferente grado de complicación clínica. Estudiamos 175 pacientes agrupados en: Un grupo de reciente diagnóstico (28 sujetos) sin complicaciones clínicas DB2-(R), un grupo de 78 pacientes de más de 10 años de evolución (DB2-L) y un grupo de 75 sujetos diabéticos con hipertensión arterial (DB2-H). Además se estudiaron 35 sujetos sanos. A todos los sujetos se le evaluó metabólicamente y se les registró el Electroencefalograma Digital a partir del cual se obtuvo la Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA) y se evaluaron los generadores de actividad lenta. También se realizaron pruebas de atención, memoria y funciones ejecutivas para correlacionar con las áreas de localización de los generadores. Los pacientes de reciente diagnóstico tuvieron menos actividad lenta que los otros grupos. La actividad lenta en todos los grupos predominó la circunvolución frontal media y temporal medial izquierda. Los sujetos diabéticos con hipertensión arterial tuvieron más alteraciones de las funciones ejecutivas que los otros pacientes. En todos los casos se encontraron marcadas alteraciones de la atención. El hiperinsulinismo previo al desarrollo de la DB2 puede estar asociado a cambios vasculares que expliquen los resultados del grupo DB2-R. La hipoperfusión cerebral en todos los pacientes, más marcado en los hipertensos es otro factor que induce alteraciones funcionales corticales.

Palabras clave: Actividad lenta. Atención. Diabetes Mellitus tipo2. Disfunción cortical. Funciones ejecutivas. Síndrome disejectivo. Tomografía eléctrica. Trastornos cognitivos.

Abnormalities in cognition and in brain electrical activity in Type 2 Diabetic Patients with variable clinical outcome.

Abstract: Type 2 Diabetes Mellitus is a common cause of brain vascular disorders and brain dysfunction, we studied cortical function of the brain in patients with different degrees of clinical evolution of this disease, as a mean to established any possible repercussions in brain electrical activity and cognition in patients with this condition.

We studied 175 patients grouped into: 1- a group of 28 recently diagnosed patients without clinical complications (DB2-R), 2- a group of 78 patients of more than 10 years of evolution (DB2-L) and 3- a group of 75 hypertensive diabetic subjects (DB2-H). In addition, 35 healthy subjects were studied as a control group. In all subjects metabolic evaluation and a Digital Electroencephalogram was recorded from which the Variable Resolution Electrical Tomography (VARETA) was obtained, and generators for slow activity were assessed with data obtained from this technique. Tests for assessing attention, short-term memory and frontal executive function were also performed and their results were correlated with the location of generators for slow activity obtained from VARETA.

Patients recently diagnosed had less slow activity than those in the other two groups. In all these groups, slow activity was predominantly located in medial frontal and in medial temporal gyri of the left hemisphere. Hypertensive diabetic patients had more abnormalities in frontal executive functions than the other patients. In all three groups, marked abnormalities on attention were found. Hyperinsulinism prior to the development of the DB2 may be associated with vascular changes and this might explain the results found in DB2-R group. Brain hypoperfusion in all these patients, greater in the DB2-H group, is another factor which might induce abnormalities in cortical brain functions.

Keywords: Slow brain activity, Attention, Type 2 Diabetes Mellitus, Cortical dysfunction, Executive functions, Dysexecutive syndrome, Electrical Brain Tomography, Cognitive disorders.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 alcanza cifras alarmantes de morbilidad en nuestro hemisferio y las complicaciones vasculares cerebrales como el accidente cerebral isquémico y la enfermedad multiinfarto son causa de incapacidad y muerte cada vez más frecuentes en estos pacientes.

Antes de que estos eventos ocurran es posible determinar la condición funcional con técnicas no invasivas como la Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA) que permite determinar la localización tridimensional de los generadores de actividad lenta a partir del registro electroencefalográfico. La presencia de actividad lenta (theta y delta) en estos pacientes permitiría evaluar la presencia de alteraciones corticales ^(1,4) como consecuencia de la enfermedad.

VARETA ajusta la cantidad de suavidad espacial a diferentes tipos de generadores y hace a la solución inversa menos suave al utilizar la referencia promedio en lugar del laplaciano ^(5, 6) lo que permite una localización más definida. En VARETA las fuentes son restringidas a la sustancia gris por el uso de una máscara probabilística que prohíbe las soluciones donde la máscara es cero, por ejemplo, en la sustancia blanca o el LCR. Aunque VARETA puede obtener esta máscara a partir de imágenes de RMN o TAC del individuo, en el que tenemos en nuestro laboratorio se utilizó el Atlas Cerebral Promedio desarrollado en el Instituto Neurológico de Montreal ^(7,9), obtenido por promediación de un grupo de 305 RMN normales, transformadas al espacio de Talairach utilizando métodos de distorsión no lineal ⁽⁹⁾. Esto permite visualizar los resultados de las pruebas estadísticas también como imágenes tomográficas (Fig 1) y destacar en una vista tridimensional del cerebro las estructuras anatómicas donde los mismos han sido significativos, de la misma manera que con las imágenes Z.

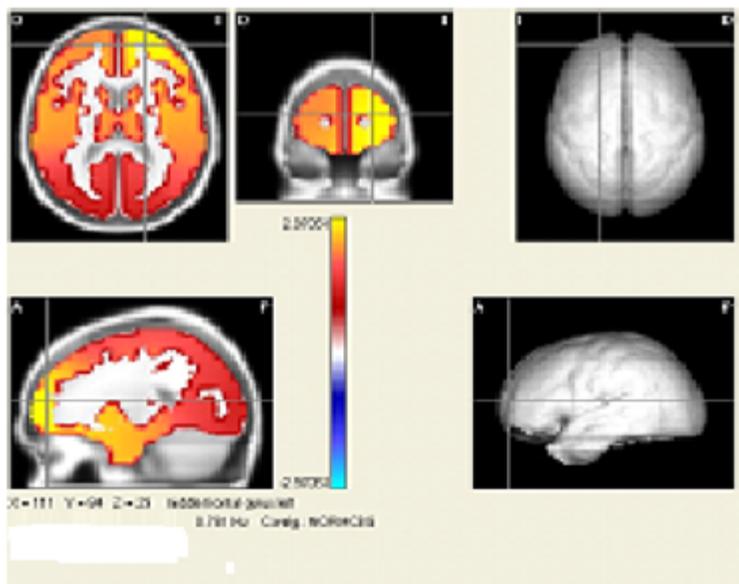


Figura 1: Imagen 2D de la Tomografía Eléctrica (VARETA) de un paciente del grupo DB2-H. El punto de intersección de los cursores señala la circunvolución frontal medial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron tres grupos de pacientes diabéticos tipo 2 (DB2), el grupo DB2-R con 28 pacientes DB2 de reciente diagnóstico (media de edad 48 ± 10 años), el grupo DB2-L con 72 pacientes de más de 10 años de evolución sin Hipertensión Arterial (media de edad 50 ± 8 años) y el grupo DB2-H con 75 pacientes DB2 de más de 10 años de evolución e Hipertensión Arterial tipo 2 (HTA) (10) (media de edad 49 ± 10 años). Se tomó como condición en todos los pacientes no tener elementos clínicos sugestivos de una Encefalopatía Vascular aguda ni crónica. A todos los sujetos se les evaluó metabólicamente. Además debían cumplir los siguientes requisitos:

1. No haber sido nunca paciente de un servicio de Neurología y/o Psiquiatría.
2. No tomar medicamentos anticonvulsivantes ni que afecten al Sistema Nervioso.
3. No tener una enfermedad sistémica diferente de la diabetes o la HTA.
4. No haber tenido fracturas de cráneo ni conmoción cerebral.
5. No estar embarazada o lactando en el momento del estudio.
6. No ser drogadicto ni alcohólico.

En el grupo DB2-R los pacientes tuvieron insulina basal de $25.47 \mu\text{U/ml}$ y HbG 9.56% y se excluyeron pacientes con obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial e hiperuricemia. Habían

sido diagnosticados como diabéticos en los 3 meses anteriores a su estudio.

Los dos grupos restantes de pacientes presentaron HbG 8.8 ± 1.1 % y no tenían criterios de obesidad ni de hiperuricemia.

Además, se estudió un grupo de sujetos funcionalmente sanos ($n=35$) (17 mujeres), con una edad promedio de 47 ± 9 años. Los sujetos controles realizaron las mismas pruebas que los pacientes. Los controles tenían insulina basal $8.4 \mu\text{U/ml}$ y HbG 4.5 %. Ninguna mujer estuvo menstruando o embarazada en el momento de realizarse el estudio. Todos los sujetos de este estudio tenían, al menos, octavo grado de escolaridad y firmaron su consentimiento informado para la realización de las pruebas.

El registro electroencefalográfico (EEG) se realizó en un montaje monopolar utilizando como referencia ambas orejas cortocircuitadas en el panel de electrodos. La frecuencia de muestreo del EEG fue de 200 Hz (5 mseg) con un filtro entre 0.5 y 30 Hz. Para la adquisición del EEG se colocaron electrodos de disco de oro con pasta conductora en cada una de las derivaciones del Sistema Internacional 10-20 incluyendo la posición Oz, con una impedancia menor de 5 K Ω . Los movimientos oculares se registraron colocando un electrodo 1 cm por encima y por fuera del canto externo del ojo izquierdo y otro electrodo 1 cm por debajo y por fuera del canto externo del ojo derecho, para poder eliminar los segmentos del registro con movimientos oculares. El ECG se grabó durante todo el estudio. El paciente se mantuvo sentado en una poltrona reclinable el tiempo del registro .

Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA):

Se tomaron 24 segmentos de 2.56 segundos de EEG libres de no-estacionaridades (artefactos y paroxismos) para completar un minuto de tiempo de análisis y se calculó la Transformada Rápida de Fourier (FFT) para la referencia promedio y se obtuvieron los Espectros de Frecuencia por derivación para esta referencia. Posteriormente se calcularon los Espectros Z de cada localización y se determinó la solución tomográfica para cada frecuencia del espectro, tomadas cada 0.39 Hz a partir de 0.78 Hz.

En el estudio de nuestros pacientes diabéticos restringimos la solución tomográfica a la corteza y los ganglios basales para determinar generadores corticales y subcorticales.

En cada paciente diabético se determinó, para las frecuencias lentas del espectro si existía un generador estadísticamente significativo, para un valor de Z por encima de 2.00 ($p \leq 0.02$) y cuál era su localización y lateralidad.

En los espectros de frecuencia se calculan los poderes absolutos cada 0.392 Hz, por lo que se agruparon y estudiaron las siguientes frecuencias del espectro de la siguiente manera:

Delta (δ): 0.78, 1.172, 1.563, 1.953, 2.344, 2.734, 3.125 y 3.516 Hz.

Theta (θ): 3.906, 4.297, 4.688, 5.078, 5.469, 5.859, 6.250, 6.641, 7.031 y 7.422 Hz.

Además, decidimos aplicar pruebas cognitivas automatizadas que nos permitieran correlacionar los resultados obtenidos en las Tomografías Eléctricas con las alteraciones cognitivas de estos pacientes en diferentes etapas de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

Pruebas de Atención:

Se aplicaron dos estudios de atención en forma automatizada, uno para estudiar la Atención Mantenido o Continua (11) y otra prueba para evaluar la Atención Ejecutiva o Dividida. (12, 13).

En la prueba de Atención Mantenido se presentaron letras aisladas en la pantalla del monitor y el paciente debía presionar una tecla cuando aparecía la letra A. Se midió el número de respuestas correctas e incorrectas, la ausencia de respuestas y el tiempo de reacción. En un segundo tiempo se instruyó al paciente para que presionara la misma tecla cuando apareciera la letra A sólo si ésta estaba precedida por la letra S y se midieron los mismos parámetros. En cada caso se aplicaron 50 estímulos.

En el test de Atención Dividida se presentó en la pantalla un rectángulo que en el centro tenía cinco letras (estímulo primario). El paciente debía presionar la tecla INS si una de estas letras era una vocal. En las esquinas del rectángulo se presentaron números (estímulo secundario) con 100 ms de diferencia y el paciente debía presionar la tecla ALT si uno de los números era par. Ambos estímulos se mantuvieron al mismo tiempo en la pantalla por 2 seg. Se podían dar todas las combinaciones posibles de respuestas. Se midieron para ambos estímulos el número de respuestas correctas e incorrectas y la ausencia de respuestas. Fueron aplicados 40 estímulos de cada tipo.

Pruebas de Memoria:

Se aplicó el test de Exploración en Memoria de Sternberg ⁽¹⁴⁾ que consistió en ir presentando en el centro de la pantalla grupos de letras de color blanco, una a una. Los grupos podían tener entre dos y 6 letras. Posteriormente se presentó una letra amarilla y el sujeto debía decidir si ésta estaba en el grupo anterior, oprimiendo la tecla INS si estaba y la tecla ALT si no estaba. Cada letra se mantuvo un segundo en la pantalla con un intervalo interestímulo de 800 ms. Se presentaron un total de 15 grupos de letras con un intervalo entre los grupos de ensayo de 1500 ms.

En la Prueba de Exploración Visual ⁽¹⁵⁾ se le presentó al sujeto una letra en el centro de la pantalla y luego un conjunto de letras (de 2 a 6 letras) dispuestas en forma vertical en el que el sujeto debió definir si la letra presentada antes pertenecía o no a este conjunto. La letra inicial y el conjunto de letras se mantuvieron un segundo en la pantalla, con un intervalo interestímulo de un segundo y un intervalo entre ensayos de 1500 ms. En la prueba se presentaron un total de 15 ensayos.

Prueba de Interferencia de Colores y Palabras (Stroop) ⁽¹⁶⁾

En la primera parte de esta prueba se presentaron en forma aleatoria las palabras ROJO, AZUL y VERDE con las letras pintadas en estos colores, pero sin que necesariamente coincidieran el color de las letras y el nombre de la palabra. El paciente debía responder al significado de la palabra con las teclas → (ROJO), ↑ (AZUL), y ← (VERDE). En la segunda parte de esta prueba el sujeto debía presionar las mismas teclas, pero para el color de que estaban pintadas las palabras y no por su significado. En ambas partes se aplicaron 24 estímulos de 1000 ms de duración, con un intervalo interestímulo de 800 ms y se midió el número de respuestas

correctas, el de respuestas incorrectas, el de ausencias de respuestas y el tiempo de reacción.

Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (17, 18)

Se le presentó a los sujetos un grupo de cartas que debían ser clasificadas una a una en cuatro categorías o clases predeterminadas, pero cuyo criterio de clasificación se modificaba cada cierto número de ensayos sin previa comunicación al sujeto. Los atributos de clasificación fueron:

Color de las figuras: Rojo, verde, amarillo y azul.

Forma o tipo de figura: Triángulo, estrella, cruz y círculo.

Número de figuras: Desde 1 a 4 figuras.

En cada ensayo el paciente debía asignar la carta correspondiente, que se presentaba en la parte inferior de la pantalla a una de las cuatro cartas colocadas en la parte superior según su criterio clasificatorio. Inmediatamente le salía un letrero de CORRECTO o INCORRECTO y se le presentaba otra carta. El criterio de clasificación se variaba automáticamente cada 10 selecciones. Se presentaba un total de 128 cartas. Entre la respuesta y la presentación de la próxima carta había un intervalo de 500 ms. Se mostró el número de categorías que el sujeto pudo completar, el número de errores perseverativos, el número total de errores y el número de errores para mantener un criterio dado (si después de 5 respuestas correctas en una categoría el sujeto cometía un error).

En todas las pruebas se hicieron ensayos previos con pacientes y controles para verificar que comprendían lo que se requería de ellos. En todos los sujetos se obtuvo el consentimiento para la realización de las pruebas.

A todos los sujetos, pacientes y controles, se les aplicó el Mini Mental State Examination (MMSE) (19), el cual fue normal en todos los casos (rango entre 28 y 30 puntos).

En el estudio de los pacientes y de los sujetos controles se utilizó un Polígrafo Digital Modelo MEDICID 4 Plus, Marca NEURONIC, con una Unidad Evaluadora Track Walker 5 que incluye el Sistema Bet Viewer que tiene el método VARETA para la obtención de la Tomografía Eléctrica de Resolución Variable y un Sistema de Diagnóstico Cognitivo Automatizado incorporado al Polígrafo Digital que permite realizar todas las técnicas de estudio descritas.

Para el procesamiento estadístico de los resultados se utilizó el Sistema Sigma Plot 8.0 para Windows y los resultados se graficaron en EXCEL para OFFICE 2007. Se hizo transformación logarítmica de los resultados para asegurar su distribución normal (gaussiana). Los resultados obtenidos de los diferentes generadores de la Tomografía con respecto a lateralización, localización frecuencia, regionalización y grupo de paciente se procesó con el uso de la prueba de Chi cuadrado. El número de respuestas correctas, incorrectas, ausencias de respuestas, tiempos de reacción, errores perseverativos, errores totales y errores para mantener un criterio se analizaron con el test t de Student. Para evaluar las categorías obtenidas en el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin se utilizó el test de Chi Cuadrado. El nivel de significación estadística se tomó para un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Las áreas donde se encontraron generadores de actividad lenta con la Tomografía Eléctrica de Resolución Variable fueron las siguientes:

Lóbulo frontal: Circunvoluciones frontal medial, frontal lateral, frontal superior, precentral, frontal inferior fronto-orbitaria medial y fronto-orbitaria lateral.

Lóbulo temporal: Circunvoluciones temporal superior, temporal medial y temporal inferior.

Lóbulo parietal: Circunvoluciones angular, supramarginal, postcentral, y parietal superior.

Lóbulo occipital: Circunvoluciones occipital medial, occipital inferior, occipital superior, occípito-temporal lateral, lingual, precuneus y polo occipital.

El grupo DB2-R tuvo menos generadores de actividad lenta (theta y delta) que los otros dos grupos de estudio. El grupo DB2-H presentó más generadores theta globalmente y en el hemisferio izquierdo que el grupo DB2-L (Fig. 2).

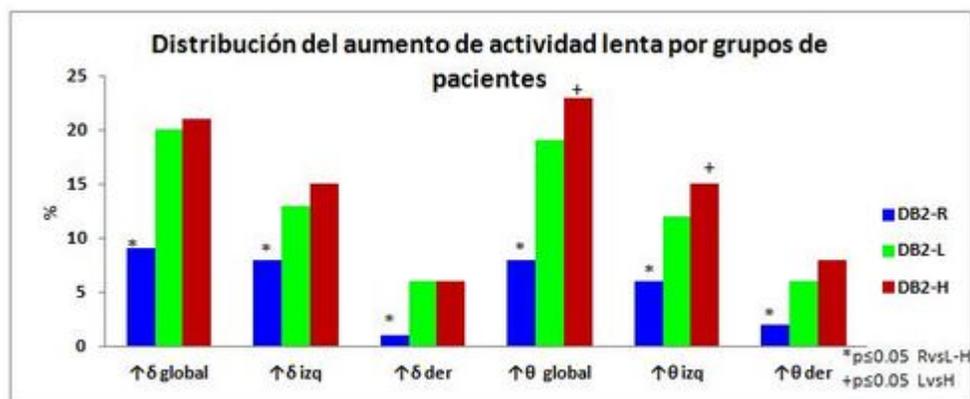


Figura 2: Distribución del aumento de actividad lenta por grupo de pacientes. Global: los dos hemisferios, Izq: Hemisferio izquierdo, Der: Hemisferio derecho. RvsL-H: Grupo DB2 R comparado con los grupos DB2 L y DB2 H, LvsH: Grupo DB2 L comparado con DB2 H.

En los tres grupos los generadores lentos fueron más frecuentes en el hemisferio izquierdo (Fig. 2).

En el grupo DB2-R los generadores de actividad delta predominaron en las circunvoluciones frontal medial (FM), inferior (FI), temporal medial (TM), superior (FS), angular (Ang) y supramarginal (Spm), con una marcada lateralización en el hemisferio izquierdo (Fig. 3). Los generadores theta de este grupo fueron más frecuentes en las circunvoluciones frontal medial y superior y temporal medial y superior (TS), con marcado predominio a la izquierda.

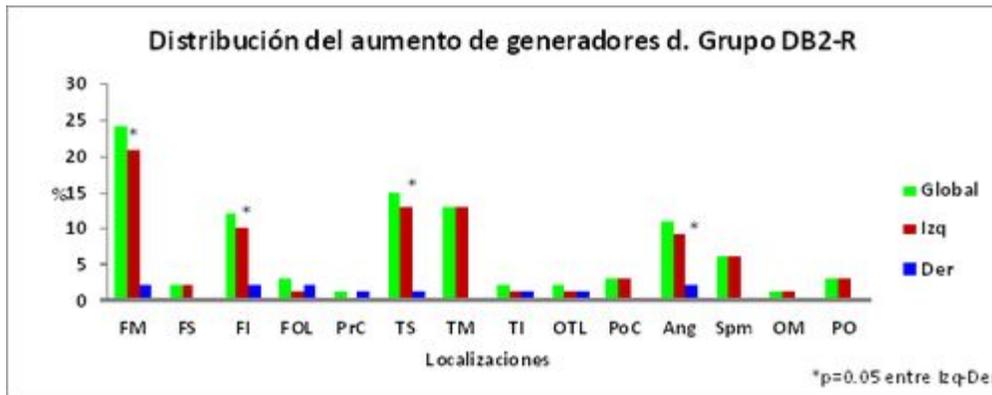


Figura 3: Distribución de los generadores de actividad delta en los diabéticos de reciente diagnóstico. FM frontal medial, FS frontal superior, FI frontal inferior, FOL fronto-orbitaria lateral, PrC precentral, TM temporal medial, TI temporal inferior, OTL occipital témporo-lateral, PoC post central, Ang angular, Spm supramarginal, OM occipital medial, PO polo occipital.

La distribución de los generadores de actividad lenta en el grupo DB2-L fue semejante para las frecuencias delta y theta, con predominio en la circunvolución temporal medial y superior, frontal medial, superior e inferior, post-central para la frecuencia delta y occipital inferior (OI) para la frecuencia theta. En todas estas áreas la lateralización de la actividad lenta fue izquierda a excepción de la circunvolución frontal inferior donde hubo un neto predominio derecho de la actividad lenta en general (Fig. 4).

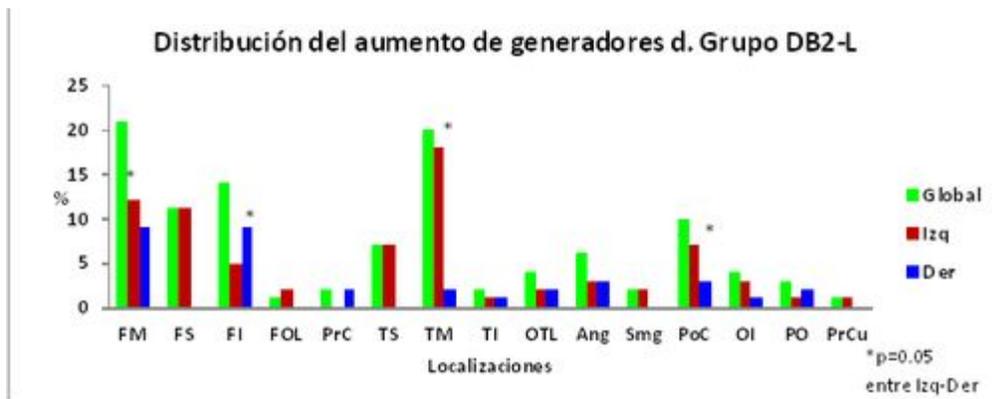


Figura 4: Distribución de los generadores de actividad delta en los diabéticos de larga data no hipertensos. FM frontal medial, FS frontal superior, FI frontal inferior, FOL fronto-orbitaria lateral, PrC precentral, TS temporal superior, TM temporal medial, TI temporal inferior, OTL occipital témporo-lateral, PoC post central, Ang angular, Spm supramarginal, OI occipital inferior, PO polo occipital PrCu precuneus.

En el grupo DB2-H los generadores delta predominaron en las circunvoluciones frontal y temporal mediales con predominio a la izquierda y los theta en las circunvoluciones frontal medial y superior, angular, post-central occipital inferior (todas con predominio izquierdo) y en la temporal medial sin lateralización aparente (Fig. 5).

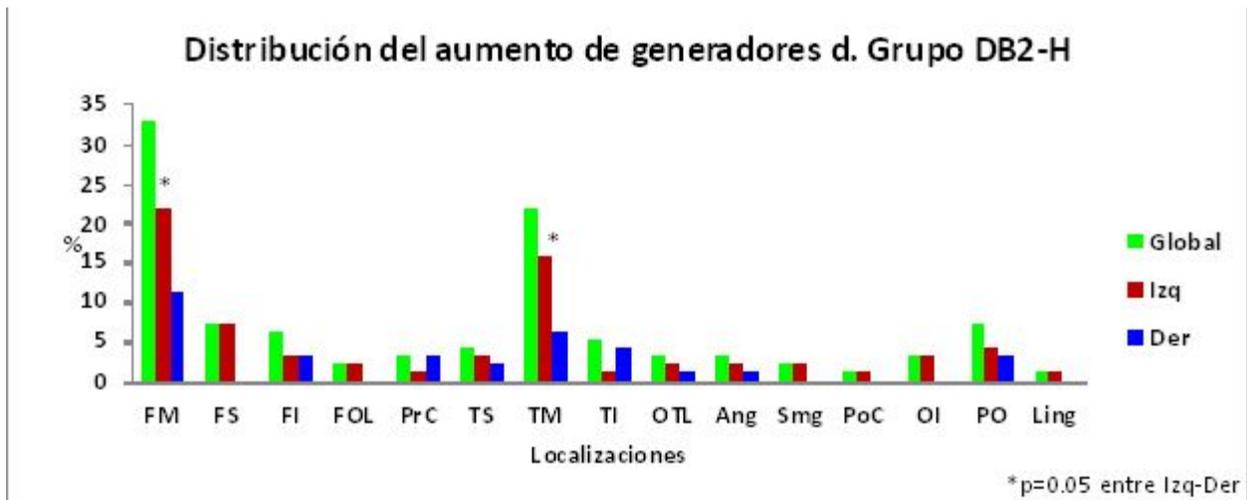


Figura 5: Distribución del aumento de generadores de actividad delta en los diabético con hipertensión arterial. FM frontal medial, FS frontal superior, FI frontal inferior, FOL fronto-orbitaria lateral, PrC precentral, TS temporal superior, TM temporal medial, TI temporal inferior, OTL occipital témporo-lateral, PoC post central, Ang angular, Spm supramarginal, OI occipital inferior, PO polo occipital Ling lingual.

En las pruebas de Atención tanto Mantenido como Dividido los pacientes tuvieron menos respuestas correctas y más respuestas incorrectas y ausencias de respuestas en los niveles de ejecución de estas pruebas. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes.

En las pruebas de memoria (Exploración Visual y Memoria a Corto Plazo) los pacientes tuvieron menos respuestas correctas que los controles y más ausencias de respuestas y respuestas incorrectas que los sujetos sanos, pero no encontramos diferencias significativas entre los grupos de pacientes.

En cambio, en el test de Stroop los pacientes tuvieron menos respuestas correctas que los controles y los pacientes de los grupos DB2-H y L presentaron más respuestas incorrectas en los dos niveles de ejecución de esta prueba (Fig. 6).

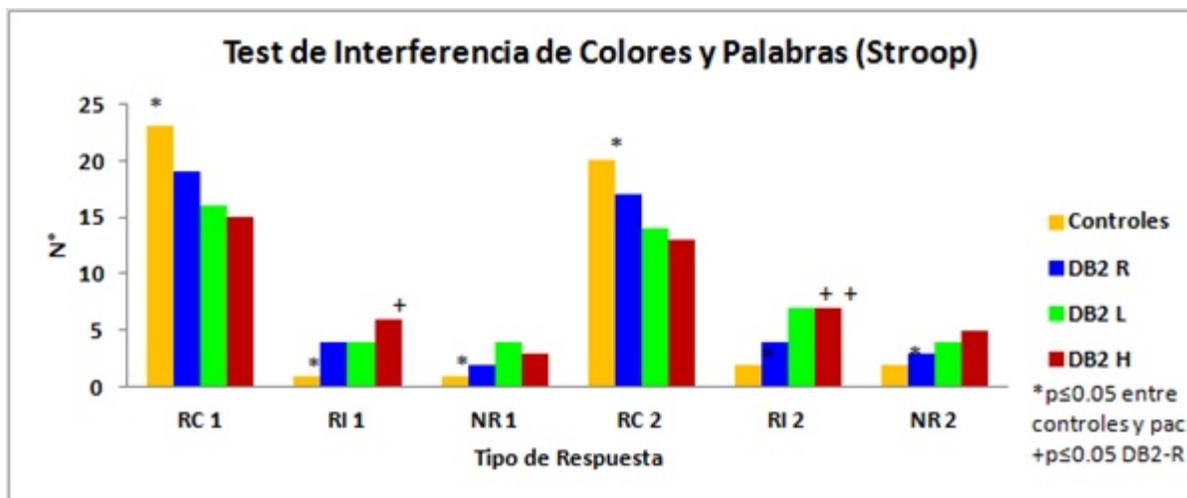


Figura 6: Test de Interferencia de Colores y palabras (Stroop). RC respuestas correctas, RI respuestas incorrectas, NR ausencia de respuestas. 1 y 2 primera y segunda parte de la

prueba.

En la tabla 1 se presentan los niveles de significación estadística de estas pruebas.

Tabla1. Nivel de significación estadística de las pruebas aplicadas.

Test de Atención Mantenido						
	RC1	RI1	NR1	RC2	RI2	NR2
DB2-R vs C	1×10^{-4}	2×10^{-4}	2×10^{-4}	2×10^{-3}	3×10^{-4}	2×10^{-4}
DB2-L vs C	3×10^{-4}	5×10^{-3}	2×10^{-4}	1×10^{-3}	2×10^{-4}	1×10^{-3}
DB2-H vs C	1×10^{-3}	2×10^{-3}	2×10^{-3}	2×10^{-2}	3×10^{-4}	2×10^{-3}
Test de Atención Dividida						
	RC1	RI1	NR1	RC2	RI2	NR2
DB2-R vs C	1×10^{-2}	1×10^{-3}	2×10^{-6}	2×10^{-6}	1×10^{-2}	1×10^{-6}
DB2-L vs C	5×10^{-4}	2×10^{-4}	1×10^{-6}	1×10^{-2}	1×10^{-2}	1×10^{-7}
DB2-H vs C	2×10^{-6}	3×10^{-6}	4×10^{-4}	3×10^{-5}	1×10^{-2}	4×10^{-4}
Test de Stroop						
	RC1	RI1	NR1	RC2	RI2	NR2
DB2-R vs C	1×10^{-2}	1×10^{-3}	2×10^{-3}	2×10^{-3}	1×10^{-2}	2×10^{-2}
DB2-L vs C	1×10^{-3}	1×10^{-3}	1×10^{-2}	3×10^{-3}	3×10^{-3}	1×10^{-3}
DB2-H vs C	3×10^{-4}	4×10^{-5}	1×10^{-3}	5×10^{-4}	3×10^{-3}	2×10^{-3}
DB2-R vs L	ns	ns	ns	ns	2×10^{-3}	ns
DB2-R vs H	ns	2×10^{-4}	ns	ns	2×10^{-3}	ns
DB2-L vs H	ns	2×10^{-3}	ns	ns	ns	ns
Exploración en Memoria			Exploración Visual			
	RC	RI	NR	RC	RI	NR
DB2-R vs C	2×10^{-7}	2×10^{-6}	3×10^{-6}	3×10^{-9}	2×10^{-3}	5×10^{-6}
DB2-L vs C	3×10^{-9}	1×10^{-5}	1×10^{-6}	7×10^{-7}	2×10^{-2}	2×10^{-6}
DB2-H vs C	2×10^{-6}	2×10^{-6}	2×10^{-3}	2×10^{-6}	1×10^{-3}	2×10^{-6}

Respuestas correctas (RC), respuestas incorrectas (RI), ausencias de respuesta (NR) en las dos partes de cada prueba. DB2-R pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, DB2-L, pacientes diabéticos tipo 2 de larga data, DB2-H, pacientes diabéticos tipo 2 de larga data con HTA etapa 2, C controles.

En el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin los controles tuvieron menos Errores para Mantener Criterios que los pacientes, pero los grupos DB2-L y H presentaron más errores en general que los pacientes del grupo DB2-R (Fig. 7). En esta prueba las Categorías Funcionales alcanzadas por los pacientes fue menor que la de los controles, estando más afectados los pacientes de los grupos L y H (tabla 2).



Figura 7: Resultados del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin. EP errores perseverativos, E errores en general, EPC errores para mantener un criterio.

Tabla 2. Categorías funcionales en el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin.

Categorías funcionales en el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin

Categorías	Sujetos			
	DB2-R	DB2-L	DB2-H	Controles
0-2	42 % ¹	75 %	80 %	0
3-5	48 % ¹	25 %	20 %	0
6	0	0		100% ²

1: $p = 0.05$ DB2-R vs DB2-L y DB2-H

2: $p = 0.01$ Pacientes vs Controles.

DISCUSIÓN

La actividad lenta aumenta en los grupos de pacientes diabéticos en relación con el grado de complicación clínica que tienen estos pacientes: los que presentan HTA son los que tienen más actividad lenta, pues tienen más generadores theta que los del grupo L en forma global y en el hemisferio izquierdo. La presencia de actividad theta ha sido relacionada con

hipoperfusión cortical, mientras que la actividad delta se ha correlacionado con desaferentación neuronal (4,20,21). Esto sugiere que el grupo DB2 con HTA tiene no sólo más signos eléctricos de desconexión neuronal, sino de hipoperfusión, a predominio del hemisferio izquierdo. La relación con el predominio de actividad lenta y de aumento de generadores de actividad lenta en pacientes con HTA sin complicaciones ha sido reportado (4,20,21) y su relación con el régimen mayor de presiones en la carótida común izquierda, lo cual incrementa más el stress de pared de ese lado y favorece la hipoperfusión.

Los tres grupos de pacientes tuvieron un marcado predominio de generadores en las localizaciones descritas para el lóbulo frontal y la circunvolución temporal medial, que de acuerdo a las coordenadas del Talairach en que se localizaron esos generadores se corresponden con áreas limítrofes de la circulación cerebral (22,23). Las áreas distales siempre son afectadas por la hipoperfusión, por la marcada reducción de la presión hidrostática en los capilares que disminuye la presión neta de filtración hacia los tejidos, pero las áreas limítrofes están entre dos territorios distales y dependen de la difusión tisular desde los capilares de las ramas distales, con lo cual son las áreas más afectadas ante un evento de hipoperfusión como el que se produce en el vasoespasma arterial y arteriolar cuando la presión arterial está elevada en los pacientes con HTA. Además, se ha reportado que las marcadas oscilaciones en el stress de pared durante el ciclo cardíaco pueden acelerar el proceso aterosclerótico en las zonas más distales de la circulación carotídea (24).

Por otra parte, los pacientes DB2, antes de su debut como diabéticos, han estado muchos años con niveles elevados de insulina. Esto produce activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), disminución de los mecanismos de vasodilatación y aumento del stress oxidativo, con el consiguiente incremento de la resistencia vascular periférica (RVP) (25), lo cual produce hipoperfusión cortical. El hiperinsulinismo también se asocia con activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS) (26) lo cual favorece aún más la reducción del FSC.

Es importante destacar que los pacientes no refirieron tener problemas cognitivos y que el Mini Mental Test fue normal, cuando esta es una prueba de amplia utilización en los consultorios médicos neurológicos.

Todos los pacientes del estudio tuvieron alteraciones en las pruebas de atención y de memoria, pero sin diferencias entre los grupos de pacientes. Esto es importante, porque sugiere que el potencial hiperinsulinismo previo al desarrollo de la DB2 produjo alteraciones de la dinámica vascular cerebral en los pacientes de reciente diagnóstico y que esas alteraciones no aumentaron más en pacientes con DB2 que tenían más tiempo de evolución (L) y que además eran hipertensos (H). Es notable el número elevado de ausencias de respuestas que tuvieron los pacientes en estas pruebas.

Hay investigadores (27) que han planteado que la atención es la piedra angular del control de las funciones ejecutivas y proponen que los diferentes componentes atencionales están asociados a distintas áreas de los lóbulos frontales: Mantenimiento (frontal derecho), concentración (porción frontal de la circunvolución cingulada), supresión (región prefrontal dorso-lateral), alternancia (región prefrontal dorso-lateral y frontal medial), preparación (prefrontal dorso-lateral), atención dividida (parte anterior de la circunvolución cingulada y región órbita frontal) y programación (región prefrontal dorso-lateral).

Las alteraciones de la atención en estos pacientes parecen ser particularmente importantes y

pueden afectar su funcionamiento cognitivo en general. Los estímulos sensoriales que interfieren con la ejecución de una tarea son inhibidos por la corteza fronto-orbitaria que ejerce un control sobre la atención sensorial. Las lesiones fronto-orbitarias se traducen en una distractibilidad anormal y en hiperreactividad a los estímulos sensoriales. También se ha planteado que el sustrato neural del control inhibitorio reside en las áreas mediales y orbitales de la corteza prefrontal ⁽²⁸⁾. En el caso de la Atención Dividida la corteza prefrontal interviene en la capacidad de mantener objetivos en la memoria de trabajo y al mismo tiempo procesar subobjetivos secundarios ^(29,30). Según estos autores la ejecución de tareas duales involucra selectivamente a la corteza prefrontal dorsolateral de ambos hemisferios, a la circunvolución frontal medial y a la corteza parietal.

En estudios donde se analizan los procesos de atención se observa que aumenta la actividad neuronal de la corteza prefrontal ántero-dorsal en las etapas donde se necesita mayor nivel de atención, mientras que la corteza prefrontal póstero-ventral se activa durante los períodos de menor nivel de atención, posiblemente en relación con el establecimiento de asociaciones estímulo-respuesta ^(31,32).

Sin embargo, en el test de Stroop el grupo de diabéticos con HTA tuvieron más respuestas incorrectas en la primera parte de esta prueba y los dos grupos de mayor tiempo de evolución (L y H) también presentaron más respuestas incorrectas en la segunda parte de esta prueba. En el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin los pacientes de los grupos L y H tuvieron muchos más errores en general que los pacientes de reciente diagnóstico; además en las categorías funcionales de esta prueba los grupos L y H alcanzaron peores resultados que el grupo de reciente diagnósticos. Luego estos resultados en pruebas que evalúan funciones ejecutivas parecen estar más en relación con las mayores alteraciones frontales que tienen los pacientes de los grupos L y H principalmente por la presencia de generadores delta (relacionados con desaferentación neuronal) y theta (hipoperfusión) (1-4) y que depende de complicaciones como la HTA y la hipoperfusión crónica por aceleración del proceso aterogénico del diabético tipo 2 ^(33, 34).

Estas alteraciones de las funciones ejecutivas no parecen depender exclusivamente de los trastornos de la atención que encontramos en forma similar en los tres grupos de pacientes, sino que dependen de las complicaciones crónicas de la DB2. Esto agrava el pronóstico cognitivo de este tipo de pacientes si no se controlan estas complicaciones crónicas, lo cual repercute desfavorablemente sobre su calidad de vida.

Conclusiones:

El posible hiperinsulinismo de los años previos al debut de la Diabetes Mellitus tipo2 pudiera favorecer una condición de reducción del Flujo Sanguíneo Cerebral que favorece las alteraciones funcionales en las regiones frontales y temporales con lateralización a la izquierda y que compromete a cognitivamente a estos pacientes en áreas como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. Las complicaciones a largo plazo de la DB2, principalmente la H.T.A. incrementan la cantidad de actividad lenta con la misma lateralización y afectan aún más a las funciones ejecutivas.

Estudio financiado por el Proyecto S-1 97000758 del Fondo Nacional de Investigaciones y Tecnología (FONACIT).

No hay conflicto de interés.

REFERENCIAS

- 1.- Sharbrough FW. Nonspecific Abnormal Patterns. Cap 12: 236-256. En: Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Editors: Niedermeyer, Ernst; da Silva, Fernando Lopes. 5th Edition, 2005 Lippincott Williams & Wilkins
- 2.- Fernández-Bouzas A, Harmony T, Fernández T, Silva-Pereyra J, Valdés P, Bosch J, et al. Sources of abnormal EEG activity in brain infarctions. Clin Electroencephalogr 2000(b); 31:165-169.
- 3.- Fernández-Bouzas A, Harmony T, Fernández T, Ricardo-Garcell J, Casián G, Sánchez-Conde R. Cerebral blood flow and sources of abnormal EEG activity (VARETA) in neurocysticercosis. Clinical Neurophysiology 2001; 112:2281-2287.
- 4.- Quesada-Martínez ME, Reyes-Moreno M, Franco-Ricart C. Signos de disfunción frontal en pacientes con Hipertensión Arterial no complicada. VITAE. Academia Biomédica Digital. Enero-Marzo 2009 N°37 ISSN 1317-987X.
- 5.- Harmony T, Fernández-Bouzas A, Marosi E, Fernández T, Bernal J, Rodríguez M, et al. Correlation between computed tomography and voltage and current density spectral EEG parameters in patients with brain lesions. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1993. 87: 196-203.
- 6.- Pascual R D, González, ASL, Valdés P, Valdés M. Current source density estimation and interpolation based on the spherical harmonic expansion. 1988. Int J. Neurosci. 43: 237-250.
- 7.- Valdés P, Marti F, Garcia F, Casanova R. Variable Resolution Electromagnetic Tomography. Proceedings of The Tenth International Conference on Biomagnetism, 1996a: BIOMAG'96, Santa Fe, New Mexico, February 1996, Ed. C. Wood.
- 8.- Valdés P, Casanova R, Aubert E, Riera J, Korin W, Garcia F. Variable Resolution Electro Magnetic Brain Tomography based upon a Average Brain Atlas. (1996b): Technical Report NF-01-04 of the Cuban Neuroscience Center.
- 9.- Riera JJ, Aubert E, Valdés P, Casanova R, Lins O. Discrete Spline Electric-Magnetic Tomography (DSPET) based on Realistic Neuronatomy. Proceedings of The Tenth International Conference on Biomagnetism, 1996: BIOMAG'96, Santa Fe, New Mexico, Ed. C. Wood.
- 10.- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- 11.- Rosvold H, Mirsky A, Saranson I, Bransome E, Beck L. A continuous performance test of brain damage age. J. Con Psychol 1956; 20: 343-350.
- 12.- Norman DA, Borrow DG. On data-limited and resource limited processes. Cognitive Psychology 1975; 7: 44-67.
- 13.- Navon D, Gopher D. On the economy of the human-processing system. Psychological Review 1979; Vol 86, N° 3: 214-255.
- 14.- Sternberg S. High-speed scanning in human memory. Science 1966; 153.
- 15.- Neisser U. Decision time without RT: experiments in visual scanning. Am J Psychol 1963; 76: 376-385.

- 16.- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.
- 17.- Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problema. *J Exp Psychol* 1948; 38: 404-11.
- 18.- Heaton RK. The Wisconsin card Sorting Test Manual. Odessa: Psychological Assesment Resources; 1981.
- 19.- Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini Mental State: a practical methods for grading the cognitive state of patients for clinician. *J. Psychiat Res* 1975; 12: 189-198.
- 20.- Quesada ME, Blanco M, Díaz L. Alteraciones funcionales cerebrales tempranas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Rev Neurol.* 40:199-209.2005. ISSN 1576-6578
- 21.- Quesada-Martínez ME, Reyes-Moreno M. Localización de la actividad paroxística en pacientes con hipertensión arterial con el uso de la Tomografía Electromagnética de Baja Resolución (LORETA). *VITAE. Academia Biomédica Digital.* 2010. Octubre-Diciembre 2010 N°44 ISSN 1317-987X.
- 22.- Van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CAF, Dujovny M, Dajovic L. Variability of the territories of the major cerebral arteries. *J Neurosurg* 1992; 77:927-940.
- 23.- Duvernoy HM. The Human Brain Surface, Blood Supply, and Three-Dimensional Sectional Anatomy. 2nd completely rev. and enl. Ed. Springer-Verlag Wien New York. 1999.
- 24.- Ku DN, Giddens DP, Zarins Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation: positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. 1985. *Atherosclerosis.* 5:293-302.
- 25.- Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hyper tension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Med Clin N Am* (2009) 93:569-582
- 26.- Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87:2246-52.
- 27.- Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007; 362: 901-15.
- 28.- Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ. Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 3): S45-50].
- 29.- Koechlin E, Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 2007; 318: 594-8.
- 30.- Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 229-35
- 31.- Nagahama Y, Okada T, Katsum Y, Hayashi T, Yamauci T, Oyanagi C, et al. Dissociable Mechanism of Attentional Control within the Human Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex.* 2001. Vol.11(1):85-92.
- 32.- Faw B. Pre-frontal executive committee for perception, working memory, attention, long-term memory, motor control, and thinking: A tutorial review. *Cons and Cogn.* 2003. 12:83-139.
- 33.- Rodríguez-Kú R.J. Síndrome metabólico y enfermedad vascular cerebral: evidencias en su tratamiento. *Rev Neurol* 2009; 48 (5):255-260.
- 34.- Purroy F, Quilez-Martinez A, Pardina M, Suarez-Luis I, Sanahuja-Montesinos J, Briev L, et al. ¿Qué puede aportar la determinación del grosor íntima-media carotídeo al proceso diagnóstico del ataque isquémico transitorio? *Rev Neurol* 2010; 51:721-728

