

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Psicología

**“Atención, estimación temporal y orientación espacial en un modelo animal de
Diabetes Mellitus Tipo 1”**

María Fernanda Ureña Palacios
Director: Óscar Vladimir Orduña Trujillo



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Tema	Página
1. Introducción	3
2. Atención	8
3. Estimación Temporal	10
4. Orientación Espacial	13
5. Experimentos	15
5.1 Atención	15
5.1.1. Sujetos	15
5.1.2. Aparato	15
5.1.3. Procedimiento	16
5.1.4. Inducción de Diabetes	18
5.1.5. Ejecución Post-Diabetes	19
5.1.6. Análisis de Datos	20
5.1.7. Resultados	21
5.1.8. Discusión	28
5.2 Bisección Temporal	28
5.2.1. Sujetos	28
5.2.2. Aparato	28
5.2.3. Procedimiento	28
5.2.4. Análisis de Datos	31
5.2.5. Resultados	31
5.2.6. Discusión	33
5.3 Orientación Espacial	33
5.3.1. Sujetos	33
5.3.2. Aparato	33
5.3.4. Procedimiento	34
5.3.5. Análisis de Datos	35
5.3.6. Resultados	35
5.3.7. Discusión	35
6. Discusión General	36
7. Referencias	42

1. Introducción

La Diabetes Mellitus comprende un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por una secreción y acción defectuosas de la insulina que dan como resultado hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

Específicamente la clasificación etiológica de la enfermedad ha sido propuesta como se plantea a continuación: Diabetes Mellitus Tipo 1 es causada por vía inmuno mediada y la Diabetes Mellitus Tipo 2 que tiene diversas causas, por ejemplo las de defecto genético de las funciones de las células beta, las inducidas química o farmacológicamente, las que suceden debido a infecciones, entre muchas otras. (Andreoli, Carpenter, & Griggs, 2003).

En el presente estudio nos enfocaremos en la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), la cual es descrita como un desorden catabólico en el que la insulina circulante está virtualmente ausente, la glucosa en la sangre está elevada, y ocurre una destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans, lo cual puede ocurrir durante varios años antes de que la enfermedad sea clínicamente visible. Los rangos de glucosa en la sangre, en pacientes humanos, considerados como “prediabetes” o una alteración de la glucosa en ayunas son de 100 a 125 mg/dL, lo cual incrementa el riesgo para la diabetes tipo 2. Un nivel de 126 mg/dL o mayor casi siempre significa que el paciente padece diabetes (American Diabetes Association, 2011).

La destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans hace imposible que la poca masa restante de células (un 10% generalmente) pueda sostener la segregación compensatoria de insulina a un nivel suficiente para mantener los niveles de glucosa en sangre normales. Además ante la ausencia de insulina, el hígado, los músculos y la grasa fallan en absorber nutrientes aunque siguen depositando glucosa, aminoácidos y ácidos grasos al torrente sanguíneo. Esto causa diversas complicaciones, incluso en pacientes que están en tratamiento. Existen dos grupos de complicaciones: agudas y crónicas. Las complicaciones agudas consisten en hipoglucemia, acidosis láctica, cetoacidosis diabética y coma. Las complicaciones crónicas consisten en nefropatía diabética, retinopatía, neuropatía, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica (Andreoli et al., 2003).

Además de estas complicaciones, se ha comprobado que la Diabetes Mellitus tiene implicaciones degenerativas a nivel neuronal, causando lo que se denomina como “encefalopatía diabética”. Aunque no se conocen con precisión las causas específicas de la encefalopatía

diabética, algunas explicaciones yacen en las complicaciones orgánicas que la Diabetes Mellitus ocasiona en el cuerpo, principalmente la hipoglucemia e hiperglucemia. Entre los efectos de la encefalopatía diabética han sido sugeridos los siguientes: impedimentos en aprendizaje, memoria, resolución de problemas, eficiencia psicomotora (ejecución de movimientos), enlentecimiento en el procesamiento de la información y disminución de la flexibilidad mental (reconocimiento y rectificación de errores, cambio de ideas, etc.)(Hille, Bate, Davis, & Gonzalez, 2008).

La hipoglucemia ocurre cuando la glucosa se libera al torrente sanguíneo más lento de lo que se necesita, cuando la glucosa se usa demasiado rápido o cuando se libera un exceso de insulina al torrente sanguíneo. La hipoglucemia moderada y los episodios repetidos de hipoglucemia severa, frecuentes en los pacientes diabéticos tipo 1, afectan los procesos de memoria en humanos y pueden llegar a causar un déficit cognoscitivo irreversible. Actualmente se sabe que la insulina ayuda a promover, específicamente en el hipocampo, los procesos de memoria y atención, lo cual interviene en la adquisición y el desempeño de la memoria espacial. Es por todo esto que la hipoglucemia y su ocurrencia repetitiva puede considerarse una de las causas de la encefalopatía diabética, ya que la falta de glucosa puede aumentar la posibilidad de complicaciones vasculares y cerebrales. Además, la hipoglucemia puede causar muerte neuronal hipocampal, debido al bajo nivel de azúcar en la sangre (Alvarez et al., 2009; Hille et al., 2008).

Se conoce que el cerebro posee un amplio número de receptores a la insulina, y aunque su papel no ha sido completamente descrito, se acepta que desempeñan dos importantes funciones: a) El control del transporte de glucosa a regiones específicas del cerebro, y b) el desarrollo funcional del sistema nervioso central (Brands, Kessels, de Haan, Kappelle, & Biessels, 2004). Los cambios en niveles cerebrales de insulina, sus receptores y su señalización se consideran algunos de los factores responsables de los mecanismos que causan la encefalopatía diabética. También se ha llegado a sugerir que la insulina participa en el metabolismo de la glucosa y en la plasticidad sináptica a nivel hipocampal (Schulingkamp, Pagano, Hung, & Raffa, 2000)

Para conocer el impacto de estos factores en distintos aspectos de la cognición, se han realizado una gran cantidad de investigaciones, de las cuales se mencionarán algunas a continuación. En la literatura podemos encontrar dos perspectivas sobre el tema, ya que algunos autores establecen que sí existen decrementos en distintos aspectos cognitivos y otros autores establecen lo contrario. Desde la perspectiva en la cual se encuentran decrementos en distintos

aspectos cognitivos, se encuentran las siguientes investigaciones ¹: En diversos estudios transversales con pacientes humanos que padecen diabetes, ha sido encontrada una correlación entre los daños en algunos aspectos cognitivos y las distintas complicaciones de la diabetes, como por ejemplo los episodios repetitivos de hipoglucemia y la retinopatía (deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina, fuga o fluido de sangre, causando un deterioro de la visión). Estos estudios utilizan grandes grupos de pacientes, a quienes se les realiza una serie de pruebas psicológicas y neurológicas con las cuales se cataloga el estado de sus funciones cognitivas. Además se utilizan sus registros médicos y anécdotas personales y familiares. Las pruebas son utilizadas para distintos campos cognitivos. Por ejemplo, para evaluar el decremento en funciones intelectuales, Deary, et.al. (1991) evaluaron el efecto de la frecuencia de episodios severos de hipoglucemia en la ejecución de la prueba WAIS, comparando los mismos con los puntajes obtenidos en la prueba NART. La escala WAIS fue creada por D. Weschler, y su versión más actual es de 2001, es de aplicación individual y mide la capacidad intelectual del individuo. Su objetivo principal es el diagnóstico del retraso mental, de sujetos superdotados y de déficits neuropsicológicos; también es un instrumento que se usa en la investigación clínica. Consta de 14 subtests, divididos en 2 escalas, verbal y ejecutiva. La prueba NART o Test de Lectura Nacional para Adultos, fue elaborada por Nelson (1982). La prueba mide el nivel de coeficiente intelectual pre-mórbido. Consiste en presentar al sujeto con una lista de 50 palabras de pronunciación irregular y que el mismo las lea en voz alta. La prueba ha sido validada correlacionando sus puntajes con los del WAIS en adultos sanos. Estas pruebas fueron aplicadas a 84 sujetos, se excluyeron casos de pacientes con diabetes desde la infancia, ya que el enfoque del estudio era comparar el nivel de coeficiente intelectual en habilidades cognitivas maduras. Todos los pacientes habían adquirido la enfermedad a una edad mínima de 19 años. Los pacientes reportaron sus episodios hipoglucémicos y además los autores utilizaron los registros médicos para confirmar que los datos reportados por los pacientes fueran una estimación lo más aproximada posible, ya que algunas veces para los pacientes, según reportan ellos mismos, es muy difícil estimar los episodios más de ocho semanas atrás. Una vez obtenidos todos los puntajes, los datos del WAIS se sustrajeron de los puntajes obtenidos con la prueba NART. Se

¹ En el apéndice 1 se encuentra con mayor detalle una selección de investigaciones sobre la relación entre diabetes y cognición.

elaboraron correlaciones de Pearson, y se encontró una correlación significativa entre el nivel de coeficiente intelectual y los episodios de hipoglucemia. Los autores concluyeron que los episodios repetitivos de hipoglucemia severa tienen un efecto significativo sobre la función intelectual en pacientes con un nivel cognitivo maduro al momento de adquirir la enfermedad.

Para evaluar las habilidades espaciales, Wright, Frier y Deary (2009) utilizaron una población de dieciséis adultos con Diabetes Mellitus tipo 1, a la cual aplicaron las tareas relacionadas con cognición espacial del Kit de Tests Cognitivos de Factores de Referencia de Ekstrom (1979). Las pruebas utilizadas fueron cinco: a) Patrones Escondidos, la cual requiere que el sujeto identifique una figura escondida entre líneas; b) Rotación de Cartas, la cual requiere que el sujeto observe una figura a la izquierda de una hoja de papel y evalúe si es igual a las otras ocho de la derecha de la misma hoja de papel las cuales se encuentran rotadas de distintas maneras; c) Doblamiento de Papel, en la cual se le muestra al individuo una secuencia de doblados de un papel las cuales dan lugar a una figura y posteriormente el sujeto selecciona de un set de papeles desdoblados la opción que sea igual a la que observó realizarse previamente; d) Trazo de Laberinto, es una prueba que evalúa la habilidad del sujeto de trazar el camino en un laberinto lo más rápido posible sin cruzar las “paredes” del mismo; y finalmente e) Comparación de Cubos, la cual presenta varios pares de cubos con una letra o figura en cada cara del cubo. Los sujetos deben analizar la gran mayoría de pares posibles en tres minutos y determinar si cada par de cubos podrían ser el mismo cubo visto de distintos lados o son diferentes.

La integración de estas pruebas dio como resultado un índice de habilidades espaciales que fue comparado mediante un ANOVA, en el que las sesiones eran un factor intrasujetos, y la severidad de hipoglucemia era un factor entresujetos. Los resultados sugieren que la severidad de hipoglucemia tiene un efecto significativo en todas las pruebas de habilidades espaciales, por lo tanto los autores concluyen que la hipoglucemia causa decrementos significativos en las pruebas de orientación espacial en adultos con Diabetes Mellitus.

En investigaciones transversales como las de Ferguson, Blane, Perros, McCrimmon, Best, Wardlaw, Deary y Frier (2003), se encontró una correlación significativa entre la diabetes, específicamente la retinopatía, y la cognición, en los aspectos referentes a la velocidad del procesamiento de información y la habilidad para mantener enfocada la atención. No encontraron correlaciones entre la cognición y los episodios de hipoglucemia. Los pacientes estudiados padecían la enfermedad a partir de su adultez.

Apoyando estos hallazgos, también se encuentra el estudio transversal de Ryan et al (2003), el cual encuentra decrementos en la eficiencia psicomotora y un decremento general de velocidad de procesamiento en el grupo diabético. El grupo de pacientes fueron adultos con diabetes iniciada en la niñez. Los autores encontraron una correlación significativa entre el estado de algunos aspectos cognitivos y las complicaciones de la diabetes como la neuropatía, la retinopatía, la duración de la diabetes y la presión arterial.

Hay autores que no han podido replicar los decrementos en los aspectos cognitivos a causa de la diabetes que fueron revisados previamente. Tal es el caso del estudio longitudinal del Diabetes Control and Complications Trial Study Group (2007). Dicho estudio no encuentra ninguna correlación entre la diabetes y los campos de la cognición. La particularidad de este experimento es que todos los pacientes recibieron tratamiento de control glucémico, ya fuese intensivo o convencional, para evitar episodios hipoglucémicos; además se descartaron pacientes con casos tempranos de neuropatía o inicios en decremento de agudeza visual. Sólo se encontró un decremento en la eficiencia psicomotora, y los autores atribuyeron los cambios cognitivos a síntomas de depresión y valores elevados de hemoglobina glucosilada, lo cual indica que los pacientes habían tenido un elevado nivel de glucosa a lo largo de los últimos tres meses, es decir, que no estaban controlando adecuadamente la diabetes. Con estos antecedentes parece importante evaluar en un modelo animal de diabetes algunos aspectos de la cognición que hasta hoy no han sido abordados por la literatura y que pueden darnos un panorama más amplio del estado de la cognición posterior al padecimiento de la diabetes. La justificación para el empleo de este modelo animal es que la literatura ha demostrado dificultades en el aprendizaje de tareas complejas, como evitación de estímulos negativos o condicionamiento al temor, y laberinto de Morris (Alvarez et al., 2009; Gispen, Kamal, Urban, Sprujit, Erkelens & Biessels, 1998). En tareas de tiempos de reacción también se ha encontrado déficit en la ejecución de las mismas (Holmes, Koepke, & Thompson, 1986). En la presente tesis nos enfocaremos al estudio de la estimación temporal, ya que ésta es un atajo al estudio de diversos sistemas cognitivos. Además, se evaluará la atención, debido a que es un sistema cognitivo que ya ha sido ampliamente estudiado en seres humanos que padecen diabetes. En ambos casos no se ha reportado ningún estudio que evalúe en modelos animales de diabetes estos aspectos cognitivos. Por otro lado, para hacer contacto con investigaciones anteriores que han empleado el mismo modelo animal que nosotros, evaluaremos la orientación espacial, puesto que es un aspecto de la cognición en el

que existe un acuerdo unánime en el sentido de que existe deterioro como consecuencia de diabetes.

A continuación se definirán los tres distintos sistemas cognitivos a evaluar, así como algunos estudios realizados referentes a los mismos y a su relación con la diabetes.

2. Atención

La atención es de suma importancia para cualquier organismo. Es un proceso indispensable para que la información entre a nuestro cerebro, sea procesada y posteriormente se almacene en la memoria, todo lo cual da pie al aprendizaje. La atención se puede definir como “La selección de parte de la información de entrada para su procesamiento posterior” (Morris & Maisto, 2005). Existen muchos enfoques y clasificaciones de la atención, lo cual lo hace un constructo muy complicado de definir como un todo. Es por ello que muchos autores optan por definirla operacionalmente (Muir, 1996) y (Robbins, 2002).

Para efectos de este trabajo, se define la atención selectiva, ya que la prueba que se utiliza refiere mucho más adecuadamente a esta parte del constructo. Existen muchos modelos para teorizar la atención selectiva. Uno de ellos es el de Mirsky, et.al (1991), el cual engloba cuatro características principales de la selectividad: a) Que la atención opera como un mecanismo de apertura en el campo viso espacial que es de suma importancia para la selección de la localización de un objeto; b) que dicho mecanismo incluye la representación visual de la localización del objeto en el mapa atencional, utilizado para el reconocimiento del objeto en el campo visual; c) que la capacidad para reconocer objetos es limitada, ya que siempre va a surgir una interferencia entre los objetos, lo que sugiere que el proceso de atención selectiva comienza desde etapas muy tempranas del procesamiento de la información; y finalmente d) que la selección también se puede llevar a cabo con base en los atributos de los objetos, los cuales pueden fungir como elementos discriminativos del objeto de interés en el campo visual.

Existen muchas pruebas para evaluar la atención; las que involucran a la atención selectiva generalmente miden la resistencia a alguna distracción en el ambiente y requieren del enfoque de recursos en distintos canales sensoriales muy limitados.

En modelos animales, existe una prueba que ha mostrado tener un éxito importante en la evaluación de la atención: la Prueba De Reacción Serial de Cinco Elecciones, o 5CSRTT por sus siglas en inglés, desarrollada por Robbins en 1983. Dicha prueba es además análoga a la prueba

atencional utilizada en humanos llamada Continuous Performance Test desarrollada por Beck, Bransome, Mirsky, Rosvold, y Sarason (1956).

Se han realizado numerosos estudios con la 5CSR TT. Entre ellos podemos encontrar a los de Boyette-Davis, Thompson, y Fuchs (2008), quienes investigaron los efectos que tiene el dolor sobre la atención en ratas; Hille, Bate, Davis, y Gonzalez (2008), estos autores trabajaron con un fármaco agonista de la serotonina y con nicotina, argumentando que ambos reducían algunas variables analizadas dentro de la prueba, como las respuestas incorrectas y las respuestas perseverantes.

Para efectos de esta investigación, se tienen que considerar daños que pueden ocurrir en el campo de la atención a causa de lesiones o daños cerebrales. En la prueba más utilizada para evaluar atención en humanos, llamada Continuous Performance Test, Cohen, Sparling-Cohen, y O'Donnell (1993) encontraron que dependiendo de la localización de una lesión cerebral será el nivel o la característica del deterioro que se observará en el desempeño de la tarea. Plantearon la hipótesis de que la atención selectiva es mayormente dañada después de lesiones a los lóbulos parietales; hay un daño menor asociado a lesiones en los lóbulos frontales. Se postula que en la velocidad de procesamiento el mayor impacto lo tienen las lesiones al hipotálamo, aunque también hay impedimentos medianos causados por los daños al lóbulo parietal. La vigilancia (estado de alerta) y la persistencia (habilidad para sostener el nivel de alerta) son dañadas en su mayoría por lesiones a los lóbulos frontales.

Los autores Holmes, Koepke y Thompson (1986) realizaron un estudio a 24 hombres diabéticos, en el cual midieron su desempeño en 3 pruebas, una sensorial, una motora y una cognitiva durante estados inducidos pero controlados de niveles de glucosa por medio de un infusor de insulina. Los 24 sujetos tenían al menos 6 meses de padecer diabetes mellitus tipo 1 y se reportaban con estados estables, así como sin casos de retinopatía. Las 3 pruebas a las cuales fueron sometidos fueron: respuesta motor simple por medio de una prueba de tecleo de dedos (Lezak, 1976) la cual también incluía una medida de velocidad motora por medio de tiempos de reacción; percepción simple evaluada por medio de taquitoscopio, esto es la presentación de letras durante 5 segundos inicialmente, para después aumentar la exposición de las letras en espacios de 5 milisegundos hasta que las letras eran reconocidas correctamente; y finalmente la función sensoriomotora compleja fue evaluada por un aparato en el cual se utilizan luces de colores como estímulos. La prueba tenía una versión simple en la cual los sujetos debían

responder ante la iluminación de un estímulo presionando una tecla, y las versiones de Go/No-Go en la que los sujetos debían discriminar entre dos estímulos y responder solo a uno, y finalmente la versión de decisión en la cual los sujetos debían discriminar entre dos estímulos y presionar la tecla designada para cada uno. Los resultados del experimento reportan que no se encuentran déficits en las pruebas simples motoras y perceptivas, pero en la prueba compleja se reporta que durante la ejecución las latencias en el proceso de decisión disminuyeron significativamente durante la hipoglucemia. Los autores discuten que en una tarea con demandas complejas, la decisión de emitir una respuesta posterior al proceso de “observar la luz y presionar una palanca” se ve deteriorada por el estado de hipoglucemia, directamente en el procesamiento de la información. Los estudios anteriores nos pueden llevar a la conclusión de que la diabetes causa un decremento en la efectividad del proceso de la atención en seres humanos. Sin embargo encontramos en todos ellos diferencias en los resultados, los grupos control empleados, y diferentes aspectos de la metodología, hacen que una aproximación distinta a este problema sea desde una perspectiva en modelos animales.

Aún no se conoce ningún estudio que evalúe los efectos de esta enfermedad directamente sobre de la atención en modelos animales. El presente estudio pretende aportar información sobre el tema.

3. Estimación Temporal

El mundo se rige por regularidades de tiempo, y los organismos somos capaces de estimar dichas regularidades temporales y adaptar nuestro comportamiento a las mismas. Una vez que nos hemos adaptado, los organismos entonces somos capaces de predecir dichas regularidades temporales. Todo lo anterior es un proceso de suma importancia en la determinación de nuestra supervivencia (Malapani & Fairhurst, 2002). Además de esto, todas las experiencias ocurren en un contexto temporal. El efecto de todos los estímulos en cada experiencia se determina por su duración y su distribución en el tiempo. La estimación temporal es una propiedad prominente en muchos sistemas cognitivos, entre ellos se encuentran la atención y la memoria a largo plazo. Por lo tanto podemos asumir que cualquier déficit en la ejecución y el procesamiento de la información temporal pueden entonces estar afectando o ser afectado por otros procesos cognitivos.

Se han propuesto ya numerosos modelos explicando el proceso de la estimación temporal. Una manera muy aceptada para interpretar las mediciones del paso del tiempo, es la

asunción de que los organismos emplean un mecanismo que tiene las propiedades de un reloj, y que responden basándose en las lecturas de dicho reloj. Ésta teoría, denominada Teoría de Expectancia escalar, describe cómo la conducta se adapta al tiempo, y fue propuesta por John Gibbon (1977), y descrita en 1984 por Gibbon y Church. Se describe que existen tres procesos generales para estimar el tiempo, un reloj, un proceso de memoria y otro de decisión. El reloj interno tiene tres componentes: un generador de pulsos, un interruptor, y un acumulador. El proceso ocurre de la siguiente manera: al inicio del estímulo, el interruptor del reloj interno se cierra y permite que los pulsos emitidos por el generador pasen al acumulador durante el tiempo que el estímulo está presente. Cuando el estímulo termina, el interruptor se abre y cesan de almacenarse los pulsos en el acumulador. El tiempo que se estimó equivale al número de pulsos almacenados en el acumulador. Dicho número de pulsos pasa a la memoria de trabajo, y el individuo también posee información de estímulos similares que han sido almacenados en la memoria de referencia en las experiencias previas. Una vez que se ha almacenado la información, ocurre un proceso de decisión, responder o no a la duración del estímulo, en el cual se comparan ambos casos almacenados en la memoria y con base en ello el individuo toma su decisión. Si el estímulo es similar al de los casos anteriores donde responder da lugar a un reforzador, entonces el individuo responde, y si el estímulo difiere se toma la decisión opuesta, no responder.

Ha sido muy difícil establecer hasta la fecha, una base anatómica de la estimación temporal. Esto es completamente razonable, ya que para el procesamiento temporal se utilizan diversos elementos, como la atención, la memoria y el aprendizaje (Coslett, Shenton, Dyer, & Wiener, 2009). El hecho de que estos aspectos cognitivos estén involucrados en el procesamiento de la información temporal, nos ayuda a entender cómo la estimación del tiempo es un constructo prometedor por medio del cual podemos analizar el llamado déficit cognitivo. Al observar que hay una relación funcional entre las propiedades de la estimación del tiempo y los modelos de procesamiento de la información, como el de Gibbon y Church, entonces podemos concluir que existe un enfoque primordial en procesos tales como atención y memoria. Al analizar la estimación del tiempo en cualquier alteración de aspectos cognitivos o ante el efecto de alguna droga, entonces podemos inferir que lo que suceda con la estimación del tiempo también puede suceder con procesos de atención y memoria (Balci et al., 2008). Específicamente

refiriéndonos a la diabetes no existe ningún estudio que analice sus efectos sobre la estimación temporal

Entre las diversas pruebas existentes para en análisis de la estimación temporal, uno de los procedimientos más empleados es el de bisección temporal, descrito por Church y Deluty (1977). En esta prueba se entrena al animal ante la presencia de dos posibles duraciones temporales, una corta (generalmente de dos segundos) y una larga (generalmente de 8 segundos), y el animal debe de aprender la clasificación de corta y larga. Para clasificarlas la rata debe de presionar una de las dos palancas que se le presentan en la cámara de condicionamiento operante, ya sea la izquierda o la derecha, ya que una de las dos se asocia al estímulo corto y otra al largo. Cuando el animal presenta el 80% de respuestas correctas se considera como completada la fase. A esta fase de la prueba se le denomina de discriminación. Una vez que los sujetos han aprendido a realizar dicha clasificación se introduce entonces la presencia de duraciones intermedias. Generalmente se emplean de cinco a siete distintas duraciones, todas presentadas de manera aleatoria. Estas duraciones tienen la particularidad de ser ascendencias logarítmicas de las principales duraciones anteriores. El animal entonces debe de categorizar cada duración como corta o larga. A esta fase se le denomina de generalización.

La prueba da como resultado una función psicométrica ojival, de la cual se extraen tres parámetros principales: a) el punto de bisección, o punto de igualdad subjetiva, el cual se define como la duración del estímulo que da pie a una probabilidad equitativa de presentar una respuesta a corto o a largo, b) el umbral o limen diferencial, el cual se puede definir como el punto en el que, ante la presencia del estímulo, se percibe un cambio. Se calcula tomando la mitad de la diferencia entre las duraciones de tiempo que generan el 75 y el 25 % de las respuestas a largo; y finalmente, c) la fracción de Weber, la cual es una medida de sensibilidad al tiempo.

Este procedimiento ha probado ser efectivo para evaluar la relación de la percepción temporal con diversas variables. Maricq y Church, (1983), realizaron un experimento en el cual administraron metanfetaminas y haloperidol a ratas, y las sometieron a una prueba de bisección temporal. Los autores reportan que con la metanfetamina hay una inclinación de los sujetos a la respuesta corta, y que con el haloperidol hay una inclinación de los sujetos hacia la respuesta larga. Con ambas drogas encuentran un decremento de la pendiente de la función psicométrica. Nichelli, Alway y Grafman, (1996), realizaron el análisis de la tarea con pacientes que

presentaban degeneración cerebral. Los autores reportan que dichos pacientes tienen un déficit en la discriminación de los intervalos, el cual lo atribuyen a procesos dañados de atención sostenida y la toma de decisiones. Hellstrom, Lang, Portin y Rinne, (1997), llevaron a cabo un estudio de bisección temporal en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Los autores argumentan que el reloj interno en dichos pacientes corre más lento de lo comúnmente esperado en personas sin la enfermedad. Y en efecto, encontraron diferencias significativas que respaldan el hecho, ya que el Parkinson intervino negativamente en el procesamiento de la estimación del tiempo.

A pesar de la existencia de tanta literatura, no existe como tal una revisión en cuanto a lo que podría suceder con la diabetes y la estimación temporal, misma que debido a los llamados déficits cognitivos ya mencionados con anterioridad, podríamos asumir que también podría estar afectada, ya que al estimar el tiempo intervienen diversos aspectos cognitivos.

4. Orientación Espacial

Todos los animales pueden reconocer estímulos que han visto anteriormente, hacer asociaciones entre ellos y orientarse de acuerdo a las relaciones que establecen. La orientación en el espacio ayuda a ordenar las conductas que se realizan en el entorno, tales como la búsqueda de alimento, conducta reproductiva, huida y regreso al nido (Vicens, Redolat, & Carrasco, 2003).

Para que suceda la orientación en el espacio, el organismo usa distintos procesos cognitivos, principalmente atención, aprendizaje y memoria. Todo esto le ayuda a codificar, almacenar y recuperar la información acerca de las rutas, configuraciones y localizaciones espaciales (Kessels, de Haan, Kappelle y Postman, 2001).

Específicamente en roedores se han encontrado cuatro formas de navegación para resolver tareas espaciales: de orientación, de guía, cartográfica y de integración de la ruta. En el aprendizaje de orientación los animales basan su búsqueda en movimientos que aprendieron durante la ejecución previa de la tarea (Santín, Rubio, Begego, Miranda y Arias, 2000).

Se encuentra ampliamente documentada que el área cerebral principal que auxilia el proceso de navegación y orientación en el espacio es el hipocampo. Éste crea un mapa cognitivo en el cerebro que hace una completa representación del espacio. Es un sistema en constante cambio, ya que es capaz de modificarse y remapearse ante la presencia de cualquier estímulo sensorial nuevo (Lalonde, 2002; O'Keefe & Nadel, 1978). Para el análisis de la orientación espacial se han usado muchas tareas. En animales no humanos, una de las más comunes es el

laberinto T. Es un aparato en forma de T colocado horizontalmente. La prueba generalmente consiste en comenzar en la base de la T y permitir al animal elegir uno de los brazos, ya sea libremente o de manera forzada. Posteriormente se vuelve a colocar al animal en la base y volver a empezar la prueba, pero en esta prueba se le permite elegir libremente. El animal va a tender generalmente a elegir el brazo que no ha visitado antes, reflejando así la memoria de la primera elección (Deacon & Rawlins, 2006).

Se ha sugerido que para la realización de la prueba de laberinto T, se hace uso tanto de proceso de mapeo cognitivo como de memoria de trabajo; el mapeo para localizar los brazos en el ambiente, y la memoria de trabajo para la referencia del brazo donde se encontró comida previamente (Brito & Thomas, 1981). Por lo tanto esta prueba se caracteriza de ser una excelente medida para detectar déficits en el aspecto espacial.

Existen diferentes tipos de la prueba, uno de ellos, y en el que nos enfocamos en el presente trabajo, se llama alternancia recompensada. En ésta se habitúa en el laberinto al sujeto mediante la colocación de recompensas a lo largo de todo el aparato y dejando al animal explorar durante un tiempo determinado en minutos. Posteriormente se inicia el periodo de prueba. Se realizan secuencias aleatorias para determinar qué brazo será el llamado ensayo forzado, dando números equitativos de brazo izquierdo y brazo derecho. Durante los ensayos, en el primero se le otorga el forzado al sujeto y en el segundo la selección del brazo es libre (Deacon & Rawlins, 2006).

Refiriéndonos a los llamados déficits cognitivos, ya se ha reportado extensamente qué podemos encontrar en la orientación espacial. Deary, Langan, Graham, Hepburn, y Frier (1992) por ejemplo, hicieron lesiones hipocampales en las que remueven el 31% aproximadamente del mismo, y nos postulan que el aprendizaje y la ejecución de la tarea de laberinto es T no se ve afectada por la ceguera de sus ratones, pero sí por esta destrucción hipocampal. Farr, Banks, La Scola, y Morley (2002), realizaron una extensa investigación, con más de 100 ratas a las que les causan lesiones hipocampales y las prueban en un laberinto T múltiple de 14 elecciones. Con ello concluyeron que las ratas lesionadas presentan una alteración significativa en el aprendizaje de la tarea y la ejecución de la misma, específicamente en aciertos y el tiempo en correr el laberinto, así como también en la retención de la tarea, lo cual empobrecía la ejecución. Específicamente en ratas diabéticas, Biessels et al,(1998), encontraron déficits de orientación espacial usando un laberinto de agua. Sus sujetos tenían afectados el aprendizaje de la tarea y la potenciación a largo

plazo hipocampal, refiriéndose con esto a los procesos de memoria y aprendizaje. También nos hablan de un aumento en la latencia a nadar y alcanzar la meta. Es interesante notar que los autores descartaron déficits en el área sensoriomotriz y factores motivacionales a causa de la diabetes. Así mismo, hacen referencia a que la agudeza visual disminuida tampoco tenía un efecto negativo sobre la ejecución de la tarea.

Tomando en cuenta todos los antecedentes previos, el presente trabajo tiene como finalidad llevar a cabo tres experimentos para, con sus resultados, explorar lo que sucede a causa de la diabetes en la ejecución dentro de las tres áreas mencionadas, ya sea atención, estimación temporal o cognición espacial. Se seleccionaron cuidadosamente los tres procedimientos para cada área, tomando en cuenta que dichas pruebas tienen correlaciones cognitivas entre sí mismas, de tal manera que al finalizar los tres experimentos se pudiera relacionar todo lo que se pueda o no encontrar referente a la hipótesis de que la diabetes puede dar lugar a déficits cognitivos.

5. Experimentos

5.1 Experimento 1: Atención

5.1.1 Sujetos

Se utilizaron 28 ratas hembra de la cepa Wistar. Los sujetos tenían aproximadamente 3 meses de edad al inicio del experimento. Cada una de las ratas habitó en caja individual, en un cuarto con temperatura controlada (21-22 °C). Las ratas tenían acceso libre a agua y eran alimentadas diariamente (ver procedimiento).

5.1.2 Aparatos

Se utilizaron 4 Cajas Operantes Adaptadas para la Prueba 5-CSRTT, Modelo MED-NP5L-B1, Med Associates Inc. La 5CSRTT está acomodada en la caja operante de la siguiente forma: La cámara de condicionamiento operante cuenta con una pared trasera semi-circular con cinco orificios cuadrangulares de 2.5 centímetros x 2.5 centímetros, 4 centímetros de profundidad y posicionados a 2 centímetros del suelo de la caja. Cada orificio está equipado con un led y un detector infra-rojo que permiten la presentación de estímulo y el registro de la respuesta, respectivamente. La pared opuesta cuenta con un receptáculo de pellets, de 5 centímetros x 5 centímetros, mismo que también tiene habilitado un detector infra-rojo que permite detectar las entradas. El receptor de pellets está conectado al dispensador de pellets, que se encuentra en el exterior de la caja. La distancia desde cada orificio de la pared semicircular al

receptor de pellets es de 25 centímetros, lo cual asegura que el animal no tiene ninguna ventaja de distancia en ninguno de los cinco orificios.

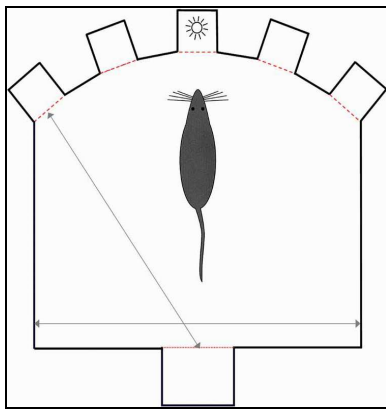


Figura 1. Esquema espacial de la tarea 5CSRTT.

5.1.3 Procedimiento

Para ambos grupos, control y experimental, se les analizó su desempeño en la tarea antes y después de la inducción de Diabetes. Los sujetos fueron alimentados libremente, adquiriendo así una línea base de peso y consumo para cada uno. Posteriormente se les sometió a la reducción del peso al 85%. Una vez que los sujetos alcanzaron el peso criterio, fueron entrenados en la tarea.

Cada ensayo comenzó con el encendido de la luz general, la luz sobre el receptáculo de pellets, y la entrega de un pellet. Una vez que se detectó la entrada al comedero, se apagaba la luz general durante 5 segundos (Tiempo entre ensayos, o Inter trial interval, ITI) y posteriormente se encendía la luz en alguno de los cinco orificios, seleccionado de manera cuasialeatoria, con la única restricción de que no se seleccione el mismo orificio en tres ocasiones seguidas. La duración del estímulo estaba determinada por la fase en la que se encuentra el sujeto, mismas que se mencionarán más adelante. A partir de que la luz se apagaba, el sujeto contaba con un tiempo limitado de 5 segundos para emitir la respuesta de insertar su nariz dentro del orificio en el cual se encendió la luz y romper el rayo infra-rojo. Si el sujeto respondía correctamente, se le hacía entrega de un pellet y el ciclo reiniciaba. Si el sujeto respondía incorrectamente o si no emitía ninguna respuesta (catalogada como “omisión”), iniciaba un tiempo fuera de 5 segundos de oscuridad dentro de la caja, después del cual el ciclo iniciaba de nuevo. La prueba también toma en cuenta las llamadas respuestas prematuras, es decir las realizadas antes de que se presentara el estímulo; así como las respuestas perseverantes, es decir las que fueron realizadas de manera persistente por el sujeto posteriormente a la primera

respuesta una vez presentado el estímulo. A lo largo de las sesiones, y dependiendo del desempeño de cada individuo, la duración del estímulo fue disminuyendo, o por definición del protocolo, de fases. La prueba constó de 10 fases, cada fase requería de ciertos criterios que el sujeto debía cumplir para poder ingresar a la siguiente fase. La siguiente tabla describe cada fase con detalle:

Etapa	Duración del Estímulo (segs)	ITI (segs)	Tiempo del estímulo (segs)	Criterio para pasar a la siguiente etapa
1	30	2	30	≥ 30 ensayos correctos
2	20	2	20	≥ 30 ensayos correctos
3	10	5	10	≥ 50 ensayos correctos
4	5	5	5	≥ 50 ensayos correctos > 80% exactitud
5	2.5	5	5	≥ 50 ensayos correctos > 80% exactitud <20% omisiones
6	1.25	5	5	≥ 50 ensayos correctos > 80% exactitud <20% omisiones
7	1	5	5	≥ 50 ensayos correctos > 80% exactitud <20% omisiones
8	0.9	5	5	≥ 50 ensayos correctos > 80% exactitud <20% omisiones
9	0.8	5	5	≥ 50 ensayos correctos > 80% exactitud <20% omisiones
10	0.7	5	5	≥ 50 ensayos correctos > 80% exactitud <20% omisiones

Tabla 1. Fases de la prueba 5CSRTT

Cada sesión de la prueba constó de 100 ensayos o media hora, lo que ocurriera primero. (Bari, Dalley y Robbins, 2008). Cuando el desempeño de cada sujeto se consideró estable, lo cual sucede aproximadamente a los 50 días, se formaron los grupos control y experimental por medio de la igualación con base en el desempeño en la tarea. De manera aleatoria se seleccionó un grupo al cual se le indujo Diabetes

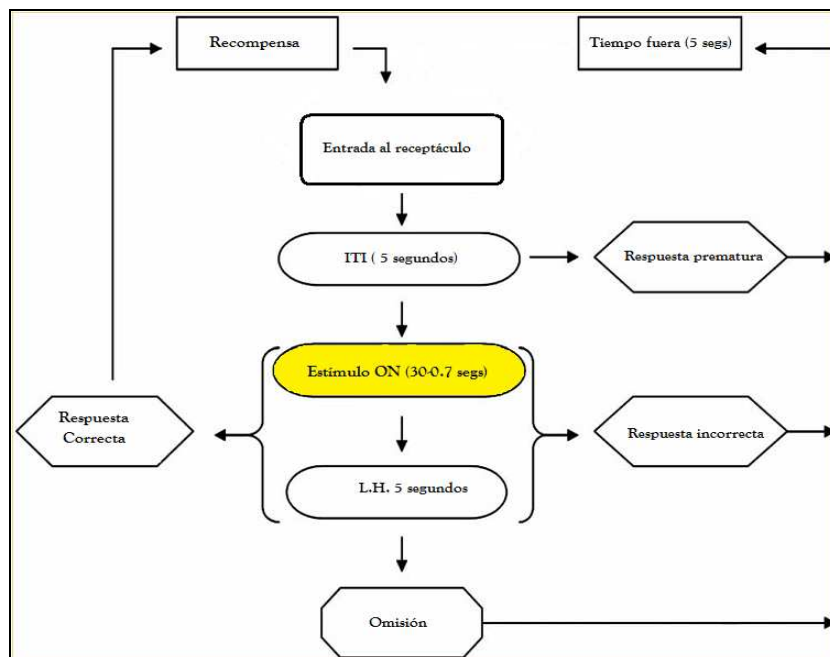


Figura 2. Mapa de la tarea operante.

5.1.4 Inducción de Diabetes

Una vez obtenida la estabilidad en la tarea operante, se realizó la inducción de diabetes experimental en los sujetos por medio de una inyección intra-peritoneal de 50 mg/kg de estreptozotocina (Sigma–Aldrich, EUA), un fármaco que provoca una necrosis selectiva de las células del islote pancreático (productoras de insulina). Al grupo control se le inyectó la cantidad equivalente de vehículo. 48 horas después de la inyección se evaluó el nivel glucémico de los sujetos, y se consideraron diabéticos los sujetos que presentaban un nivel de glucosa mayor a 200mg/dl.

Una vez realizada la inducción de Diabetes, se empleó un sistema comercial de monitorización de glucemia, (Accu-Check Active, Marca Roche), así como tiras reactivas para medición de glucemia del mismo fabricante para evaluar el nivel glucémico de los sujetos regularmente (cada mes aproximadamente), esto a manera de mantener un control sobre de nuestros sujetos experimentales e ir registrando la progresión de la condición diabética.² La muestra de sangre para la medición de glucosa era tomada por medio de un pequeño corte en la punta de la cola de los sujetos. Se extraía una gota de sangre que era colocada directamente en la

² Agradecemos la colaboración del Dr. Enrique Hong Chong por la inducción de diabetes.

tira reactiva, que estaba colocada dentro del aparato medidor de glucosa y así obtener el valor glucémico de cada sujeto.

Nueva línea base de alimento: A los sujetos del grupo control se les disminuyó el peso de nuevo al 85% y a los sujetos del grupo experimental se les alimentó diariamente con el 60% de su consumo basal post-diabetes, ya que no se les podía reducir la ingesta de alimento debido a su condición diabética y a manera de igualar la saciedad de ambos grupos. A todos los sujetos se les sometió de nuevo a la tarea, partiendo de la etapa 10 durante 50 días aproximadamente. En las siguientes tablas se presentan los niveles glucémicos de cada uno de los sujetos, antes y después de la inducción:

Rata	4RD	8RD	1AD	2AD	5AD	7AD	8AD	1ND	2ND	1VD	4VD	2MD	2ROSD	4ROSD
Antes inyección (mg/dL)	120	111	94	100	115	111	106	109	113	112	119	125	108	120
Después Inyección (mg/dL)	542	401	353	506	501	439	471	541	557	480	466	454	480	393

Tabla 2. Niveles de glucosa antes y después de la inducción de DM1 del grupo experimental.

Rata	1RC	6RC	7RC	3AC	4AC	3NC	4NC	7NC	2VC	3VC	5VC	1MC	1ROSC	3ROSC
Antes inyección (mg/dL)	120	104	110	105	111	109	110	110	100	110	113	114	98	89
Después Inyección (mg/dL)	116	92	106	91	107	84.2	93.4	122	99	104	104	80	71	67

Tabla 3. Niveles de glucosa antes y después de la inducción de DM1 del grupo control.

5.1.5 Ejecución Post-Diabetes

Una vez calculados los nuevos requerimientos de comida los sujetos fueron evaluados nuevamente en la tarea durante 50 días aproximadamente. El procedimiento y los criterios de la prueba fueron exactamente los mismos.

Después de que se obtuvieron los datos en la ejecución de la prueba, se introdujeron lo que se denominan “retos” de la tarea. Los retos se implementaron debido a que la variable

independiente parecía no ser tan poderosa por sí sola para otorgar resultados fehacientes; introduciendo los retos podríamos observar los efectos de la diabetes sobre la atención en tareas más complejas. Cada reto se aplicó varias veces y se alternaban con sesiones habituales para asegurar la retención de las ejecuciones estables de los sujetos.

El primer reto fue a) Duración breve de los estímulos – los estímulos de los cinco orificios fueron disminuidos de 0.5 a 0.25 segundos. El segundo reto fue b) Duración de intervalo entre ensayos (ITI) breve y largo – disminución del intervalo entre ensayos. La duración breve consistió en aplicar una serie de duraciones cortas (0.5, 1.5, 3.0 y 4.5 segundos) y la duración larga consistió en una serie de duraciones largas (4.5, 6.0, 7.5 y 9.0 segundos) en lugar de los 5 segundos constantes habituales. Para el caso del reto de ITI largo había que alargar el tiempo máximo de la sesión a 45 minutos para que los sujetos dispusieran de suficiente tiempo para completar los ensayos. Y finalmente c) reto sesión extendida – el tiempo de la sesión de extiende hasta 60 minutos o 200 ensayos.

5.1.6 Análisis de Datos

Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

a) Errores de Omisión – no se emitió respuesta. b) Exactitud – porcentaje de respuestas correctas sobre el número total respuestas (las omisiones no se toman en cuenta). c) Latencia al comedero – tiempo que transcurre entre la entrega del pellet y el rompimiento del rayo infrarrojo en el comedero d) Latencia de Respuestas correctas – tiempo que transcurre entre el inicio del estímulo y el rompimiento del rayo infrarrojo del mismo. e) Respuestas Prematuras – aquellas respuestas realizadas antes de la emisión del estímulo. f) Respuestas Perseverantes – las respuestas que fueron emitidas posterior a la respuesta correcta ó incorrecta.

Los registros considerados fueron aquéllos obtenidos durante los últimos 10 días de la etapa diabetes y se contrastaron con los últimos 10 días previos a la inducción de diabetes. Así mismo, cada una de estas variables fue analizada por medio de un análisis de varianza de medidas repetidas en donde grupo (control o experimental) fue un factor entre-sujetos y el desempeño antes y después de la inyección fue un factor intra-sujetos. Para el análisis de la línea base sólo se consideró el factor de interacción entre los grupos.

Para elaborar el análisis de los retos se tomaron en cuenta cada reto como una variable, originando cinco variables, además del grupo como una sexta y última variable. Durante el análisis de datos de los retos se consideraron 3 factores, a) la condición (o retos), b) el grupo y

finalmente c) la interacción entre inyección-grupo. Cada variable de la prueba durante los retos fue analizada tomando en cuenta estos 3 factores.

5.1.7 Resultados

Evaluación de línea base

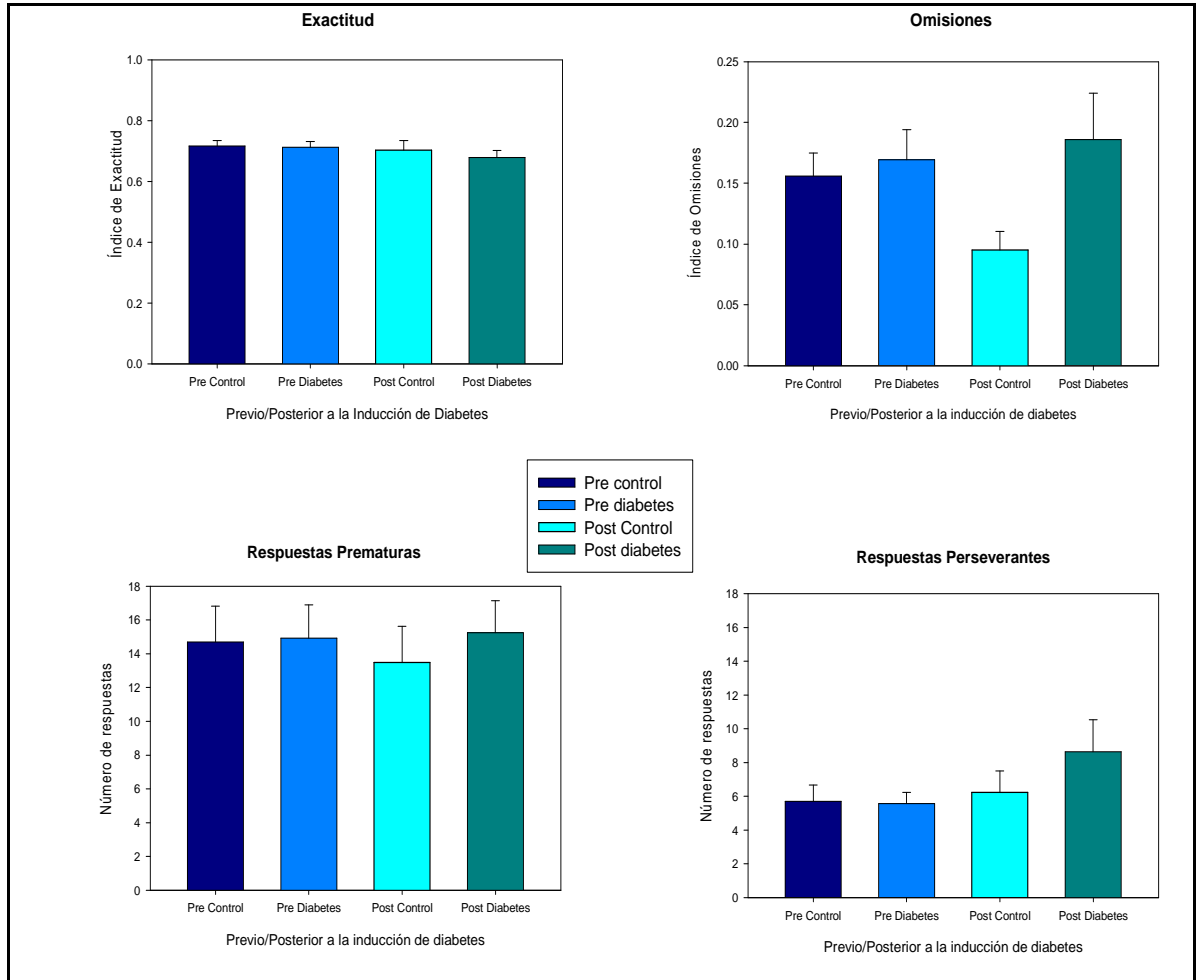


Figura 3. Resultados de Omisiones, Exactitud y Respuestas Prematuras y Perseverantes para cada grupo, previo y posterior a la inducción de diabetes.

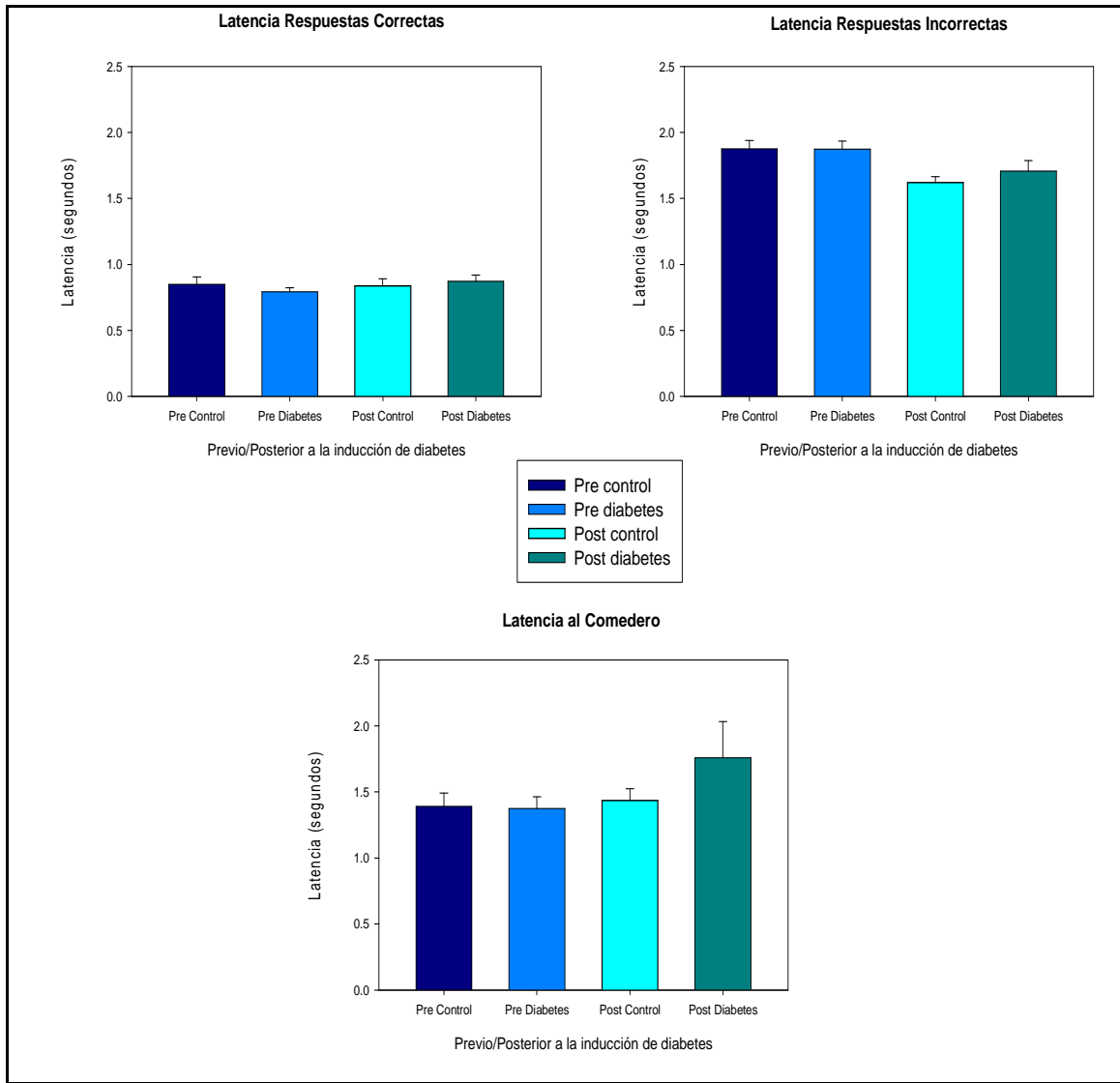


Figura 4. Resultados de las Latencias para cada grupo, previo y posterior a la inducción de DM1.

En la figura 3 podemos observar 4 gráficas distintas, las cuales representan a los resultados de Exactitud, Omisiones, Respuestas Prematuras y Perseverantes. En cada gráfica hay cuatro barras, la primera barra representa al grupo control previo a la inducción de diabetes, la segunda barra representa al grupo experimental previo a la inducción de diabetes, la tercera barra representa al grupo control posterior a la inducción de diabetes y la cuarta barra representa al grupo experimental posterior a la inducción de diabetes.

En el panel superior izquierdo observamos el nivel de exactitud; el grupo control no presenta cambios aparentes en el porcentaje de exactitud; para el grupo experimental parece haber una ligera tendencia a disminuir la exactitud después de la inducción de diabetes, sin

embargo un ANOVA reportó que la interacción grupo-inyección no fue significativa ($F(1, 26)=.389, p=.539$).

En el panel superior derecho observamos el porcentaje de omisiones; los sujetos del grupo control presentan una mejoría en el porcentaje de omisiones después de la inducción de diabetes; los sujetos del grupo experimental no presentan dicha mejoría, incluso se puede observar un aumento del número de omisiones entre el grupo antes y después de la inducción de diabetes. El ANOVA reportó que no existe ninguna interacción grupo-inyección estadísticamente significativa ($F(1,26)=4.495, p=.044$).

En el panel inferior izquierdo podemos observar el número de respuestas prematuras; para el grupo control pareciera existir una disminución en el número de respuestas prematuras posterior a la inducción de diabetes; en el grupo experimental parece existir un ligero aumento en el número de respuestas prematuras posterior a la inducción de diabetes, sin embargo el ANOVA reportó que la interacción grupo-inyección no fue significativa ($F(1, 26)=.297, p=.590$).

En el panel inferior derecho podemos observar el número de respuestas perseverantes; el ANOVA reportó que la interacción grupo-inyección no fue significativa ($F(1, 26)=1.259, p=.272$).

En la figura 4 podemos observar 3 gráficas distintas, las cuales representan a los resultados de las Latencias a Respuestas Correctas, las Latencias a las Respuestas Incorrectas y las Latencias al comedero.

En el panel superior izquierdo observamos la Latencia a Respuestas Correctas representada en segundos. El análisis estadístico demostró que la interacción grupo-inyección no tiene relevancia significativa ($F(1,26)=1.820, p=.189$).

En el panel superior derecho podemos observar la Latencia a Respuestas Incorrectas representada en segundos. El análisis estadístico demostró que la interacción grupo-inyección no fue significativa ($F(1,26)=.417, p=.524$).

En el panel inferior central observamos la Latencia al Comedero representada en segundos. En el grupo control observamos que hay un aumento en la latencia al comedero que es casi imperceptible posterior a la inducción de diabetes, y para el grupo experimental ocurre un aumento que parece ser mucho mayor posterior a la inducción de diabetes; sin embargo el

análisis estadístico demuestra que la interacción grupo-inyección no fue significativa ($F(1,26)=1.804, p=.190$).

Evaluación con retos

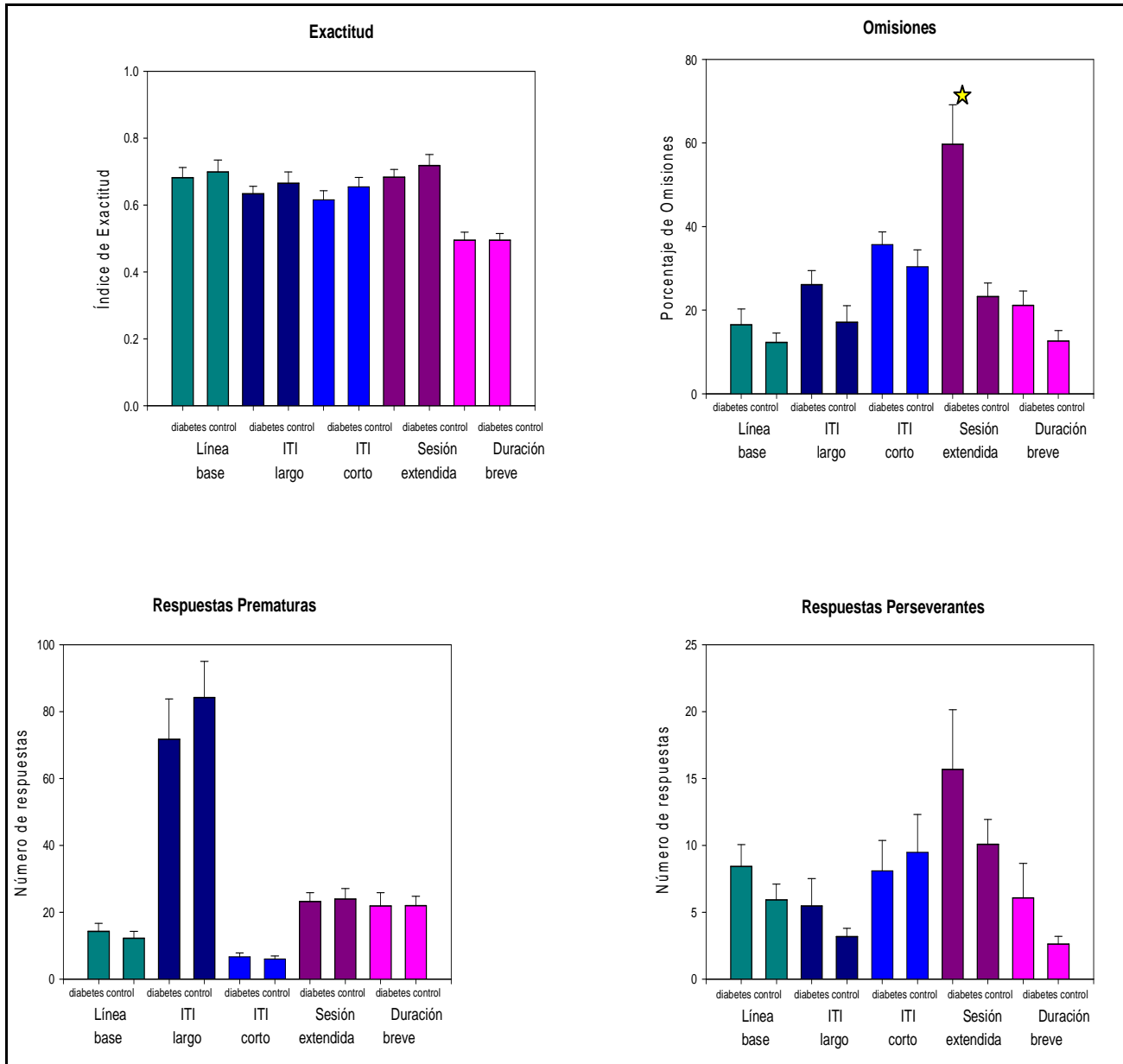


Figura 5. Resultados de Exactitud, Omisiones, Respuestas Prematuras y Perseverantes de cada grupo para cada reto.

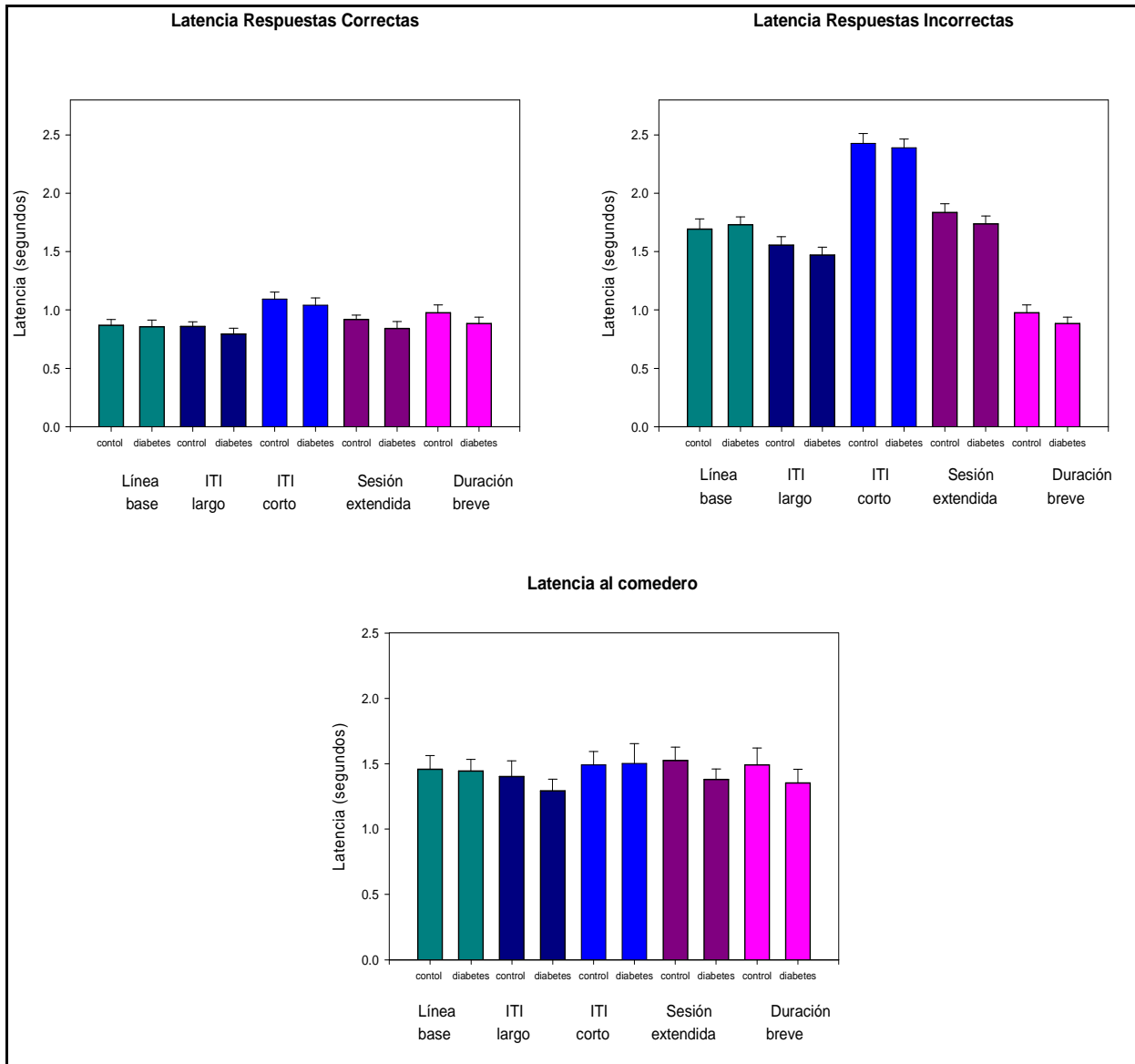


Figura 6. Resultados de las Latencias para cada grupo en cada uno de los retos.

En la figura 5 podemos observar 4 gráficas distintas que resumen la ejecución posterior a la inducción de la diabetes del grupo control y del grupo experimental en las sesiones de retos que fueron descritas en la sección de método. En cada gráfica se contrastan contra dos sesiones de línea base las ejecuciones en los siguientes retos: Intervalo entre ensayos largo, intervalo entre ensayos corto, sesión extendida y duración breve. En cada reto observamos dos barras, una que describe la ejecución del grupo control y otra que describe la ejecución del grupo experimental.

En el panel superior izquierdo se representa el porcentaje de exactitud. Podemos observar que la ejecución durante la condición duración breve aparenta ser la que disminuye notablemente

de la línea base, pero también en los retos ITI largo e ITI corto se observa una disminución en la ejecución. El análisis estadístico demuestra que el factor condición tiene significancia estadística ($F(4, 104)=69.144, p < 0.0$), y el análisis posthoc de Scheffé demuestra que la diferencia se encuentra efectivamente en la duración breve, el ITI largo y el ITI corto contrastados contra la línea base. En cuanto al factor de grupo, el análisis estadístico no demuestra significancia estadística ($F(1, 26)=.463, p=.502$). Finalmente en cuanto a la interacción, el análisis estadístico demuestra que esta no tiene significancia ($F(4, 104)=.630, p=.642$)

En el panel superior derecho se representa el porcentaje de omisiones. Observamos que la ejecución durante las condiciones de sesión extendida e ITI largo del grupo control parece ser notablemente menor que la ejecución del grupo diabetes comparados con la ejecución de ambos grupos en la línea base. También parece haber diferencias entre la línea base y el ITI corto, el reto parece provocar un aumento de omisiones. El análisis estadístico demuestra que el factor condición tiene significancia estadística ($F(4, 100)=19.55, p < 0.05$), y el análisis posthoc de Scheffé indica que la diferencia efectivamente se encuentra en los retos de sesión extendida, ITI corto e ITI largo contrastados contra la línea base. El factor grupo también presenta una diferencia que es estadísticamente significativa ($F(1, 25)=8.199, p=.008$), el grupo control difiere del grupo experimental. Y finalmente, la interacción, en la que el análisis reporta una significancia estadística ($F(4, 100)=7.732, p < 0.05$), la ejecución del grupo experimental durante la sesión extendida es distinta a todas las demás condiciones comparadas con la línea base.

En el panel inferior izquierdo se representa el número de respuestas prematuras. Con respecto al factor condición, se observa que el número de respuestas prematuras es notablemente mayor para el reto ITI largo, y en el reto de sesión extendida el número de respuestas prematuras parece aumentar aunque no de forma tan drástica, ambos comparados con la línea base. El análisis estadístico reporta que existe significancia en el factor condición ($F(4, 104)=65.407, p < 0.0$), y el análisis posthoc de Scheffé indica que la diferencia con la línea base existe en los retos ITI largo y sesión extendida. El factor grupo parece no presentar diferencias en ninguna de las condiciones, lo cual se confirma con el análisis estadístico ($F(1, 26)=.192, p=.664$). Finalmente la interacción tampoco resultó significativa ($F(4, 104)=.697, p=.595$).

En el panel inferior derecho se representa el número de respuestas perseverantes. Se puede observar que para el factor condición la sesión extendida tiene un aumento en las

respuestas, el ITI largo y la duración breve parecen tener un decremento de respuestas, todos comparados con la línea base. El análisis estadístico reporta que el factor condición fue significativo ($F(4, 104)=14.739, p<0.05$), y el análisis posthoc de Scheffé reporta que la diferencia se encuentra efectivamente en la duración breve, el ITI largo y la sesión extendida comparados con la línea base. El factor grupo no presenta diferencias y es comprobado en el análisis estadístico que no reporta ninguna significancia ($F(1, 26)=.811, p=.376$). Finalmente la interacción no provocó ninguna diferencia estadísticamente significativa ($F(4, 104)=1.852, p=.124$).

En la figura 6 podemos observar las 3 gráficas que nos muestran la representación de las Latencias. Todas las gráficas están distribuidas de igual manera que las anteriores.

En el panel superior izquierdo se representan las latencias a responder correctamente. Podemos observar que para el factor de condición los retos de duración breve e ITI corto parecen aumentar en sus latencias, contrastados con la línea base, y esto es estadísticamente significativo cuando se realiza el análisis ($F(4, 104)=15.990, p<0.05$), el posthoc nos confirma que las diferencias efectivamente existen en la duración breve y el ITI corto comparado con la línea base. Tanto para el factor grupo como para la interacción, los análisis estadísticos no reportan ninguna diferencia significativa, ($F(1, 26)=.819, p=.373$) y ($F(4, 104)=.412, p=.799$) respectivamente.

En el panel superior derecho se encuentran representadas las latencias a responder incorrectamente. ITI largo e ITI corto parecen aumentar para ambos grupos las latencias a responder incorrectamente comparados con la línea base. El análisis confirma que hay diferencias significativas ($F(4, 104)=56.356, p<0.05$), y el análisis posthoc de Scheffé reporta que se encuentran en el ITI largo e ITI corto comparados con la línea base. Para el factor de grupo y la interacción no se observan diferencias y esto es confirmado con el análisis estadístico, que reporta ($F(1, 26)=.812, p=.376$) y ($F(4, 104)=.397, p=.810$) respectivamente.

En el panel inferior central se representan las latencias al comedero. Podemos observar en general una ejecución muy similar entre todos los retos comparados con la línea base, tanto para el factor condición, como para el factor grupo y así mismo la interacción inyección-grupo, y estos supuestos son confirmados por el análisis estadístico que no reporta significancia para el factor condición, grupo y su interacción ($F(4, 104)=1.578, p=.185$), ($F(1, 26)=.348, p=.560$) y ($F(4, 104)=.703, p=.591$, respectivamente). El hecho de que no existan diferencias para la

condición nos habla de que en todos los retos los sujetos estuvieron equitativamente motivados a recolectar sus recompensas.

5.1.7 Discusión:

Durante la evaluación de la línea base, la ejecución del grupo control y el grupo experimental previos a la inducción de diabetes fue claramente similar, lo cual indica que ambos grupos lograron aprender la prueba de manera satisfactoria dentro de los estándares establecidos.

Posterior a la inducción de diabetes encontramos que, a pesar de que se podrían observar posibles diferencias entre los grupos, estadísticamente ninguna de ellas llegó a ser significativa. Esto nos demuestra que la variable independiente (inducción de diabetes) no parece tener por sí sola un peso suficiente como para generar cambios en la ejecución de los sujetos durante una evaluación de atención.

A manera de variar las demandas de la prueba se introdujeron cuatro distintos retos una vez que la línea base ya había sido evaluada. La ejecución de cada variable durante cada reto fue comparada contra la ejecución en la línea base. Se tomaron en cuenta 2 factores: condición y grupo, así como su interacción. El hecho de encontrar significancia estadística en cada análisis del factor condición para cada una de las variables de la prueba, nos comprueba que los retos fueron realizados de manera exitosa, es decir, se logró aumentar las demandas de la prueba.

Para el factor grupo la única variable donde se encontraron diferencias significativas fue la de omisiones. Finalmente, para la interacción, de igual manera únicamente se encontraron diferencias significativas en la variable de omisiones.

5.2 Experimento 2: Bisección Temporal

5.2.1 Sujetos: para este experimento se utilizaron 12 de los 28 sujetos anteriores, la mitad pertenecían al grupo control y la otra mitad pertenecían al grupo experimental. Cada una de las ratas habitó en caja individual, en un cuarto con temperatura controlada (20-24 °C), en el cual había acceso libre a agua y eran alimentadas diariamente. Los sujetos tenían 11 meses de edad y 2 meses de diabetes aproximadamente al inicio del experimento.

5.2.2 Aparatos

Se utilizaron seis cajas operantes (MED Associates, Inc., Modelo ENV 008-VP).

5.2.3 Procedimiento

Tarea Operante

La tarea de bisección temporal es una de las más empleadas para la evaluación de la estimación temporal, fue descrita por Church y Deluty en 1977. El experimento consta de 3 fases, las cuales son descritas a continuación.

Fase 1. Habitación

Durante esta fase los sujetos son habituados a presionar las palancas, las cuales jamás habían sido presentadas con anterioridad. Primero se estableció una nueva línea base de pesos, a los sujetos del grupo control se les disminuyó el peso al 80%, y a los sujetos del grupo experimental se les continuó alimentando con el 60% de su consumo basal. Ya que los sujetos estaban estables en este nuevo régimen alimenticio fueron habituados a la caja operante. Se les sometió a sesiones de 30 minutos, en las cuales se colocaban 60 pellets dentro del receptáculo de pellets y se esperaba que cada uno de los sujetos consumiera dichos pellets en su totalidad. Dos sesiones después, se presentaron las palancas y se encendieron las luces colocadas arriba de ellas, y se otorgaba un pellet cada 45 segundos así como también se otorgaba un pellet cada que el sujeto presionara cualquiera de las dos palancas. Posteriormente, una vez que los sujetos lograran obtener ochenta reforzadores en su totalidad, independientemente de las palancas que presionara, se introducía la alternancia entre dos palancas, y con ello los intervalos entre ensayos (ITI). El procedimiento de alternancia consistía en que cada 30 segundos alguna de las luces de las dos palancas era iluminada; si el sujeto presionaba la palanca iluminada se le otorgaba un reforzador, si el sujeto presionaba la palanca no iluminada no obtenía ninguna consecuencia. Cuando los sujetos obtenían 60 reforzadores en una sesión de 50 minutos dentro de este procedimiento, la habituación se consideraba finalizada y los sujetos pasaban a la siguiente fase.

Fase 2. Adquisición

Cada sesión consistía en 80 ensayos. Un ensayo comenzaba con el encendido de un tono de 65 decibles (dB) el cual podía presentar una duración de 2 u 8 segundos. La duración del tono era elegida al azar con una probabilidad de 0.5 y con la única restricción de que cada duración no podía ser presentada más de 3 veces seguidas. Cuando finalizaba el tono se encendían las luces de las dos palancas de la caja operante. En los ensayos en los que se presentaba una duración de dos segundos, una respuesta en la palanca correspondiente a C tenía como resultado la obtención de un reforzador, y una respuesta en la palanca correspondiente a L no tenía nada como resultado; por el contrario, si el tono duraba ocho segundos, una respuesta en la palanca L tenía

como resultado la obtención de un reforzador, y una respuesta en la palanca C no otorgaba reforzador.

Todas las respuestas emitidas, independientemente de la obtención del reforzador, dirigían a un intervalo entre ensayos (ITI) de treinta segundos, para después comenzar un nuevo ensayo con la presentación del tono.

Cuando los sujetos habían respondido correctamente el 80% de las veces, se redujo la probabilidad de reforzamiento al 0.75, presentándose las mismas condiciones de cada ensayo. Cuando los sujetos tenían el 80% de respuestas correctas con la nueva probabilidad de reforzamiento durante tres días seguidos, se consideraban aptos para la siguiente fase del experimento.

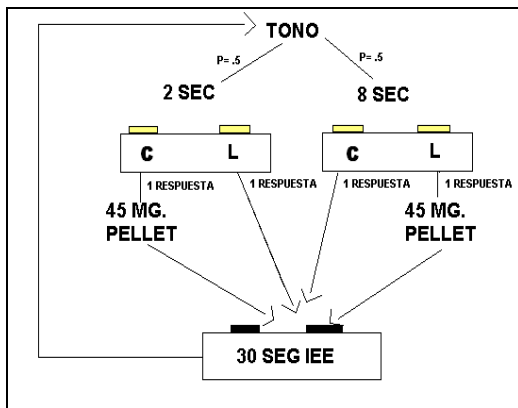


Figura 7. Esquema de la tarea de Adquisición.

Fase 3: Evaluación

En esta fase se presentan durante los ensayos los tonos de dos y ocho segundos, que son denominados para efectos de la misma fase como *ensayos entrenamiento*. Además de estas dos duraciones, se introdujeron cinco nuevas duraciones denominados *ensayos prueba*, cada valor de estos ensayos se encontraba espaciado a manera de equivalencia logarítmica entre los tonos de dos y ocho segundos. Los valores de los tonos de los ensayos prueba son: 2.52, 3.17, 4, 5.04 y 6.35 segundos respectivamente. La probabilidad de ocurrencia de cada tono del ensayo prueba durante la sesión era de 0.25 y no se entregaban reforzadores al finalizar cada ensayo prueba, por el contrario para los ensayos de entrenamiento la probabilidad de reforzador para respuestas correctas era de 1. La fase de evaluación se mantuvo activa durante 15 sesiones consecutivas, cada sesión concluía cuando cada valor de los ensayos prueba era presentado 4 veces (Church y Deluty, 1977).

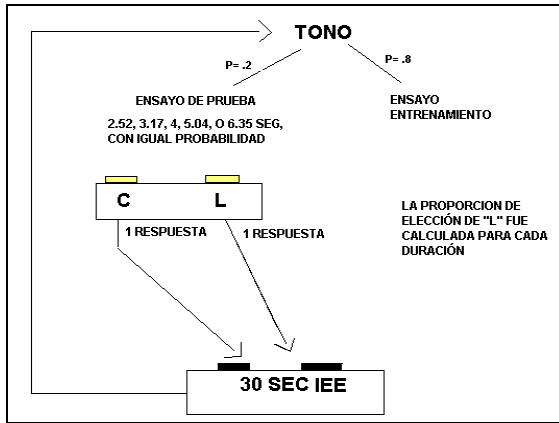


Figura 8. Esquema de la tarea de Evaluación.

5.2.4 Análisis de Datos

La probabilidad de clasificar los estímulos como largos (p-largo) fue calculada para cada duración (valores prueba y valores entrenamiento), y se elaboró una gráfica de p-largo contra duración del estímulo para cada sujeto; a estos datos se les ajustó la siguiente función ojival con dos parámetros libres, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$y = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{T50}\right)^\epsilon}$$

Donde T50 y ϵ son parámetros libres que representan el punto de bisección y la pendiente de la función. El limen se calculó por medio de la mitad de la diferencia entre la duración que provoca la probabilidad larga de 0.75 y la duración que provoca p larga de 0.25. La fracción de Weber se calculó como la razón del limen al punto de bisección. El punto de bisección y la fracción de Weber fueron analizados usando pruebas t independientes.

5.2.5 Resultados

En la figura 9 podemos observar los resultados, promedio de todos los sujetos, de la fase 1, Adquisición: La proporción de respuestas correctas en cada sesión de la tarea hasta que la adquisición fue completada. El grupo experimental adquirió la tarea a la misma velocidad que el grupo control. Un ANOVA indicó efectos significativos de las sesiones en la proporción de las respuestas correctas ($F(12, 96) = 53.69, p < .01$), pero un efecto no significativo para grupo ($F(1, 8) = .37, p = .56$), ni para la interacción entre grupo y sesiones ($F(12, 96) = .28, p = .99$).

En la figura 10 podemos observar los resultados de la fase 2, Evaluación. Los datos de ambos grupos crean curvas muy similares entre la proporción de ensayos en los que la palanca L fue presionada y la duración del estímulo. Los promedios grupales de los parámetros obtenidos

durante esta fase se muestran en la Tabla 4. Durante el análisis estadístico no se encontraron diferencias en la bondad del ajuste de la ecuación a los datos individuales [$t(8) = -.39, p = .70$]. Las pruebas t independientes no revelaron diferencias entre los grupos para tanto el punto de bisección [$t(8) = 51, p = .63$], como la fracción de Weber [$t(8) = -1.32, p = .23$]. Los promedios grupales del punto de bisección no fueron significativamente diferentes a los encontrados en la literatura. Los valores para la fracción de Weber para ambos grupos también fueron similares a los encontrados en sujetos normales.

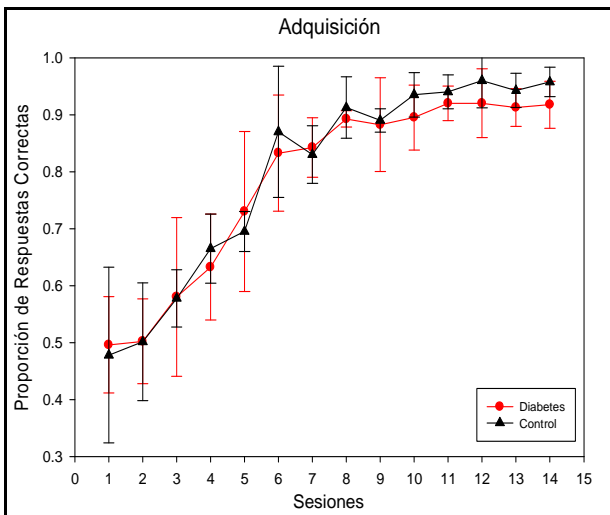


Figura 9. Proporción de respuestas correctas para cada sesión durante la fase de Adquisición, tanto para grupo control como para grupo experimental.

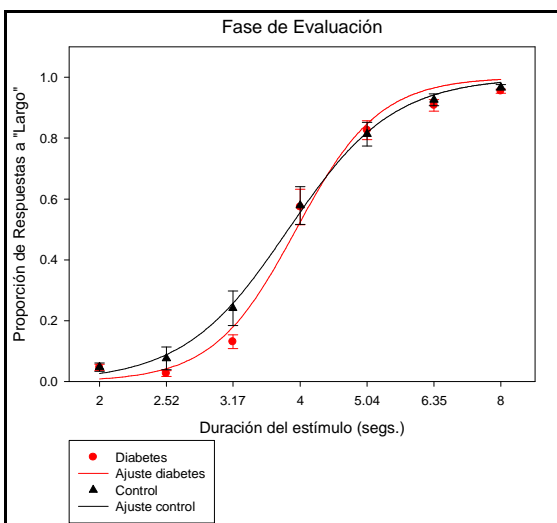


Figura 10. Proporción de respuestas a largo en contraste con la duracion del estímulo durante la fase de Evaluación, para ambos grupos.

Parámetros	Diabetes	Control
Punto de bisección	3.97 ± .13	3.86 ± .18
Límen diferencial	.60 ± .08	.72 ± .09
Fracción de Weber	.15 ± .02	.19 ± .02
Bondad de ajuste	.987 ± .003	.988 ± .002
Nivel de glucosa en sangre (post) (mmol/l)	28.40 ± 1.17	5.78 ± .48

Tabla 4. Parámetros de la función ojival ajustados de los datos de cada sujeto durante la tarea de Bisección, y niveles de glucosa al final del experimento (media y error estándar de la media).

5.2.6 Discusión:

A pesar de que los sujetos se encontraban ya en un estado severo de hiperglucemia, ya que iniciaron el experimento a las 21 semanas de haber sido inyectados con STZ, no existe ningún efecto de la diabetes en el área de estimación temporal, ya que no se afectaron la adquisición, la discriminación y la precisión de las respuestas en la ejecución de los mismos.

Todo lo anteriormente reportado, tanto de la prueba de Atención como la prueba de Bisección Temporal, ¿a qué podemos atribuirlo? Pensamos en 2 posibles consecuencias: Que existe un efecto de aumento en la actividad cognitiva debido a la experiencia de las ratas en pruebas operantes ó que existe un efecto de la privación de alimento, mismos que a su vez podrían estar causando una protección del llamado déficit cognitivo en los sujetos. Al realizar el experimento 3, podríamos entonces confirmar o descartar estas suposiciones, ya que la literatura confirma que en el área de orientación espacial sí existe un efecto de la diabetes sobre la ejecución de la prueba de laberinto T.

5.3 Experimento 3: Orientación Espacial

5.3.1 Sujetos

Se utilizaron los mismos 12 sujetos que el experimento de Bisección Temporal. Las condiciones de alimento y habitación fueron las mismas.

5.3.2 Aparato

Se ensambló un laberinto en T en el laboratorio. El piso y las paredes del laberinto estaban hechos de madera. El área de inicio consistía en un cuadrado de 20cm x 20 cm, seguido de un corredor de 60 cm de largo que separaba la entrada de los brazos de elección. Cada brazo meta

media 40 cm de largo y 20 cm de ancho, y tenía un comedero de 9 cm de ancho, 4.5 cm de largo y 4 cm de alto al final del mismo. El área de inicio se abría hacia el corredor mediante una puerta deslizante, y también existían dos puertas deslizables colocadas al inicio de cada brazo de meta.

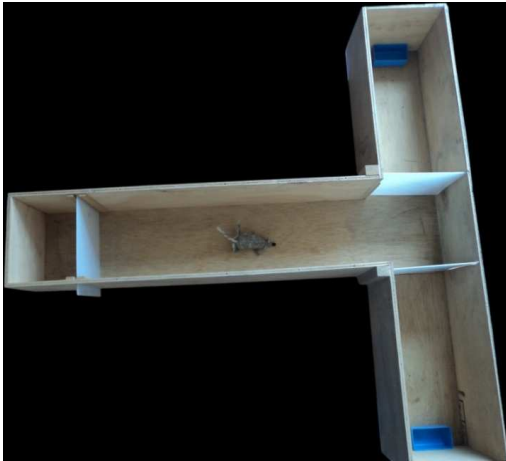


Figura 11. Partes del laberinto T.

5.3.3. Procedimiento

Con el fin de facilitar la conducción del experimento los sujetos se dividieron en tres grupos, dando lugar a 4 sujetos por grupo balanceados en número de sujetos control y sujetos experimentales

Fase 1: Habitación

Hubo 3 sesiones de habituación, en las que un sujeto era introducido al laberinto T y se le permitía explorarlo durante 5 minutos, los comederos contenían cinco pellets y el corredor del laberinto tenía cinco pellets colocados en su extensión. Finalizados los 3 días de la habituación los sujetos pasaron a la siguiente etapa.

Fase 2: Alternancia Recompensada

Para esta tarea se utilizó la versión de elección forzada de la prueba de laberinto T. Un ciclo completo consiste en la combinación de un ensayo forzado y un ensayo libre. La prueba tiene varios ciclos en los cuales se tiene la finalidad de que en el ensayo libre el sujeto elija un brazo del laberinto el cual no visitó en el ensayo anterior, durante el ensayo forzado. En el primer ensayo, se presentaba sólo una de las puertas de los brazos meta abierta, así que el sujeto era forzado a entrar a éste. Cuando el sujeto consumía sus cinco pellets asignados en el comedero, se le llevaba al área de inicio y después de 10 segundos se le presentaba el ensayo libre, en el cual el sujeto elegía el brazo al cual visitar. Los pellets restantes se encontraban en el brazo que el

sujeto no había visitado en el ensayo forzado. En el caso de que el sujeto entrara al brazo incorrecto, la puerta se cerraba y el sujeto era retenido dentro del brazo durante 10 segundos. En el caso de que el sujeto entrara al brazo correcto, la puerta se cerraba, y se le permitía al sujeto consumir sus reforzadores (10 segundos). El criterio para considerar una entrada al brazo era la presencia de las cuatro patas en el brazo elegido. Después de un ciclo completado, los demás sujetos de un grupo fueron sometidos a la misma prueba, así que el intervalo entre los ciclos para cada sujeto consistía de alrededor de 4-5 minutos. Este ciclo se repetía por 10 ensayos cada día, durante 3 días consecutivos. El laberinto se limpiaba completamente al final de cada sesión, pero la orina y las heces, si es que estaban presentes, se removían al final de cada ciclo. La asignación de qué brazo se visitaba en el ensayo forzado era elegida cuasi-aleatoriamente, con las restricciones de que el mismo brazo no podía ser visitado más de 3 veces en una serie, además de que se presentaba el mismo número de brazos meta izquierdos y brazos meta derechos. El orden de ensayos forzados para brazo izquierdo y brazo derecho fue el mismo para todos los sujetos, y el orden era cambiado al inicio de cada sesión (Deacon & Rawlins, 2006)

5.3.4 Análisis de Datos

Se calculó el porcentaje de respuestas correctas para cada sujeto en cada sesión, y se realizó un ANOVA mixto, los factores fueron grupo y sesiones.

5.3.5 Resultados

La figura 12 muestra el número de respuestas correctas \pm SEM en cada una de las tres sesiones del experimento. El ANOVA reportó un efecto significativo de grupo ($F(1, 8) = 8.35, p = .02$), con la proporción media de respuestas correctas siendo $.88 \pm .02$ para los sujetos control, y $.67 \pm .06$ para el grupo experimental. El efecto de la sesión, y la interacción entre grupo y sesión, no fueron significativos ($F(2, 16) = 1.61, p = .23$ y $F(2, 16) = .77, p = .48$, respectivamente).

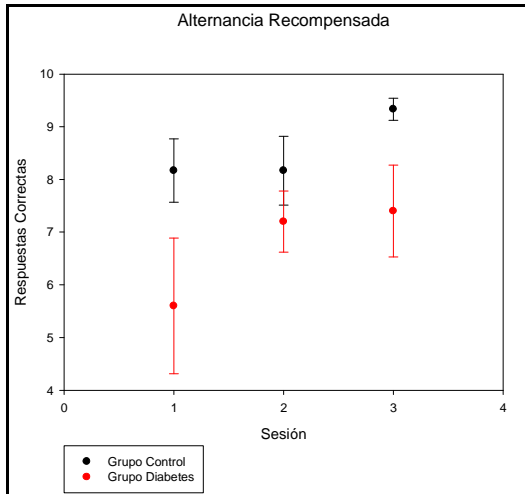


Figura 12. Resultados de alternancia recompensada.

Promedio de respuestas correctas por sesión \pm error estándar de la media para cada grupo.

5.3.6 Discusión

Los resultados obtenidos de esta prueba muestran consistencia con el hecho de que en ratas diabéticas la orientación espacial se encuentra afectada. Además de que descartan el hecho de que pudiera existir un fenómeno de protección cognitiva debido a la cantidad de pruebas operantes a las que los sujetos experimentales fueron sometidos, así como también la existencia de algún efecto motivacional a causa de la restricción alimenticia de los sujetos.

6. Discusión general

Primero, hay que constatar que, en efecto, debido a la acción de la estreptozotocina, los sujetos experimentales padecían Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), lo cual se manifestó en los típicos síntomas de esta enfermedad como lo son la polifagia, poliuria, e ingesta excesiva de agua. Más avanzado en el entrenamiento también observamos algunos síntomas de retinopatía y un considerable decremento en el peso corporal. Podemos entonces asumir que si esto sucedía, también estaba sucediendo la llamada “encefalopatía diabética” y se deberían comenzar a manifestar los efectos de la misma en los sujetos. Para tener una medida objetiva del grado de diabetes, se realizaron mediciones de glucosa por medio de un pequeño corte en la punta de la cola para obtener una muestra de sangre. Estas mediciones confirmaron las observaciones recién descritas, pues todos los sujetos experimentales, salvo uno, reportaron altos niveles de glucosa en la sangre, que en algunos casos llegaban a rebasar el nivel que el medidor de glucosa podía reportar. Por lo tanto, concluimos que los sujetos experimentales eran definitivamente hiperglucémicos. Con relación al sujeto que no reportó niveles altos de glucosa, es importante

mencionar que a los dos días de haber sido inyectado con estreptozotocina se le había medido la glucosa y había reportado un alto nivel, sin embargo, dos semanas después al medir nuevamente la glucosa se encontró que los niveles estaban similares a los del grupo control. Por estas razones, consideramos de vital importancia realizar un seguimiento de los niveles de glucosa en todos los sujetos durante toda la extensión del experimento.

El experimento de alternancia recompensada confirma que el área cognitiva de orientación espacial si fue afectada por la DM1. Este hecho es consistente con la literatura que reporta que tanto en humanos (Wright, Frier y Dear, 2009) como en otros animales (Biessels, et.al. 1998) los sujetos diabéticos tienen déficits en la orientación en el espacio, y que los mismos se pueden referir directamente al área del hipocampo, misma que a su vez se encuentra relacionada con procesos de aprendizaje y memoria. Nuestro experimento de alternancia recompensada reporta que los sujetos experimentales efectivamente no tuvieron capacidad suficiente para completar la prueba de una manera satisfactoria, por lo que no cabe duda que la DM1 favorece un deterioro en el área de orientación espacial. Una vez que replicamos que la DM1 causa un déficit en orientación espacial, entonces podemos asegurar que el déficit ampliamente reportado estaba presente en nuestros sujetos experimentales y entonces viene al caso la pregunta acerca de la extensión del déficit cognitivo debido a la DM1. Las dos pruebas adicionales que empleamos están relacionadas con este punto.

En cuanto a los resultados de la prueba de bisección temporal, es importante hacer énfasis en que la estimación del tiempo juega un papel crucial en la supervivencia de todo organismo, pues todos los estímulos que se experimentan suceden dentro de un contexto temporal. Es entonces razonable pensar que sin la capacidad de estimar el tiempo, es muy probable que un organismo no logre adaptarse al medio. La estimación del tiempo también se encuentra relacionada con otros procesos cognitivos, tal es el caso de la atención y la memoria. Por lo tanto, nos resultó claro que era necesario explorar la posibilidad de que existiera algún déficit a causa de la DM1 en una prueba de estimación temporal. La prueba nos dio como resultado que los sujetos experimentales no reportaron ningún déficit en el área de estimación del tiempo. En humanos no hemos encontrado ninguna prueba que relacione los efectos de la DM1 con la estimación del tiempo, lo cual es sorprendente, siendo que es de vital importancia para cualquier organismo y su interacción con el medio. Queremos atrevernos a sugerir que estas pruebas se deben llevar a cabo, ya que un modelo animal no hace más que ayudarnos a entender

un fenómeno de maneras que un modelo humano no puede, principalmente por razones éticas; pero en el área de salud nos parece importante notar que mientras más información tengamos de un fenómeno cognitivo, mas podremos entenderle y actuar de manera interdisciplinaria sobre éste.

Por el otro lado, también evaluamos el área de la atención, que para el caso de nuestra prueba, y a manera de evitar alguna generalización, nos enfocamos en el área de atención selectiva, la cual, a grandes rasgos, es la capacidad de elegir un estímulo de interés dentro de un medio que ofrece una gran cantidad de estímulos. La atención selectiva juega entonces un rol crucial dentro de las áreas de aprendizaje y memoria, impactando en la supervivencia de un organismo. Para la especie humana, por ejemplo, la supervivencia en alguna situación puede verse amenazada por un leve incremento en el tiempo de reacción.

La prueba de atención trata específicamente dentro del campo de los tiempos de reacción, y los resultados que obtuvimos a través de ella fueron que, durante la ejecución de la prueba en su versión más básica, los sujetos experimentales no presentaron déficits a causa de la DM1. Cuando se introdujeron los retos en la prueba, los cuales tenían como única meta el agregar dificultades a la misma, primero pudimos notar y comprobar que los retos se realizaron de manera efectiva, pues la demanda cognitiva se logró incrementar como fue demostrado por el decremento en respuestas correctas tanto para los grupos control como para el experimental. Sin embargo, los retos provocaron el mismo efecto en los sujetos diabéticos y los sujetos control. La única excepción a este patrón la encontramos en la variable omisiones en el reto de sesión extendida. De ello podríamos extraer que, durante el tiempo de una sesión básica, 30 minutos aproximadamente, el grupo experimental es capaz de mantener su ejecución dentro de lo esperado en la prueba, pero a manera que aumentamos el tiempo de la prueba, el porcentaje de omisiones aumenta. Es importante enfatizar que incluso en la sesión extendida, el porcentaje de exactitud se ve afectado de igual manera en sujetos experimentales y en sujetos control, lo que indica que una vez que los sujetos diabéticos responden, lo harán bien con la misma probabilidad y con la misma latencia que los sujetos control. El incremento en omisiones indica que la tendencia a responder es lo que se ve afectado.

La sesión extendida, así como los demás retos, tiene como propósito demandar más del sujeto en términos de ejecución, entonces es posible inferir quizá que en ambientes donde un sujeto con casos de diabetes tipo 1 tienen una mayor demanda cognitiva, éstos se encuentran en

problemas y pueden no ser capaces de responder satisfactoriamente, simplemente los sujetos optan por tomar la decisión de no responder ante la presencia de un estímulo.

Ahora bien, relacionando los resultados de la prueba con humanos, podemos mencionar de nuevo el experimento de Holmes, Koepke y Thompson (1986), quienes concluyeron que en un experimento donde hay demandas cognitivas altas, los humanos diabéticos se vieron afectados por niveles de hipoglucemia y no pudieron tener una ejecución esperada, especialmente en el área de tomar una decisión después de la presentación de un estímulo. Las demandas cognitivas altas de este experimento, las podemos relacionar con las demandas cognitivas de nuestro experimento, ya que, aunque las pruebas llevadas a cabo por Holmes, Koepke y Thompson no son las que se denominan realmente la homóloga de nuestra prueba, ésta también analiza tiempos de reacción y niveles de glucosa y los efectos que tiene en áreas cognitivas. Es entonces vital notar que tanto en humanos como en animales, la diabetes mellitus si bien no está causando un déficit como tal, sí está mermando la capacidad de los sujetos de ejecutar una tarea con demanda cognitiva mayor a la acostumbrada de una forma satisfactoria.

En términos generales, los resultados de las pruebas empleadas en el presente trabajo confirman que la DM1 tiene un efecto negativo sobre la orientación espacial. No es raro encontrar en la literatura la idea de que la diabetes provoca deterioros en la cognición. Sin embargo, el sustento para esta afirmación se encuentra exclusivamente en tareas que involucran un componente espacial. Los presentes resultados sugieren que se debe hacer más específica la afirmación, pues en este modelo, como en todos los demás modelos, es imposible generalizar los déficits que podamos encontrar. Queremos agregar que a pesar de que sugerimos que se lleven a cabo más experimentos, sobre todo en humanos, es imposible comparar del todo los modelos, ya que es muy difícil poder encontrar participantes humanos con la diabetes tan desarrollada y tan grave que presentaban nuestros sujetos experimentales. Al final del experimento, el estado de nuestros sujetos sugería la gravedad de la enfermedad, se les observaba muy deteriorados físicamente, y los síntomas observables de la enfermedad no fueron más que aumentando, la poliuria, la polifagia, el tomar agua en exceso, la retinopatía, la pérdida de peso súbita, etc. Sin embargo aclaramos que durante todo el experimento estos síntomas no tuvieron efectos sobre la ejecución de nuestros sujetos, pues a pesar de la gravedad de la enfermedad en nuestros sujetos, hemos obtenido resultados que nos permiten descartar que la diabetes tenga efectos negativos generalizados en la cognición. Entonces es posible considerar que para sujetos humanos que

padezcan de la enfermedad y que tienen la ventaja sobre nuestros sujetos experimentales de recibir tratamiento, la visión de la misma como algo limitante es un tanto nula. Si nuestros sujetos experimentales, con un grado de enfermedad muy deteriorado, fueron capaces de ejecutar cada prueba con éxito, a excepción de la prueba de orientación espacial y el reto en la prueba de atención, es razonable asumir que los humanos se encuentran en muchas mejores condiciones debido al tratamiento médico que reciben.

En apoyo al punto anterior, es importante hacer énfasis en que los modelos animales de diabetes son de suma importancia para entender los fenómenos cognitivos que ocurren a causa de la diabetes de una forma mucho más completa y de una manera mucho más rápida, comparada con modelos longitudinales con participantes humanos que reciben tratamiento. Debido a los puntos anteriormente tratados, quisiera finalizar mencionando los alcances y limitaciones de la presente tesis. Como una limitación se puede mencionar que cuando estudiamos un fenómeno encontrado en seres humanos empleando modelos animales, es necesario considerar que los modelos animales permiten un nivel de análisis diferente, ya que en experimentos con humanos hay distintas variables que podrían provocar resultados muy distintos, como lo son la alimentación, el tratamiento médico, el estado emotivo de los sujetos, la organización familiar y la presencia de la misma en la vida del sujeto, etc. En un laboratorio con animales podemos controlar muchas variables, además que el nivel de análisis queda simplemente en observación del fenómeno y análisis orgánico. Es por ello que nuestros resultados no permiten una generalización directa a seres humanos.

Como alcances es importante mencionar que los estudios de atención y de estimación temporal representan una línea de investigación que no había sido explorada empleando animales diabéticos por estreptozotocina ni ningún otro modelo animal de diabetes. Existen muchos estudios que analizan la orientación espacial; la gran mayoría hablan de déficit cognitivo, pero éste no puede ser generalizado a un concepto tan amplio como es el de la cognición. Por el contrario, es necesario explorar todas las áreas que integran este concepto llamado cognición. Al usar un modelo animal que involucra la ausencia de tratamiento, los resultados serían directamente generalizables únicamente a los que esperaríamos en sujetos humanos que no reciben tratamiento.

Por otro lado, es importante mencionar que los resultados de este experimento y de otros realizados con modelos animales deben hacer contacto con el área de salud, para que, tanto los

déficits encontrados en algunas áreas de la cognición (orientación espacial), como la ausencia de déficits en otras áreas (atención, estimación temporal) sean considerados dentro de una visión integral de la enfermedad. Ello permitiría un entendimiento completo de los procesos físicos y psicológicos que se derivan de la enfermedad, ya que muchos tratamientos se enfocan simplemente en mejorar la calidad de vida desde un punto de vista físico, y el cerebro y sus funciones casi siempre son ignoradas. La ausencia de un déficit cognitivo generalizado como consecuencia de la diabetes tipo 1 es una buena noticia tanto para los pacientes diabéticos como para la población relacionada con ellos, y la misión de un psicólogo en el área de la salud debe ser informarlo a la comunidad interesada.

7. Referencias

- Alvarez, E. O., Beauquis, J., Revsin, Y., Banzan, A. M., Roig, P., De Nicola, A. F., & Saravia, F. (2009). Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes. *Behavioral Brain Research*, *198*(1), 224-230.
- Andreoli, T., Carpenter, C., & Griggs, R. (2003). *CECIL Essentials Of Medicine* (6th ed.): Saunders.
- Balci, F., Ludvig, E., Gibson, J., Allen, B., Frank, K., Kapustinski, B., Brunner, D. (2008). Pharmacological manipulations of interval timing using the peak procedure in male C3H mice. *Psychopharmacology*, *201*(1), 67-80.
- Beck, L. H., Bransome, E. D., Jr., Mirsky, A. F., Rosvold, H. E., & Sarason, I. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *20*(5), 343-350.
- Biessels, G.-J., Kamal, A., Urban, I. J. A., Spruijt, B. M., Erkelens, D. W., & Gispen, W. H. (1998). Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Research*, *800*(1), 125-135.
- Boyette-Davis, J. A., Thompson, C. D., & Fuchs, P. N. (2008). Alterations in attentional mechanisms in response to acute inflammatory pain and morphine administration. *Neuroscience*, *151*(2), 558-563.
- Brands, A. M., Kessels, R. P., de Haan, E. H., Kappelle, L. J., & Biessels, G. J. (2004). Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *European Journal of Pharmacology*, *490*(1-3), 159-168.
- Brito, G. N., & Thomas, G. J. (1981). T-maze alternation, response patterning, and septo-hippocampal circuitry in rats. *Behavioral Brain Research*, *3*(3), 319-340.
- Carli, M., Robbins, T.W., Evenden, J.L. & Everitt, B.J. (1983) Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behavioural Brain Research*. *9*, 361-380.
- Cohen, R., Sparling-Cohen, Y., & O'Donnell, B. (1993). *The Neuropsychology of Attention*: Plenum Press.

- Coslett, H. B., Shenton, J., Dyer, T., & Wiener, M. (2009). Cognitive timing: neuropsychology and anatomic basis. *Brain Research, 1254*, 38-48.
- Church, R. M., & Deluty, M. Z. (1977). Bisection of temporal intervals. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 3*(3), 216-228.
- Deacon, R. M., & Rawlins, J. N. (2006). T-maze alternation in the rodent. *Nature Protocols, 1*(1), 7-12.
- Deary, I. J., Langan, S. J., Hepburn, D., & Frier, B. M. (1991). Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia.*; 34(5):337-44
- Diabetes, C., Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, I., Complications Study Research, G., Jacobson, A. M., Musen, G., Ryan, C. M., Harth, J. (2007). Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The New England Journal of Medicine, 356*(18), 1842-1852.
- Ekstrom, R. B., French, J. W., & Harman, H. H. (1979). Cognitive factors: Their identification and replication. *Multivariate Behavioral Research Monographs, 79*(2), 3-84.
- Farr, S. A., Banks, W. A., La Scola, M. E., & Morley, J. E. (2002). Blind mice are not impaired in T-maze footshock avoidance acquisition and retention. *Physiology and Behavior, 76*(4-5), 531-538.
- Ferguson, S. C., Blane, A., Perros, P., McCrimmon, R. J., Best, J. J., Wardlaw, J., Frier, B. M. (2003). Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes, 52*(1), 149-156.
- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's Law in animal timing. *Psychological Review, 84*(279-325).
- Gispén, W. H., & Biessels, G. J. (2000). Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in Neurosciences, 23*(11), 542-549.
- Hellström, Å., Lang, H., Portin, R., & Rinne, J. (1997). Tone duration discrimination in Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 35*(5), 737-740.
- Hille, C., Bate, S., Davis, J., & Gonzalez, M. I. (2008). 5-HT4 receptor agonism in the five-choice serial reaction time task. *Behavioral Brain Research, 195*(1), 180-186.

- Holmes, C. S., Koepke, K. M., & Thompson, R. G. (1986). Simple versus complex performance impairments at three blood glucose levels. *Psychoneuroendocrinology*, *11*(3), 353-357.
- Lalonde, R. (2002). The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*(1), 91-104.
- Lezak, M. (1976). *Neuropsychological Assessment*: Oxford University Press
- Malapani, C., & Fairhurst, S. (2002). Scalar Timing in Animals and Humans. *Learning and Motivation*, *33*(1), 156-176.
- Maricq, A. V., & Church, R. M. (1983). The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology*, *79*(1), 10-15.
- Mirsky, A. F., Anthony, B. J., Duncan, C. C., Ahearn, M. B., & Kellam, S. G. (1991). Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. *Neuropsychology Review*, *2*(2), 109-145.
- Morris, C., & Maisto, A. (2005). *Introducción a la Psicología* (11 ed.): Pearson.
- Muir, J. L. (1996). Attention and stimulus processing in the rat. *Cognitive Brain Research*, *3*(3-4), 215-225.
- Nichelli, P., Alway, D., & Grafman, J. (1996). Perceptual timing in cerebellar degeneration. *Neuropsychologia*, *34*(9), 863-871.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). The Hippocampus as a Cognitive Map. *Clarendon/Oxford University Press*.
- Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, *163*(3-4), 362-380.
- Ryan, C. M., Geckle, M. O., & Orchard, T. J. (2003). Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*, *46*(7), 940-948.
- Schulinkamp, R. J., Pagano, T. C., Hung, D., & Raffa, R. B. (2000). Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *24*(8), 855-872.
- Vicens, P., Redolat, R., & Carrasco, M. d. C. (2003). Aprendizaje espacial y laberinto de agua: metodología y aplicaciones. *Psicothema*, *15*(4), 539-544.
- Wright, R. J., Frier, B. M., & Deary, I. J. (2009). Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on spatial abilities in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *32*(8), 1503-1506.

APÉNDICES

1. Tabla de artículos

<u>Hallazgos</u>	<u>Edades</u>	<u>Déficit</u>	<u>Autores</u>	<u>Sujetos</u>
Los episodios repetitivos de hipoglucemia severa tienen un efecto significativo sobre la función intelectual en pacientes con un nivel cognitivo maduro al momento de adquirir la enfermedad.	25-52 años	Episodios repetitivos de hipoglucemia VS prueba WAIS y NART	Deary, Langan, Graham, Hepburn y Frier	Dos grupos adultos: 1= 24 pacientes diabéticos habían experimentado al menos cinco episodios severos de hipoglucemia; 2= 23 pacientes diabéticos que jamás habían experimentado algún episodio hipoglucémico severo
La hipoglucemia causa decrementos significativos en las pruebas de orientación espacial en adultos con Diabetes Mellitus.	25-37 años	Habilidades espaciales	Wright, Frier y Deary	16 adultos con DM1
Encontraron correlaciones entre la capacidad de mantener la atención y el procesamiento de la información y los episodios de hipoglucemia. Ambos como aspectos funcionales del cerebro.	20-45 años	Procesamiento de la información y atención	Ferguson, Blane, Perros, McCrimmon, Best, Wardlaw, Deary y Frier	74 adultos con DM1
Durante la ejecución de tareas de tiempos de reacción, no se encuentran déficits en las pruebas simples motoras y perceptivas, pero en la prueba compleja se reporta que durante la ejecución las latencias en el proceso de decisión se vieron decrementadas significativamente durante la hipoglucemia	18 a 35 años	Variaciones en niveles de glucosa y respuestas en tiempos de reacción	Holmes, Koepke y Thomson	24 adultos con DM1
Encuentran decrementos en la eficiencia psicomotora y un decremento general de velocidad de procesamiento en el grupo diabético	18 - 55 años	Eficiencia psicomotora y procesamiento de la información	Ryan, Geckle y Orchard	103 adultos con DM1
No se encuentra ninguna alteración a largo plazo relacionada con la diabetes y los diversos campos de la cognición.	13 - 39 años	Diabetes y diversos aspectos de la cognición	Diabetes Control and Complications Trial Study Group	1441 sujetos con DM1
Dificultad en el aprendizaje de la tarea, exhibiendo un aumento en la latencia de la conducta de escape y una eficacia de aprendizaje de conducta de evitación decrementada	16 semanas de edad	Condicionamiento de conducta de evitación	Alvarez, et.al.	Ratones con diabetes inducida por medio de inyección de estreptozotocina
Déficits de orientación espacial usando un laberinto de agua. Los sujetos tenían afectados el aprendizaje de la tarea y la potenciación a largo plazo hipocampal. También hablan de un aumento en la latencia a nadar y alcanzar la meta.	N/D	Aprendizaje y potenciación a largo plazo	Biessels, et. al	10 ratas con diabetes inducida por medio de inyección de estreptozotocina