Biblioteca Digital
F C E N - U B A

BIBLIOTECA CENTRAL LUIS F LELOIR
BIBLIOTECA CENTRAL LELOIR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES UBA

Tesis Doctoral

Caracterización de redes insulares en enfermedades neurodegenerativas y lesiones: análisis de neuroimágenes asociadas a déficits conductuales

García Cordero, Indira Ruth

2019

Este documento forma parte de las colecciones digitales de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en bibliotecadigital.exactas.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the digital collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in bibliotecadigital.exactas.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:
García Cordero, Indira Ruth. (2019). Caracterización de redes insulares en enfermedades neurodegenerativas y lesiones: análisis de neuroimágenes asociadas a déficits conductuales. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
https://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n6629_GarciaCordero

Cita tipo Chicago:
García Cordero, Indira Ruth. "Caracterización de redes insulares en enfermedades neurodegenerativas y lesiones: análisis de neuroimágenes asociadas a déficits conductuales". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2019.
https://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n6629_GarciaCordero

EXACTAS UBA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

UBA
Universidad de Buenos Aires

Dirección: Biblioteca Central Dr. Luis F. Leloir, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Intendente Güiraldes 2160 - C1428EGA - Tel. (++54 +11) 4789-9293

Contacto: bibliotecadigital.exactas.uba.ar

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Caracterización de redes insulares en enfermedades neurodegenerativas y lesiones: análisis de neuroimágenes asociadas a déficits conductuales

Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área de Ciencias Biológicas

Lic. Indira Ruth García Cordero

Director de tesis: Dr. Agustín Ibáñez

Consejero de estudios: Dra. Haydeé Viola

Lugar de trabajo: Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), Fundación INECO, Universidad Favaloro

Buenos Aires, 2019

Fecha de defensa: 22 de marzo de 2019

AGRADECIMIENTOS

A Agustín Ibáñez y a Lucas Sedeño por su apoyo incondicional y la formación brindada en todos estos años.

A mis adorados compañeros del Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias. Por más risas y mates juntos, que llenan mi corazón de alegría todos los días.

A mis queridos amigos facultativos, que aún en caminos separados, seguimos estando más unidos que nunca.

A Bel y Coni, mis amigas y hermanas.

A Blas, el amor de mi vida.

A mi familia: Mamá, Norman, Gala y la hermosa Juana. A mi Pepo querido. Los amo.

RESUMEN GENERAL

El estudio de la corteza insular (CI) es de gran interés en las neurociencias contemporáneas por su participación en múltiples procesos perceptuales, afectivos y cognitivos. Un marco teórico integrador para la comprensión de estos procesos es el estudio de la interocepción y el monitoreo cognitivo. Ambos involucran la percepción y supervisión, tanto del estado corporal como de procesos cognitivos de alto orden respectivamente, y tienen bases funcionales y neuroanatómicas asociadas con la CI. En particular, los déficits en el procesamiento interoceptivo podrían relacionarse con fallas en el monitoreo, y ambos estarían vinculados con un procesamiento insular afectado. De hecho, la CI también se vincula con procesos de autoevaluación y de detección consciente de errores, habilidades necesarias para un monitoreo adecuado. Asimismo, la anosognosia (falta de conciencia de padecer una enfermedad) es un trastorno característico de las demencias y de ciertos accidentes cerebrovasculares (ACV), que también estaría asociado a alteraciones de monitoreo e interocepción. Sin embargo, se conoce poco si las diferencias fisiopatológicas asociadas a la neurodegeneración y a los ACV (en pacientes con lesión insular) afectan en forma diferencial a las redes insulares. En este contexto, se abre una nueva avenida para el estudio del rol de la CI en modelos de lesiones múltiples (degeneración y ACV) por ser una región clave de integración del procesamiento cognitivo y corporal. Esto, además, permitiría un mejor entendimiento de ciertas enfermedades y déficits conductuales subyacentes al daño insular. En la presente tesis se exponen tres estudios que exploraron, mediante el modelo de lesión basado en ACV (lesión focal) y neurodegeneración: (a) la conectividad de la CI y su afectación diferencial según el tipo de fisiopatología; (b) las redes insulares involucradas en las diferentes dimensiones interoceptivas; y (c) los correlatos neuroanatómicos del monitoreo cognitivo explícito e implícito. El modelo de lesión (pacientes con lesión/atrofia insular) permite relacionar la ubicación del daño cerebral con los distintos patrones de conectividad y perfiles de afectación conductual. Por esta razón, se evaluaron pacientes con lesiones cerebrales focales fronto-insulares causadas por ACV (LFI) y con neurodegeneración selectiva fronto-insular asociada a demencia frontotemporal variante conductual (vcDFT). También se estudiaron pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA), como modelo de degeneración contrastiva ya que afecta mayormente áreas cerebrales posteriores (parietales y temporales), y un grupo de sujetos sanos. Los estudios se realizaron a través de la aplicación de tareas conductuales de interocepción cardíaca y monitoreo explícito e implícito, que fueron previamente validadas, y permitieron diferenciar los distintos perfiles patológicos de cada enfermedad. Estas medidas conductuales fueron combinadas con técnicas de morfometría basada en vóxeles (MBV) y de mapeo de síntomas de lesión basado en vóxeles (MSLBV) que posibilitaron asociar la atrofia o lesión de los pacientes con los déficits conductuales. Además, se aplicaron medidas de conectividad funcional en resonancia magnética

funcional (RMf) de cerebro para estudiar el grado de acoplamiento de la actividad de la CI y de sus redes y su relación con las tareas administradas. En el Estudio I, se evaluó el impacto diferencial de la neurodegeneración y de las lesiones focales producidas por ACV en la conectividad funcional local y global de las redes insulares. En el Estudio II, se midió (a través de registros de electroencefalografía) el correlato cortical de la interocepción (el potencial evocado cardíaco -PEC-) y la conectividad funcional de las redes insulares en tres dimensiones interoceptivas. En el Estudio III, se abordó el impacto de la neurodegenación y el ACV en el monitoreo implícito y explícito. Los resultados del Estudio I evidenciaron que la conectividad intra-insular, a diferencia de la conectividad global, distinguió mejor entre etiologías diferentes (lesión focales versus neurodegeneración), demostrando que la fisiopatología puede tener un impacto diferencial en la conectividad funcional insular. En el Estudio II, se encontró que los pacientes con LFI y neurodegeneración presentaron alteraciones en el procesamiento interoceptivo basal, que fueron acompañadas por una modulación atípica del marcador cortical cardíaco (PEC). Además, el desempeño en el procesamiento interoceptivo se asoció con la CI y sus conexiones. Por otro lado, la capacidad de aprendizaje interoceptivo (mejora de la precisión interoceptiva después de la retroalimentación cardíaca) estuvo preservada en los pacientes con daño frontal (vcDFT y LFI) y afectada en la EA (asociada al volumen de regiones hipocampales y orbitofrontales). Finalmente, el monitoreo o conciencia interoceptiva (la relación entre el juicio de valor sobre el desempeño interoceptivo y el desempeño real de los participantes) estuvo afectado sólo en los cuadros neurodegenerativos, dependiendo críticamente de regiones de memoria (fronto-hipocampales). En el Estudio III, se administró una tarea perceptual en la cual los participantes tuvieron que brindar juicios de confianza (monitoreo) sobre su desempeño de manera explícita e implícita. Aquí, encontramos un patrón diferencial en los reportes: los pacientes con afectación frontal (vcDFT y LFI) exhibieron un correcto reporte explícito, pero presentaron un exceso de confianza cuando tuvieron que apostar en base a su desempeño (monitoreo implícito). Los pacientes con EA presentaron alteraciones tanto en el monitoreo explícito como implícito. El monitoreo explícito se asoció con áreas ventromediales y el implícito, con áreas fronto-temporo-insulares, lo que permitió realizar un mapeo diferencial de ambos dominios. Los tres estudios que componen esta tesis brindan implicancias teóricas y clínicas respecto de la CI y sus redes. En primer lugar, los mecanismos fisiopatológicos específicos de cada enfermedad (ACV o neurodegeneración) afectan en forma diferencial la conectividad funcional de la CI. El abordaje de pacientes con afectación insular permitió relacionar la ubicación del daño cerebral con los distintos patrones de lesión/atrofia, conectividad y perfiles de afectación conductual, tanto del monitoreo interoceptivo como cognitivo. Los resultados de estas tesis muestran cómo el daño insular compromete conexiones fronto-temporo-insulares, afectando de manera diferencial las dimensiones interoceptivas y de

monitoreo, lo que apoya el rol de la CI en ambos procesos. Estos hallazgos brindan evidencia de la importancia de la CI en la caracterización y diferenciación de perfiles cognitivos patológicos, destacando su posible rol como potencial marcador neurocognitivo de enfermedades neurológicas.

Palabras clave: corteza insular, interocepción, monitoreo, estudios de lesión, neurodegeneración, ACV, PEC, lesiones focales, morfometría, conectividad funcional.

Characterization of insular networks in neurodegeneration and stroke: a link between neuroimaging and behavioral deficits

ABSTRACT

The insular cortex (IC) has been gaining increasing attention in current neuroscience given its involvement in multiple cognitive, affective, and perceptual processes. A fruitful theoretical framework to understanding its operations comes from the study of interoception and cognitive monitoring, two domains which require the sensing of bodily and high-order functions, with sources in the IC. In particular, interoceptive deficits might be related to disruptions of monitoring, and both could be linked to aberrant insular processing. In fact, the IC is also related to self-knowledge and conscious detection of errors, two critical skills for monitoring processes. Likewise, anosognosia (unawareness of one's own impairments) is a characteristic symptom of dementia and some cases of stroke would also be strongly related to monitoring and interoceptive deficits. However, little is known about how the physiopathological mechanisms of neurodegeneration and stroke affect insular network integrity as well as interoceptive and monitoring processes. Against this background, the present thesis encompasses three studies that explored from neurodegenerative and focal (stroke) lesion models to examine: (a) the connectivity of the IC and its differential disruption in each physiopathology; (b) the IC networks involved in different interoceptive dimensions; and (c) the neuroanatomical correlates of implicit and explicit monitoring. The lesion models afforded by patients with insular damage (lesion or atrophy) allow establishing anatomical correlations between IC damage, particular connectivity alterations, and distinctive behavioral profiles. In this context, we evaluated fronto-insular stroke patients (FIS), exhibiting focal lesions; and patients with behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), presenting specific fronto-insular neurodegeneration. In addition, we assessed patients with Alzheimer's disease (AD) –as a contrastive degeneration model exhibiting posterior (parietal and temporal) cortical atrophy– and a group of neurologically healthy subjects. Behavioral tasks were applied to measure cardiac interoception and explicit and implicit monitoring. These behavioral measures were combined with voxel-based morphometry (VBM) and voxel-lesion symptom mapping (VLSM), which can reveal associations between atrophy or lesion patterns and the patients' behavioral deficits. In addition, we relied on functional connectivity measurements, derived from functional magnetic resonance imaging, to study functional coupling patterns involving IC networks and their relation with behavioral outcomes. In the study I, we evaluated the relation of neurodegeneration and stroke with local and global functional connectivity. In the study II, we employed electroencephalographic measures to examine the cortical signatures of interoceptive processes through the heartbeat evoked potential (HEP), as well as structural VBM and functional

connectivity within three interoceptive dimensions. In the study III, we assessed explicit and implicit monitoring and their disruptions in each pathological model using VBM. Results of the study I showed that intra-insular connectivity, relative to large-scale connectivity, offers better discrimination between FIS and bvFTD patients, suggesting that specific physiopathological processes could differentially impact IC functional connectivity. In the study II, we found that patients with FIS and neurodegeneration presented alterations in interoceptive processing, together with abnormal modulations of the HEP. In addition, interoceptive performance was associated with the IC and its connections. On the other hand, interoceptive learning (improvement of interoceptive accuracy after cardiac feedback) proved preserved in frontal damaged patients (bvFTD and FIS) and affected in AD (associated with hippocampal and orbitofrontal regions). Finally, interoceptive awareness (metacognitive processes underlying confidence about one's own performance) was affected only in neurodegenerative conditions and critically depended on memory-related (fronto-hippocampal) regions. In the study III, we administered a perceptual task requiring participants to express their confidence (cognitive monitoring) in their performance via explicit and implicit measures. Monitoring reports revealed a differential pattern: the frontal patients (bvFTD and FIS) offered correct explicit reports but proved overconfident when they had to bet on their performance (implicit monitoring); in contrast, AD patients presented alterations in both explicit and implicit monitoring. Moreover, explicit monitoring was associated with ventromedial areas, while implicit monitoring was related with the integrity of fronto-temporo-insular areas. These results allowed us to map two critical monitoring domains in the pathological brain. Taken together, the studies in this thesis bear strong theoretical and clinical implications regarding the IC and its networks. First, the specific physiopathological mechanisms of each disease (insular damage due to stroke or neurodegeneration) differentially affect the functional connectivity of the IC. In addition, the analysis of insular lesion models allowed linking specific patterns of lesion or atrophy with particular connectivity disruptions and behavioral profiles in the domains of interoception and cognitive monitoring. These results show that insular damage compromises specific hubs of the fronto-temporo-insular network and differentially affects interoceptive and monitoring dimensions, supporting the role of the IC in both processes. More generally, these findings attest to the importance of the IC in the characterization and differentiation of distinct pathological cognitive profiles, highlighting its potential role as a neurocognitive biomarker of neurological diseases.

Key words: insular cortex, interoception, monitoring, lesion studies, neurodegeneration, stroke, HEP, focal lesions, morphometry, functional connectivity.

ÍNDICE

RESUMEN GENERAL 3

ABSTRACT 6

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS 14

CAPÍTULO I 15

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL 16

1.2. Caracterización de la ínsula: anatomía, conexiones y funciones 16

1.3. Modelos de lesión y su aporte a las neurociencias cognitivas 18

1.3.1. Modelos de lesión insular: lesiones focales y enfermedades neurodegenerativas 19

1.3.1.1. Lesiones focales 19

1.3.1.2. Enfermedades neurodegenerativas 20

1.3.1.2.1. Variante conductual de la demencia frontotemporal 20

1.3.1.2.2. Enfermedad de Alzheimer 22

1.4. Aporte de las neuroimágenes a la neurología cognitiva 23

1.4.1. Imágenes estructurales: análisis de morfometría y mapeo de síntomas 24

1.4.2. Imágenes funcionales: la importancia del estudio del estado de reposo 25

1.5. La ínsula y su rol central en la interocepción y el monitoreo 26

1.5.1. Interocepción 26

1.5.2. Monitoreo cognitivo 30

CAPITÚLO II 33

2.1. PREGUNTAS Y OBJETIVOS DE LA TESIS 33

2.2. ESTUDIO I: Impacto de la fisiopatología diferencial en la conectividad insular 33

2.2.1. Objetivo general 33

2.2.2. Objetivos específicos 34

2.3. ESTUDIO II: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión 34

2.3.1. Objetivo general 34
2.3.2. Objetivos específicos 34
2.4. ESTUDIO III: Monitoreo explícito e implícito en modelos de lesión 35
2.4.1. Objetivo general 35
2.4.2. Objetivos específicos 35
CAPÍTULO III 36
ESTUDIO I. Impacto de la fisiopatología diferencial en la conectividad insular 36
3.1. Resumen 36
3.2. Introducción 37
3.3. Materiales y métodos 38
3.3.1. Participantes 38
3.3.2. Análisis de imágenes de resonancia magnética 38
3.3.2.1. Adquisición de imágenes de resonancia magnética 38
3.3.2.2. Análisis de imágenes estructurales 39
3.3.2.2.1. Mapeo de lesiones 39
3.3.2.2.2. Análisis de volumetría (MBV) 39
3.3.2.2.3. Comparaciones de volumen de lesión/atrofia 39
3.3.2.3. Análisis de imágenes funcionales 40
3.3.2.3.1. Función de correlación 40
3.3.2.3.2. Conectividad de redes de largo alcance 42
3.4. Resultados 42
3.4.1. Resultados demográficos y de lesión/atrofia 42
3.4.2. Función de correlación 43
3.4.3. Conectividad de largo alcance de la ínsula (conectividad global) 44
3.5. Discusión 45
3.6. Limitaciones y futuras investigaciones 47
3.7. Conclusión 47
CAPÍTULO IV 48

ESTUDIO II. Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: estudio de las dimensiones interoceptivas en modelos de lesión 48

4.1. Resumen 48

4.2. Introducción 49

4.3. Materiales y métodos 51

4.3.1. Participantes 51

4.3.2. Tarea de detección de los latidos cardíacos 51

4.3.3. Análisis de electroencefalografía 53

4.3.3.1. Registro de encefalografía y preprocesamiento 53

4.3.3.2. Análisis del PEC 54

4.3.4. Análisis de imágenes de resonancia magnética 55

4.3.4.1. Adquisición de imágenes de resonancia magnética 55

4.3.4.2. Análisis de imágenes estructurales 55

4.3.4.2.1. Análisis de volumetría (MBV) y asociación con comportamiento 55

4.3.4.2.2. Mapeo de lesiones y asociación con comportamiento 56

4.3.4.3. Análisis de imágenes funcionales y asociación con comportamiento 57

4.4. Resultados 58

4.4.1. Resultados demográficos 58

4.4.2. Resultados comportamentales 58

4.4.3. Resultados del PEC 60

4.4.4. Resultados de imágenes 61

4.4.4.1. Patrones de atrofia y superposición de lesiones 61

4.4.4.2. Asociación estructural con las dimensiones interoceptivas 61

4.4.4.2.1. Todos los grupos (excepto LFI) 61

4.4.4.2.2. Pacientes con vcDFT 61

4.4.4.2.3. Pacientes con EA 62

4.4.4.2.4. Pacientes con LFI 62

4.4.4.3. Asociación de la conectividad funcional con las dimensiones interoceptivas 63

4.4.4.3.1. Todos los grupos 63
4.4.4.3.2. Pacientes con vcDFT 63
4.4.4.3.3. Pacientes con EA 63
4.4.4.3.4. Pacientes con LFI 63
4.5. Discusión 64
4.5.1. Precisión interoceptiva 64
4.5.2. Aprendizaje interoceptivo 65
4.5.3. Conciencia interoceptiva 66
4.6. Limitaciones y futuras investigaciones 67
4.7. Conclusión 68
CAPÍTULO V 69
ESTUDIO III. Monitoreo cognitivo explícito e implícito en modelos de lesión 69
5.1. Resumen 69
5.2. Introducción 70
5.3. Materiales y métodos 71
5.3.1. Participantes 71
5.3.2. Tarea de monitoreo cognitivo 72
5.3.3. Análisis de resonancia magnética estructural 73
5.3.3.1. Adquisición de imágenes de resonancia magnética 73
5.3.3.2. Mapeo de lesión y asociación con comportamiento (MSLBV) 74
5.3.3.3. Análisis de volumetría (MBV) 74
5.3.3.4. Análisis de regiones de interés asociadas al comportamiento 74
5.3.3.4.1. RdI basadas en las máscaras del MSLBV 75
5.3.3.4.2. RdI extendidas 75
5.4. Resultados 76
5.4.1. Resultados comportamentales 76
5.4.2. Resultados de neuroimágenes 78
5.4.2.1. Superposición de lesiones y patrón de atrofia 78

5.4.2.2. Mapeo conductual del monitoreo en LFI 78
5.4.2.3. Correlatos conductuales del monitoreo en neurodegeneración 78
5.4.2.3.1. RdI basadas en las máscaras del MSLBV 78
5.4.2.3.2. RdI extendida 79
5.5. Discusión 80
5.6. Limitaciones y futuras investigaciones 82
5.7. Conclusión 83
CAPÍTULO VI 84
6.1. DISCUSIÓN GENERAL 85
6.1.1. El impacto de la fisiopatología en la conectividad insular 86
6.1.2. Modelo de lesión multimodal de dimensiones interoceptivas 88
6.1.3. Modelo de lesión multimodal del monitoreo de los procesos cognitivos 90
6.1.4. Del cuerpo a la mente: una mirada integrada de la interocepción y el monitoreo cognitivo 92
6.2. FUTUROS ESTUDIOS 93
6.3. LIMITACIONES 94
6.4. CONCLUSIONES GENERALES 95
REFERENCIAS 96
Anexo I 105
Anexo II 109
Anexo IIII 120

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.1…….21

Tabla 1.2…….22

Tabla 1.3…….27

Tabla 3.1…….43

Tabla 4.1…….58

Tabla 4.2…….59

Tabla 5.1…….72

Tabla 5.2…….77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1…….29

Figura 3.1…….44

Figura 3.2…….45

Figura 4.1…….53

Figura 4.2…….59

Figura 4.3…….60

Figura 4.4…….62

Figura 4.5…….64

Figura 5.1…….77

Figura 5.2…….79

Figura 5.3…….80

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

Términos	Sigla
Accidente cerebrovascular	ACV
Corteza insular	CI
Corteza prefrontal	CPF
Corteza prefrontal ventromedial	CPFvm
Enfermedad de Alzheimer	EA
Hipocampo	HP
Lesiones fronto-insulares	LFI
Mapeo de síntomas de lesión basado en vóxeles	MSLBV
Morfometría basada en vóxeles	MBV
Potencial evocado cardíaco	PEC
Región de interés	RdI
Resonancia magnética funcional	RMf
Tarea de detección de latidos cardíacos	TDLC
Variante conductual de la demencia frontotemporal	vcDFT

CAPÍTULO I

Los contenidos del capítulo se encuentran parcialmente publicados como:

García-Cordero I, Esteves S, Mikulan E, Hesse E, Baglivo F, Silva W, García C, Vaucheret E, Ciraolo C, Santamaría García H, Adolfi F, Pietto M, Herrera E, Legaz A, Manes F, García A, Sigman M, Bekinschtein T, Ibáñez A, Sedeño L. Attention, in and out: Scalp-level and intracranial EEG correlates of interoception and exteroception. Frontiers in Neuroscience (2017), 11, 411. doi: 10.3389/fnins.2017.00411.

García-Cordero I, Sedeño L, de la Fuente L, Slachevsky A, Forno G, Klein F, Lillo P, Ferrari J, Rodriguez C, Bustin J, Torralva T, Baez S, Yoris A, Esteves S, Melloni M, Salamone P, Huepe D, Manes F, García A, Ibañez A. Feeling, learning from, and being aware of inner states: Interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences (2016), 371(1708). doi: 10.1098/rstb.2016-0006.

García-Cordero I, Sedeño L, Fraiman D, Craiem D, de la Fuente L, Serrano C, Sposato L, Manes F, Ibanez A. Stroke and neurodegeneration induce different connectivity aberrations in the insula. Stroke (2015), 46(9):2673-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009598.

Yoris A, García A, Salamone P, Sedeño L, **García-Cordero I,** Ibáñez A. Cardiac interoception in neurological conditions and its relevance for dimensional approaches. En M. Tsakiris and H. De Preester (eds.), The Interoceptive Basis of the Mind (2018). Oxford University Press, 352 pages, ISBN: 9780198811930.

Khalsa S, Adolphs R, Cameron O, Critchley H, Davenport P, Feinstein J, Feusner J, Garfinkel S, Lane R, Mehling W, Meuret A, Nemeroff C, Oppenheimer S, Petzschner F, Pollatos O, Rhudy J, Schramm L, Simmons W, Stein M, Stephan K, Van Den Bergh O, Van Diest I, von Leupoldt A, Paulus M, **Interoception Summit 2016 Participants**. Interoception and Mental Health: a Roadmap. Biological Psychiatry Cognitive Neuroscience and Neuroimaging (2018), 3(6), 501-513. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.12.004.

Salamone P, Esteves S, Sinay V, **García-Cordero I**, Abrevaya S, Couto B, Adolfi F, Martorell M, Petroni A, Yoris A, Torquati K, Alifano F, Legaz A, Pagani F, Bruno D, Kemp A, Herrera E, García A, Ibáñez A, Sedeño L. Altered neural signatures of interoception in multiple Sclerosis. Human Brain Mapping (2018), 39(12), 4743-4754. doi: 10.1002/hbm.24319.

Melloni M, Billeke P, Baez S, Hesse E, de la Fuente L, Forno G, Birba A, **García-Cordero I**, Serrano C, Plastino A, Slachevsky A, Huepe D, Sigman M, Manes F, Garcia A, Sedeno L, Ibanez A. Your perspective and my benefit: multiple lesion models of self-other integration strategies during social bargaining. Brain (2016), 139(11), 3022-3040. doi: 10.1093/brain/aww231.

Couto B, Adolfi F, Sedeño L, Salles A, Canales-Johnson A, Alvarez-Abut P, **García-Cordero I**, Pietto M, Bekinschtein T, Sigman M, Manes F, Ibanez A. Disentangling interoception: insights from focal strokes affecting the perception of external and internal milieus. Frontiers in Psychology (2015), 6, 503. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00503.

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

Múltiples investigaciones de neurociencias cognitivas se han enfocado en estudiar la corteza insular (CI) debido a que tiene una participación relevante en diferentes procesos cognitivos, afectivos y perceptuales [1-5]. En particular, los déficits en el monitoreo visceral (denominado interocepción) y cognitivos se han vinculado con fallas del procesamiento insular [6, 7] y con síntomas clínicos presentes en pacientes neuropsiquiátricos [8]. Esta evidencia nos conduce a preguntarnos qué ocurre con el monitoreo visceral y cognitivo en pacientes con afectación en la CI, y cuál es la relación entre el desempeño en ambos tipos de monitoreo, la estructura de la CI y las redes insulares en patologías. Para responder a estas preguntas, en la presente tesis se expondrán tres estudios que pretenden explorar el involucramiento de la CI en modelos de lesión múltiple (pacientes con lesión/atrofia insular) y abordar su rol y el de sus redes en la interocepción y el monitoreo cognitivo. Asimismo, se espera poder identificar las regiones y redes que subyacen a los déficits en estos dominios, con el fin de caracterizar y complementar el diagnóstico clínico.

1.2. Caracterización de la ínsula: anatomía, conexiones y funciones

La CI se localiza bilateralmente y en forma profunda en la cisura de Silvio, es decir, que sólo se puede observar si se apartan la parte posterior del lóbulo frontal y la parte anterior del lóbulo temporal [9]. Al presentar extensas conexiones estructurales y funcionales hacia varias regiones cerebrales, la CI es un componente esencial en las redes vinculadas al monitoreo de señales

internas [4], al monitoreo cognitivo [10], y al procesamiento emocional [11] entre otros, y por consiguiente, crítica para el comportamiento humano.

Usando la técnica de imágenes por tensor de difusión (que permiten representar los tractos de sustancia blanca a través de la medición de moléculas de agua), se ha descripto la trayectoria de conexiones rostro-caudales de la CI. La parte anterior de la CI se conecta con la corteza orbitofrontal, el giro frontal inferior, el lóbulo temporal dorsal, la amígdala y estructuras subcorticales, lo que respalda su participación en la representación e integración de señales autonómicas y viscerales. La parte medial de la CI proyecta sus conexiones hacia la CI anterior y posterior, a la corteza premotora, los lóbulos temporal y parietal, el giro frontal inferior y la corteza orbitofrontal. La parte posterior de la CI se conecta con el lóbulo parietal (cortezas sensoriales), el lóbulo temporal superior y medio, el giro frontal inferior y la corteza dorsolateral prefrontal. La CI tiene un alto grado de lateralización: la CI derecha anterior presenta más conexiones esparcidas por todo el resto del cerebro (especialmente con la corteza somatosensorial), en comparación a la CI izquierda [12].

Asimismo, las imágenes de resonancia magnética funcional (-RMf-, ver sección 1.4.2), han permitido conocer la asociación funcional de la CI con otras regiones cerebrales. La CI anterior muestra actividad sincronizada con la corteza cingulada (principalmente anterior) bilateral y áreas frontales; mientras que la CI posterior, con la corteza cingulada posterior, corteza somatosensorial y lóbulos temporales. Este patrón de conectividad es interesante, ya que la CI anterior y el cingulado anterior forman parte del sistema de saliencia emocional, mientras que la CI posterior, en conjunto con la corteza cingulada posterior, se relaciona con el sistema de control motor frente a estímulos externos [4]. Asimismo, este patrón de conectividad funcional concuerda con los resultados de los estudios de tractografía (conectividad estructural) mencionados anteriormente.

Más en detalle, dentro de la CI, existen regiones con funciones especializadas vinculadas a la integración de información perceptual, emocional, motivacional y cognitiva. Estas regiones de la CI se vinculan con redes cerebrales asociadas a distintas funciones y procesan información de modalidad diversa. Así, la CI posterior procesa información somatosensorial y visceral; la CI dorsal anterior se vincula al procesamiento del gusto y el olfato; y la CI anterior ventral, con las emociones y conductas sociales. Además, en la CI también se integran funciones cognitivas de alto orden [13]. De hecho, la CI pertenece a una red funcional descripta como fronto-temporo-insular o red de contexto social [14, 15] que opera principalmente a través de la interacción de tres centros clave: (a) la CI, que coordina e integra la información interna (conciencia corporal o intercepción) con la externa; (b) regiones temporales (cortezas temporales y amígdala), que consolidan el aprendizaje asociativo con el contexto; y (c) regiones frontales (cíngulo anterior, orbitofrontal y cortezas prefrontales

dorsolaterales), que actualizan las claves contextuales externas para predecir los resultados, en especial, en contextos implícitos. Esta red integra procesos internos y externos, y actualiza marcos contextuales para hacer predicciones de situaciones sociales. Estas conexiones evidencian la complejidad de la CI y la importancia de su participación en diferentes redes, tanto estructurales como funcionales, que se asocian con diferentes funciones, claves para la conducta humana [12].

1.3. Modelos de lesión y su aporte a las neurociencias cognitivas

Desde los inicios del siglo XIX, los estudios de lesiones cerebrales focales han servido durante años para conocer en profundidad las conexiones de las áreas dañadas y sus respectivas funciones. Aunque los orígenes de dichos estudios son muy remotos (incluso previos a la apoplejía de Hipócrates), Broca fue el primero en relacionar de forma directa la ubicación de una lesión cerebral focal con un desorden comportamental clínico, determinando una clara interdependencia entre el área dañada y la funcionalidad de la misma [16, 17]. Esto lo hizo a través del estudio clínico y del análisis anatomopatológico del cerebro post-mortem del paciente Leborgne [18], que sólo podía pronunciar la sílaba "tan". La lesión izquierda permitió establecer la región esencial en el proceso del habla. Otro caso emblemático, mucho más tardío, de la neurología y neuropsicología, fue el paciente Phineas Gage [19], cuya lesión proporcionó información sobre la relación entre el lóbulo frontal y el comportamiento social. Sin embargo, tradicionalmente, los estudios de lesiones focales fueron en parte imprecisos, debido a que se basaban en estudios post-mortem y a que existía una marcada latencia temporal entre la descripción del síntoma y el hallazgo de la lesión. Asimismo, este tipo de estudios asumió inicialmente cierto tipo de localizacionismo de las funciones cognitivas [16], teoría que actualmente ha sido superada por la del funcionamiento especializado mediante redes [20, 21].

En particular, la CI también ha sido un área sumamente estudiada a través del método de lesión. Numerosos reportes de pacientes con lesiones insulares focales (debido a accidente cerebrovascular –ACV-) han verificado la participación de esta área en el monitoreo corporal (interocepción) y la cognición [4, 7, 22-28]. Sin embargo, debido a la ubicación anatómica de la CI y del suministro sanguíneo proveniente de la arteria cerebral media [26], la aparición en la clínica diaria de pacientes con lesiones *focales* insulares es de baja frecuencia (4 cada 1000 según Cereda et al. [26]), resultando en lesiones muy heterogéneas y extendidas. Esto hace que, en la mayoría de los estudios de lesiones de la CI [25, 29], los daños no están restringidos a esta región, sino que involucran áreas frontales y temporales.

Estos inconvenientes podrían ser parcialmente sorteados a través del estudio de otro modelo de lesión no focal. Ejemplo de ello serían las lesiones de etiología neurodegenerativa [30] que presentan un patrón de pérdida neuronal más difuso y progresivo en comparación a los ACV. Clínica e histopatológicamente, la lesión por ACV tiene un inicio súbito y el tamaño de la lesión se restringe al territorio de irrigación correspondiente a la arteria involucrada. En cambio, la neurodegeneración es lentamente progresiva y presenta un patrón de atrofia relativamente conocido e identificable a lo largo del tiempo. De hecho, se ha reportado que, previo a los síntomas clínicos, los pacientes con enfermedades neurodegenerativas ya presentan cambios histopatológicos y de conectividad cerebral, que resultan ser de gran interés para los científicos en la búsqueda de biomarcadores [30, 31].

Por lo tanto, para el estudio integral del cerebro, tanto sano como patológico, es necesario el uso complementario de los modelos de lesión por ACV focal y neurodegeneración [16, 17, 32, 33]. Los estudios de lesión focal posibilitan conocer la asociación entre un área dañada y la conducta. La incorporación de pacientes con enfermedades neurodegenerativas aporta un modelo de lesión más difuso que permite el estudio de otra fisiopatología y etiología diferente a la lesión focal, y otra temporalidad de daño. La robustez de los estudios de neurociencias se basa, entre otras cosas, en la convergencia de herramientas para investigar las funciones cerebrales. En la presente tesis se estudiaron tres modelos de lesión: dos grupos con afectación insular: (i) pacientes con lesiones focales fronto-insulares (LFI); y (ii) con la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT) que presentan un perfil fisiopatológico diferente (lesión focal y neurodegeneración respectivamente); y el tercer grupo (en el segundo y tercer estudio): (iii) pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA), que presentan neurodegeneración, pero con un patrón contrastivo de compromiso de áreas posteriores y temporales.

1.3.1. Modelos de lesión insular: lesiones focales y enfermedades neurodegenerativas

1.3.1.1. Lesiones focales

En esta tesis, por lesiones focales nos referimos a aquellas causadas por un ACV, que se produce cuando hay una disminución transitoria o permanente de flujo sanguíneo, ocasionando hipoxia en los tejidos (isquémico); o cuando hay una ruptura de vasos sanguíneos (hemorrágico), ocasionando hemorragia y aumento de la presión cerebral [34]. Los ACVs producen, en cuestión de horas, la muerte del tejido que rodea a la lesión debido a la falta de la llegada de irrigación sanguínea y oxígeno. La lesión se extiende desde el centro del tejido necrosado hasta la zona de "penumbra", que consiste en regiones afectadas por la hipoxia, pero

que todavía reciben suministro sanguíneo y pueden ser potencialmente recuperables [35]. Esto indica que las lesiones están delimitadas por zonas estáticas de daño, y que van producir diferentes síntomas clínicos según las áreas afectadas. Sin embargo, se suele observar una recuperación parcial o total de los síntomas debido a la acción de la plasticidad neuronal. Asimismo, se producen cambios fisiopatológicos y moleculares característicos, como la disminución del ATP (adenosín trifosfato), daño mitocondrial, aumento del ácido láctico y liberación de proteínas fragmentadas y neurotransmisores (en especial, glutamato) [36], produciendo un ambiente de estrés oxidativo y neurotóxico, que conlleva a la muerte celular. Los ACV producen daño cerebral permanente, pero, dependiendo del tamaño del vaso sanguíneo afectado y su ubicación, la importancia del daño puede variar de insignificante a masivo.

En nuestros estudios incluimos pacientes con ACV fronto-insulares, ya que la aparición en la clínica de pacientes con lesiones focales insulares es de baja frecuencia (4 cada 1000 según Cereda et al. [26]). Asimismo, los pacientes fueron evaluados por lo menos seis meses después del ACV, tiempo necesario para la estabilidad de la lesión y la manifestación de síntomas clínicos.

1.3.1.2. Enfermedades neurodegenerativas

La neurodegeneración consiste en la pérdida neuronal progresiva e irreversible, que provoca la falla de funciones cognitivas y sensomotoras. Las causas se desconocen en su totalidad, pero hay hipótesis que resaltan el papel del sistema vascular, el sistema inmune, y principalmente, el depósito de proteínas mal plegadas, como la placa amiloide, taupatías, cuerpos de Lewy, y ovillos neurofibrilares, que estarían asociados a la neurodegeneración y demencia [30, 37].

Estos cambios a nivel microscópico en los ACV y en las enfermedades neurodegenerativas influyen en las redes estructurales y funcionales. Por ello, es importante considerar estos factores y estudiar cómo la fisiopatología y los cambios moleculares afectan la conectividad funcional y el comportamiento. A continuación mencionaremos las dos enfermedades neurodegenerativas a estudiar en la presente tesis.

1.3.1.2.1. Variante conductual de la demencia frontotemporal

La vcDFT es una demencia de inicio temprano (generalmente desde los 58 años) que está comprendida dentro de las demencias fronto-temporales. El criterio diagnóstico fue propuesto por Neary y colegas [38] y revisado por Rascovsky [39]. Clínicamente, este síndrome se caracteriza por un deterioro progresivo de los comportamientos sociales y ciertas funciones cognitivas. Principalmente los pacientes padecen desinhibición, falla en las funciones ejecutivas

y automonitoreo, apatía, pérdida de empatía, toma de decisiones inapropiada y dificultad en teoría de la mente y reconocimiento de emociones, entre otras fallas sociales y cognitivas [38-41].

Si bien hay cierto consenso en los criterios diagnósticos (ver Tabla 1.1), usualmente los síntomas de la vcFDT suelen confundirse con desordenes psiquiátricos. Por ejemplo, la apatía en los pacientes con vcDFT puede confundirse con depresión, o la desinhibición con síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo. De hecho, hasta un 50 % de pacientes con la vcDFT son mal diagnosticados como enfermedades psiquiátricas. Esto hace que su diagnóstico sea muy difícil de realizar, considerando que para llegar al diagnóstico definitivo se debe contar con un análisis fisiopatológico cerebral post-mortem, biopsia cerebral, o confirmación genética [40].

Los pacientes participantes de nuestros estudios tienen el diagnóstico para vcDFT probable. Siguiendo dicho criterio, además de presentar los síntomas conductuales descriptos previamente, poseen un patrón de atrofia (en imágenes estructurales de resonancia magnética) con afectación predominante de la CI y estructuras fronto-temporales, que modulan principalmente las emociones y el comportamiento [42, 43].

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos para la vcDFT revisados por Rascovsky et al. [39].

Diagnóstico de VcDFT "posible"
Tres de los siguientes síntomas cognitivo/conductuales (A-F) deben estar presentes:
A. Desinhibición conductual temprana (uno de los siguientes síntomas debe estar presente):
A.1. Comportamiento socialmente inapropiado
A.2. Pérdidas de modales o decoro
A.3. Impulsividad, irritabilidad o acciones imprudentes
B. Apatía o inercia precoces (uno de los siguientes síntomas debe estar presente):
B.1. Apatía
B.2. Inercia
C. Pérdida temprana de simpatía o empatía (uno de los siguientes síntomas debe estar presente):
C.1. Respuesta disminuida frente a las necesidades y sentimientos de otras personas
C.2. Disminución de interés social, interrelaciones o amabilidad
D. Presencia temprana de conductas perseverativas, estereotipadas o compulsivas (uno de los siguientes síntomas debe estar presente):
D.1. Movimientos repetitivos simples
D.2. Comportamientos complejos ritualistas o compulsivos
D.3. Estereotipias en el habla
E. Hiperoralidad y cambios en la dieta (uno de los siguientes síntomas debe estar presente):
E.1. Alteraciones en la preferencia de alimentos
E.2. Atracones de comida, incremento en el consumo de alcohol o cigarrillos
E.3. Exploración oral o consumo de objetos incomibles
F. Perfil neuropsicológico: déficits en las funciones ejecutivas con relativa preservación de la memoria y las funciones visuoespaciales (todos los siguientes síntomas deben estar presentes):
F.1. Déficits en tareas ejecutivas
F.2. Relativa preservación de la memoria episódica
F.3. Relativa preservación de las habilidades visuoespaciales
Diagnóstico de VcDFT "probable"
Todos los siguientes síntomas (A-C) deben estar presentes para que se cumplan los criterios:
A. Cumplir criterios para VcDFT posible
B. Exhibir un declive funcional significativo (corroborado por el reporte del cuidador o evidenciado en la *Clinical Dementia Rating Scale* o en los puntajes del Cuestionario de Actividades Funcionales)
C. Resultados de imágenes consistentes con VcDFT [uno de los siguientes (C1.-C.2) debe estar presente]:

C1. Atrofia frontal y/o temporal anterior en MRI o TAC.
C2. Hipoperfusión o hipometabolismo frontal y/o temporal anterior en PET o SPECT.
Diagnóstico definitivo de VcDFT
El criterio A y cualquiera de los criterios B o C deben estar presentes para que se cumplan los criterios:
A. Cumplir criterios para VcDFT posible o probable
B. Evidencia histopatológica de degeneración lobar frontotemporal en biopsia o autopsia
C. Presencia de una mutación patógena conocida

1.3.1.2.2. Enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se realiza clínicamente basándose en los criterios clínicos de NINCDS-ADRDA (del inglés: *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) [44, 45] (ver Tabla 1.2). Dichos criterios requieren que los pacientes tengan deterioro cognitivo, con pérdida de memoria como el mayor rasgo central de la presentación clínica. En particular, la memoria episódica es la que se encuentra mayormente afectada. Asimismo, presentan déficits en adquirir nuevos conocimientos y en las curvas de aprendizaje. Por otro lado, las funciones ejecutivas (como la motivación, el desarrollo de estrategias, la abstracción y el automonitoreo) y las actividades de la vida diaria también se ven afectadas. La atrofia característica en los pacientes con EA se presenta en el hipocampo (HP) y lóbulos temporales y parietales [46, 47] y, en algunos casos, en la CI [48], para luego extenderse a otras estructuras.

Tabla 1. 2. Criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA para EA.

1. *Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable:*
1. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos
2. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
3. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
4. No alteración del nivel de conciencia
5. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
6. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas
2. *Apoyan el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable*":
1. Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)
2. Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
3. Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y
4. Pruebas complementarias:
1. líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
2. EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas, y
3. atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada
3. *Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable", tras excluir otras causas de demencia*:
1. Mesetas en la progresión de la enfermedad
2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
3. Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
4. Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.

5. TAC cerebral normal para la edad del paciente.

4. *Aspectos que convierten el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable" en incierto o improbable*:
   1. Instauración brusca o muy rápida
   2. Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
   3. Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad

5. *Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:*
   1. Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable"
   2. Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
   3. En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

6. *Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:*
   1. Criterios clínicos de "enfermedad de Alzheimer probable", y
   2. Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Los modelos de lesión múltiple [16, 17, 32, 33] permiten estudiar la relación específica entre un proceso cognitivo afectado y el daño en regiones particulares, especialmente en la CI. Más aún, la combinación de múltiples modelos de lesión de diferente fisiopatología (lesiones focales y neurodegeneración), con técnicas de neuroimágenes del cerebro, representa un modelo robusto para el estudio de diferentes procesos neurocognitivos [16, 17].

1.4. Aporte de las neuroimágenes a la neurología cognitiva

Los correlatos anatómicos de las funciones cognitivas se han estudiado desde hace años, empezando con los ya mencionados trabajos de Broca. Con la llegada de las neuroimágenes, las asociaciones entre lesión y conducta se hicieron más robustas, determinadas por la existencia de correspondencia temporal entre el síntoma y la lesión focal (detectada ahora a través de tomografía o resonancia). Sin embargo, las neuroimágenes y, en particular, las imágenes de RMf, que miden actividad cerebral (ver sección 1.4.2 para más detalles de la técnica), por sí solas ofrecen un nivel de inferencia más débil que el método de lesión. La RMf sólo muestra que la actividad cerebral está *correlacionada* con un comportamiento, mientras que el método de lesión nos permite inferir que la región es *necesaria* para controlar una función cognitiva [16]. Por otro lado, puede suceder que el déficit conductual sea el resultado de cambios en una región intacta anatómicamente, pero conectada a la región lesionada (fenómeno conocido como diásquisis). Ello requiere del uso de nuevas herramientas que consideren las conexiones cerebrales para el mapeo cerebral de síntomas. Es así que, la combinación de análisis de las redes cerebrales funcionales y estructurales con los estudios de lesión permite realizar inferencias más precisas de las relaciones entre las estructuras neuroanatómicas y el comportamiento humano, superando los inconvenientes de hacer los estudios por separado.

1.4.1. Imágenes estructurales: análisis de morfometría y mapeo de síntomas

En los primeros estudios de correlatos cerebrales, se comparaba sólo conductualmente a grupos con lesiones en diversas regiones y, si se observaban diferencias, ese comportamiento se le atribuía a la lesión que presentaba ese grupo. Otros estudios diferenciaron a los pacientes por comportamiento y luego, estudiaban si presentaban lesión en algún área común. Sin embargo, estos estudios presentaron diversas limitaciones ya que es difícil encontrar pacientes que encajen perfectamente en una categoría bien definida y pura para poder ser diferenciados conductualmente. Por otro lado, esa separación de grupos debía ser binaria (buen rendimiento versus mal rendimiento) y por lo tanto, los datos de los pacientes no podían analizarse de una manera más cuantitativa (por ejemplo, peor o mejor rendimiento).

Sobre la base de la necesidad de mejorar las mediciones, y con la llegada de las neuroimágenes, los estudios de lesiones se vieron favorecidos por el desarrollo de nuevas técnicas que han tenido como objetivo sortear esas limitaciones. Un caso de ello es la morfometría basada en vóxeles (MBV) [49], que es una técnica automatizada que tiene como objetivo medir el volumen de los diferentes tejidos cerebrales. A través de los valores de intensidad de las imágenes T1 estructurales, esta técnica posibilita la generación de mapas de probabilidad de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. En particular, se aplica en enfermedades neurodegenerativas y se centra en el estudio de los mapas de sustancia gris. Con este método, se pueden hacer estudios de cerebro completo y buscar diferencias vóxel a vóxel entre grupos; o generar mapas de atrofia al comparar, por ejemplo, pacientes con vcDFT versus controles. También permiten centrarnos en una región de interés (RdI), extraer los valores de probabilidad de sustancia gris del mapa y calcular el volumen de esa región, para luego correlacionarlo con alguna variable conductual y descubrir asociaciones entre algún área cerebral y el comportamiento.

Asimismo, el mapeo de síntomas de lesión basado en vóxeles (MSLBV) [50, 51] es un método por el cual se identifican vóxeles o grupos de vóxeles que están significativamente relacionados con un comportamiento particular de interés en un grupo de pacientes con lesiones focales (ACV). Para ello se utilizan los trazados manuales de las lesiones (llamadas “máscaras”) que son imágenes binarias (compuestas por unos y ceros) en donde se delimita la lesión de cada uno de los pacientes. A partir de ello se realiza una prueba estadística en cada vóxel de las máscaras, comparando las puntuaciones de los pacientes en una medida de comportamiento en pacientes con lesión en comparación a aquellos sin lesión en ese vóxel. Los vóxeles que muestran una relación significativa con la medida de comportamiento dada se identifican y se pueden mapear codificados por colores en función de las estadísticas relevantes (por ejemplo, valores *t*).

Si bien estas herramientas también presentan limitaciones, ambas son técnicas robustas y que se han utilizado para estudiar diversos procesos cognitivos en diferentes patologías, incluyendo el ACV [51-54] y las enfermedades neurodegenerativas, pertinentes a la presente tesis [43, 55-61]. Es preciso señalar que estos métodos han demostrado ser fundamentales para el estudio de las asociaciones clínicas con la CI [28], como así para el estudio de la interocepción y el monitoreo [62-65].

1.4.2. Imágenes funcionales: la importancia del estudio del estado de reposo

La RMf es una técnica de neuroimagen que permite medir la actividad funcional del cerebro mediante la señal producida por los cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguínea (contraste BOLD, del inglés: *Blood-Oxygen-Level-Dependent*). Al ser una técnica no invasiva y tener gran resolución espacial, la RMf se ha convertido en una herramienta útil en las neurociencias cognitivas y ha permitido asociar diferentes comportamientos a áreas cerebrales. Gracias a la RMf se ha podido identificar la activación y/o desactivación de áreas cerebrales frente a diferentes estímulos durante la realización de tareas cognitivas específicas (paradigmas activos). Sin embargo, el estudio de la actividad intrínseca del cerebro, a través de la RMf en estado de reposo, ha cobrado un reciente interés, debido a su fácil implementación y a sus resultados fiables y reproducibles [66, 67].

La RMf en estado reposo consiste en el registro de sujetos dentro del resonador a los cuales no se les pide que realicen ninguna tarea en particular. Antiguamente, se consideraba a esta actividad como ruido aleatorio de baja frecuencia (0.01-0.1 Hz), por lo cual se descartaba. Sin embargo, se ha demostrado que estas activaciones no son aleatorias, sino que son estructuradas y organizadas [66]. Las redes caracterizadas con este método, son independientes de la tarea realizada y cambian su patrón ante diversos estados patológicos del cerebro, incluidos el ACV y la neurodegeneración [68-70]. Además, al no implicar que el paciente tenga que realizar una tarea activa en el resonador, su implementación es más sencilla, en particular, en pacientes neurológicos. De esta manera, la RMf en estado de reposo es considerada una herramienta con mucho potencial que, en convergencia con el estudio de lesiones, permite un análisis detallado de los correlatos anátomo-funcionales de la cognición [16].

La conectividad funcional puede definirse como la correlación de señales temporales de la actividad neuronal entre dos o más regiones cerebrales [71]. Esa relación puede estar mediada por la conectividad estructural, es decir, los tractos de sustancia blanca que conectan a las diferentes regiones; o también puede existir entre regiones que no estén directamente conectadas por axones. La comunicación entre áreas es de suma importancia para la integración de información y el desarrollo de procesos cognitivos. El estudio de la conectividad en estado de

reposo permite describir la organización de redes funcionales, su asociación con procesos cognitivos y cómo se ven alterado estos circuitos en diferentes trastornos cerebrales.

1.5. La ínsula y su rol central en la interocepción y el monitoreo

1.5.1. Interocepción

Sucesivas revisiones de trabajos en campos diversos como estudios clínicos, modelos experimentales y neuroimágenes, han revelado la participación de la CI en múltiples tareas cognitivas, afectivas y perceptuales. Un posible marco teórico integrador de estos variados procesos es la interocepción o monitoreo neural del estado visceral. La interocepción es el conjunto de procesos mediante los cuales el cerebro recibe, procesa y envía información acerca del estado corporal [7, 62]. Durante la interocepción, el cerebro procesa señales de información interna (tractos digestivo y genitourinario; aparatos cardiovascular y respiratorio) proveniente de receptores de distensión visceral, vasculares, de presión, temperatura y solutos químicos, y nociceptores ubicados en tejidos profundos y superficiales [7]. Cabe aclarar que interocepción no equivale a homeostasis. Mientras que este último término se refiere al mantenimiento de parámetros fisiológicos óptimos y estables, la interocepción supone vínculos más complejos entre estados fisiológicos y procesos cognitivos de alto nivel, relacionados con la conducta, la emoción y la motivación [4, 72]. Asimismo, y como lo demuestran las investigaciones recientes sobre poblaciones psiquiátricas y neurológicas [73-78], se pueden obtener conocimientos dimensionales sobre los trastornos mentales mediante la evaluación de la interocepción [79].

Existen varios métodos experimentales de medición de variables interoceptivas como la distensión de vísceras abdominales, la aplicación de electrodos en la vejiga o inyección de histamina subcutánea para producir sensación de prurito. Sin embargo, estas técnicas son invasivas, producen incomodidad, o son necesarios equipos especiales para la medición de las respuestas. A diferencia de ellas, la interocepción cardíaca se basa en la capacidad de poder monitorear los latidos del propio corazón. Debido a que existen métodos simples para su medición (ejemplo: electrocardiograma - ECG-) y paradigmas experimentales ya validados y que se han desarrollado y aplicado a diferentes poblaciones de pacientes [3, 73-78, 80], la interocepción cardíaca ha sido considerada como un posible marcador dimensional y transdiagnóstico para diferentes trastornos neurológicos [81].

Entre los paradigmas experimentales que miden interocepción cardíaca (llamados tarea de detección de latidos cardíacos –TDLC-), el seguimiento mental de los latidos del corazón fue uno de los primeros en estudiarse [82, 83]. En esta tarea, los sujetos deben contar silenciosamente los latidos de su corazón. Sin embargo, este paradigma requiere una gran carga

cognitiva por parte de los participantes, en particular de atención y memoria de trabajo [84]. Además, mediante esta aproximación no se puede conocer el momento preciso en que el sujeto contó cada latido [85]. Otro método para medir interocepción cardíaca consiste en testear la habilidad de los sujetos para detectar su frecuencia cardíaca: deben discriminar entre un estímulo auditivo, que está sincronizado o retrasado con respecto a sus latidos, y su propio corazón [86]. Esta medida también conlleva ciertas limitaciones ya que los participantes tienen que dividir su atención entre sus propios latidos y un estímulo externo, lo que puede afectar su desempeño durante la tarea [84]. Por último, nuestra versión validada de la TDLC [2, 3, 87] consiste en el seguimiento motor de los latidos del corazón, que sirve para conocer exactamente el tiempo de respuesta de cada sujeto y comparar las respuestas motoras de los participantes con el ritmo endógeno cardíaco, obteniendo así un índice de aciertos o precisión basado en errores. Este método permite el estudio de tres dimensiones interoceptivas [88]: precisión (la habilidad de monitorear cada latido cardíaco), aprendizaje (capacidad de ajustar el desempeño luego de una retroalimentación auditiva) y conciencia (metacognición) (ver Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Dimensiones interoceptivas evaluadas a través de la TDLC.

Dimensión	Definición	Instrucciones	Observaciones
Precisión	Precisión conductual en el seguimientos de los propios latidos del corazón a través de pulsar una tecla.	"Apriete la tecla del teclado con el dedo índice de la mano derecha cuando sienta que su corazón late. Si no lo siente, intúyalo".	Este índice se obtiene al comparar la proximidad temporal entre la pulsación de la tecla y el pico R de la señal del ECG.
Aprendizaje	Precisión conductual después de recibir la retroalimentación externa de los latidos propios.	Iguales a las de precisión.	Este índice se calcula igual que el índice de precisión, pero luego del que sujeto fue expuesto a la retroalimentación de los latidos propios del corazón.
Conciencia	Confianza del sujeto en su desempeño controlado por el desempeño real en la precisión.	"Califique su confianza en su desempeño considerando 1 (baja confianza) y 9 (alta confianza)".	Este índice se obtiene luego de normalizar los puntajes de confianza por el índice de precisión. Mientras más cercano a cero, mejor metacognición.

Las tareas conductuales, los análisis de neuroimágenes y los modelos de lesión han sido claves para la descripción de las vías interoceptivas cardíacas. En primer lugar, a través del estudios de sujetos sanos y de la utilización de RMf, se logró identificar que la actividad y el volumen de sustancia gris de la CI se asocia con la precisión con la que los sujetos perciben sus propios latidos cardíacos [62]. Asimismo, con el uso de electroencefalografía (EEG), se ha estudiado el potencial evocado cardíaco (PEC), producido por el vector de fuerza principal del

potencial eléctrico del músculo cardíaco del ventrículo izquierdo del corazón (onda R del ECG). El PEC constituye un marcador robusto de la interocepción cardíaca ya que su amplitud se modula cuando el sujeto focaliza su atención hacia eventos internos en comparación con los externos [89, 90]. Permite discriminar entre sujetos sanos y pacientes con patologías psiquiátricas y neurológicas [73-78, 91], y su fuente (origen de señal) proviene predominantemente de áreas insulares y frontales [87, 90, 92, 93]. Esta evidencia sugiere que la vía cardíaca (vagal), cuyas proyecciones finalizan en la CI (ver Figura 1.1), provee una representación cortical del estado fisiológico y homeostático del cuerpo, fundamental para el mantenimiento de la consciencia corporal [94].

Por otro lado, dos estudios de lesión de nuestro equipo resaltaron el rol de la CI en interocepción y el de la red fronto-temporo-insular en la integración de información del medio interno y externo [14]. Couto [23] evaluó la interocepción y exterocepción en dos pacientes con lesiones focales únicas: una con una lesión en la CI derecha (único caso reportado sin afectación subcortical) y otra con una lesión subcortical derecha en lo tractos que correspondían a las red fronto-temporo-insular. Estos resultados mostraron que la paciente con lesión en la CI presentó alteración en el procesamiento de señales interoceptivas cardíacas, mientras que la paciente con lesión subcortical mostró déficits en señales interoceptivas no cardíacas. Asimismo, Adolfi [24] analizó la convergencia de los procesos interoceptivos y los déficits en cognición social en pacientes con lesiones en la CI y en áreas fronto-temporo-insulares. Los pacientes presentaron fallas en interocepción, en reconocimiento emocional y en la teoría de la mente, involucrando nuevamente a las redes fronto-temporo-insulares en esta integración y resaltando el rol de la CI en el procesamiento de las señales internas corporales y la información emocional y social.

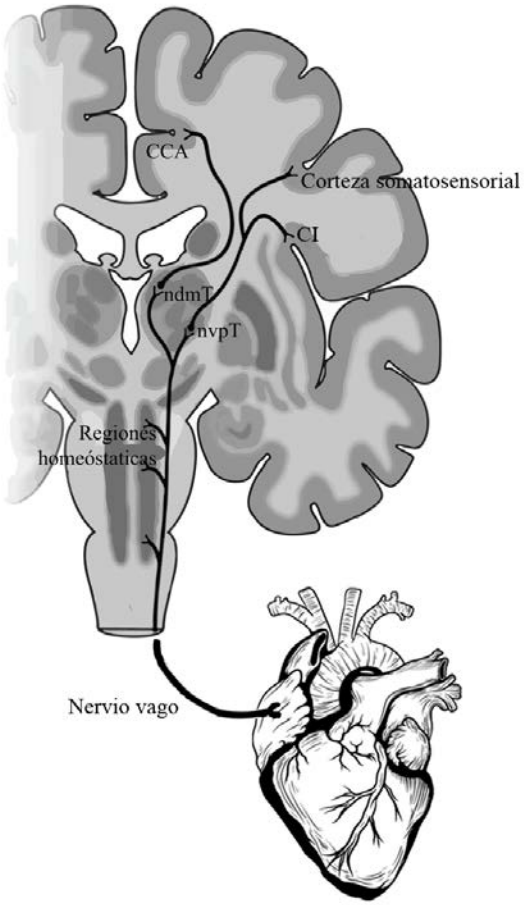

Figura 1.1.Vía vagal de la interocepción cardíaca. El nervio vago, que inerva al corazón, asciende con la información fisiológica hasta el núcleo del tracto solitario. Este es un sitio de convergencia de entradas viscerales, ya que también recibe aferencias del nervio glosofaríngeo y del tracto espinotalámico. Luego de pasar por otras zonas de relevo, como el núcleo parabraquial y la sustancia gris periacueductal en el mesencéfalo (regiones homeostáticas), las fibras llegarían a núcleos específicos del tálamo (el ventromedial posterior y el dorsal medial), proyectando a zonas corticales como la corteza cingulada anterior, la somatosensorial y la CI. nvpT: núcleo ventromedial posterior del tálamo; ndmT: núcleo dorsal medial del tálamo; CCA: corteza cingulada anterior; CI: corteza insular. Figura tomada y modificada de Craig et al. [95].

Por otro lado, diversos estudios han abordado la participación de la CI en la toma de decisiones, el procesamiento y aprendizaje de señales de incertidumbre [96-98], el monitoreo y en la detección de errores [10], en el estado de ánimo y motivación [28] y el sentido de agencia y conciencia de uno mismo [4]. La convergencia de estos procesos cognitivos de alto orden con el procesamiento de señales corporales en la CI, sugiere el acoplamiento de estos procesos con la interocepción. De hecho, la hipótesis del marcador somático de Antonio Damasio propone que las fluctuaciones de las sensaciones corporales contribuyen a los procesos cognitivos [99], especialmente en contextos de incertidumbre [100]. Esta hipótesis también sugiere que los individuos con buena capacidad interoceptiva, utilizarían la información corporal para guiar a la

cognición, y así, tener por ejemplo, un mejor desempeño en tareas de memoria implícita [101, 102], en toma de decisiones [103], o en la cognición social [2, 82, 104]. Asimismo, la falla del monitoreo visceral se relaciona con déficits en cognición social y afectiva en diferentes enfermedades neuropsiquiátricas y neurológicas [73-78, 105]. Estos estudios identifican la generación y la percepción de los cambios corporales como fuentes fundamentales de variabilidad en la experiencia emocional y en los diferentes procesos cognitivos, ofreciendo apoyo a las teorías de retroalimentación corporal. A la luz del modelo de codificación predictiva jerárquica [72], en el cual las señales *top-down* transmiten predicciones y las señales de *bottom-up* envían errores de predicción, la CI funciona como centro de la generación, comparación y actualización de información que permite la modulación de los procesos cognitivos de alto orden.

A partir de esta evidencia, se abre un campo interdisciplinario con contribuciones concretas de la interocepción en el diagnóstico, la clínica y la terapéutica de diversos trastornos neurológicos. Sin embargo, ningún estudio ha abordado al mismo tiempo modelos fisiopatológicos insulares (lesión focal versus neurodegeneración) para conocer cómo se afectan diferencialmente los dominios interoceptivos, ni se han combinado medidas electrofisiológicas, con imágenes estructurales y funcionales, para conocer las redes insulares y su participación en la interocepción. Un estudio con dichas características podría aportar a un mejor entendimiento de los procesos interoceptivos y de cómo sus fallas pueden relacionarse con los problemas conductuales observados en estos pacientes.

1.5.2. Monitoreo cognitivo

El monitoreo cognitivo, es decir, la capacidad de monitorear los errores propios y de implementar los ajustes de comportamiento apropiados [10, 64, 106-108], es fundamental para guiar nuestro comportamiento y evitar errores. Especialmente en enfermedades neuropsiquiátricas, ocurre un fenómeno conocido como anosognosia, que consiste en la falta de conciencia sobre la enfermedad que se padece, y está íntimamente ligado con fallas en el automonitoreo [109, 110]. En pacientes con demencias y lesiones cerebrales, la ausencia de monitoreo y los diferentes grados de conciencia sobre su enfermedad son un síntoma característico e, incluso, un criterio diagnóstico [38]. El estudio del monitoreo en estos pacientes tiene importantes implicancias clínicas ya que una anosognosia grave predice un peor pronóstico de la enfermedad, un menor cumplimiento del tratamiento y una mayor exposición a conductas riesgosas [111, 112].

Un proceso clave en el monitoreo es la capacidad de evaluar conscientemente el comportamiento propio durante una tarea. Esta habilidad, que resulta crítica para lograr el autocontrol y guiar la conducta [64, 113], puede medirse mediante auto-reportes explícitos de

confianza sobre el rendimiento en una tarea. Sin embargo, el monitoreo no se basa exclusivamente en mecanismos explícitos, ya que también implica el procesamiento implícito de información. De hecho, se cree que existe un procesamiento dual del monitoreo que involucra mecanismos de conciencia explícita e implícita. Apoyándose en esa evidencia, Mograbi y Morris [114] postularon que dado que los procesos de monitoreo explícitos e implícitos son necesarios para un correcto monitoreo, una disociación entre ambos dominios podría producir los diferentes patrones de anosognosia observados en pacientes con demencia.

Estudios previos relacionaron el monitoreo explícito de confianza con la integridad de la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) y su activación funcional [8, 65, 115-117]; y estudios de lesión confirmaron que esta área es crítica para un correcto monitoreo del comportamiento [116, 117]. Además, la organización interna del CPFvm y sus conexiones con el HP, estarían involucradas en la incorporación de nueva información a las estructuras cognitivas previamente establecidas [117], proceso clave para el ajuste de la conducta. En este contexto, la memoria episódica y las funciones ejecutivas juegan un papel importante en el monitoreo [8, 109]. Por ejemplo, si un paciente que padece EA olvida qué sucedió cuando realizó una tarea, o está desinhibido, el proceso de monitoreo será inadecuado y perderá flexibilidad, contribuyendo a déficits en el comportamiento y a la imposibilidad de corregir el desempeño.

Por otro lado, cabe destacar que el procesamiento implícito se ha relacionado con la integridad de las regiones fronto-temporo-insulares [14, 15] y la desconexión de esta red se asocia con fallas en la integración de información implícita en la vcDFT [14, 15] y en otras enfermedades psiquiátricas [118, 119]. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado el papel de esta red en escenarios que requieren procesos de integración del monitoreo implícitos con información explícita para la implementación precisa del conocimiento.

Finalmente, existe evidencia que sugiere que el monitoreo de la conducta depende del sentido de agencia y autoconciencia, procesos en los que la CI también se encuentra involucrada [7] y que estarían influenciados por el sistema nervioso autónomo. Apoyando esta teoría, un estudio describió mayor activación insular cuando los participantes detectaron errores en su desempeño, observándose también cambios en la frecuencia cardíaca [10]. Esta evidencia remarca el rol de la CI en el monitoreo del comportamiento y a su función como centro integrador de estados corporales.

En este contexto, y como ya hemos mencionado al inicio de esta Introducción (ver sección 1.3.1), los procesos fisiopatológicos que involucran al ACV y a la neurodegeneración son diferentes. Estos cambios a nivel microscópico conllevan vías moleculares diferenciales que podrían influir en las redes de conectividad funcional y estructural de la CI. Si bien estudios previos apoyan que cualquier tipo de daño en una región cerebral produce patrones de

desconexión [120], ningún estudio ha comparado la conectividad funcional a nivel global y local de la CI afectada por daño focal y difuso. Considerar la fisiopatología es de suma importancia ya que podría tener un impacto, no sólo en la estructura de las redes insulares, sino en su funcionamiento.

CAPITÚLO II

2.1. PREGUNTAS Y OBJETIVOS DE LA TESIS

Con los antecedentes previamente presentados, hemos resumido el rol de la CI en procesos cognitivos, afectivos y perceptuales [1-5]. En este contexto, diversos estudios se han enfocado en caracterizar las propiedades estructurales y funcionales de la CI en diversas patologías. Sin embargo, poco se conoce sobre cómo distintos procesos fisiopatológicos, como los que pueden ocurrir ante un ACV o proceso degenerativo, afectan en forma diferencial a la conectividad funcional insular.

Asimismo, los déficits en el monitoreo visceral y cognitivo se han vinculado con fallas del procesamiento insular [6, 7], y con los síntomas clínicos presentes en algunas patologías neuropsiquiátricas [8]. No obstante, ningún estudio ha abordado qué sucede con el monitoreo visceral y cognitivo en modelos de lesión de afectación insular.

El objetivo general de esta tesis consistió en realizar una caracterización del impacto de la fisiopatología en la conectividad funcional insular y evaluar el rol multimodal de la CI en la interocepción y el monitoreo cognitivo. Para responder a dicho objetivo, se desarrollaron tres estudios de (a) la conectividad de la CI en modelos de lesión (pacientes con lesión/atrofia insular); y su rol en la (b) interocepción y el (c) monitoreo cognitivo. Asimismo, se espera poder caracterizar los procesos neuroanatómicos y las redes funcionales que subyacen a los déficits en estos dominios, con el fin de caracterizar los diferentes perfiles patológicos.

2.2. ESTUDIO I: Impacto de la fisiopatología diferencial en la conectividad insular

2.2.1. Objetivo general

1. Analizar si los diferentes tipos de daño insular (lesión focal en ACV versus neurodegeneración en la vcDFT) impactan diferencialmente en la conectividad funcional insular.

2.2.2. Objetivos específicos

1. Estudiar la conectividad de redes de largo alcance en los pacientes con LFI y en la vcDFT.

2. Analizar la conectividad local insular en pacientes con LFI y con la vcDFT a través de una medida de correlación en función de la distancia.

2.3. ESTUDIO II: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión

2.3.1. Objetivo general

1. Estudiar el desempeño y los correlatos cerebrales de la interocepción cardíaca, en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (vcDFT, EA), pacientes con LFI y participantes sanos, aplicando medidas conductuales (desempeño), electrofisiológicas (PEC) y de neuroimágenes (atrofia, y asociación con volumen cerebral y conectividad mediante RMf).

2.3.2. Objetivos específicos

1. Comparar el desempeño conductual en la tarea de interocepción cardíaca, considerando sus tres dimensiones (precisión, aprendizaje y conciencia), en pacientes con vcDFT, EA y LFI, respecto a un grupo control.

2. Estudiar la modulación del PEC durante la precisión interoceptiva, en pacientes con vcDFT, EA y LFI, respecto a un grupo control.

3. Estudiar los correlatos anatómicos estructurales asociados a las tres dimensiones interoceptivas en pacientes con vcDFT, EA y LFI, respecto a un grupo control, a través de análisis de MBV.

4. Estudiar la asociación entre la RMf en reposo (conectividad) y el desempeño en las tres dimensiones interoceptivas en pacientes con vcDFT, EA y LFI, respecto a un grupo control.

5. Integrar evidencia multinivel a partir de un modelo de lesión múltiple y caracterizar los correlatos cerebrales de la interocepción cardíaca en el cerebro patológico.

2.4. ESTUDIO III: Monitoreo explícito e implícito en modelos de lesión

2.4.1. Objetivo general

1. Estudiar el desempeño y los correlatos cerebrales del monitoreo cognitivo, en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (vcDFT, EA), pacientes con LFI y participantes sanos, aplicando medidas conductuales (desempeño) y estructurales (MBV/MSLBV).

2.4.2. Objetivos específicos

1. Comparar el desempeño conductual en la tarea de monitoreo cognitivo, considerando sus dos dimensiones (explícita e implícita) en pacientes con vcDFT, EA y LFI, respecto a un grupo control.

2. Estudiar los correlatos anatómicos estructurales asociados a las dos dimensiones de monitoreo en pacientes con vcDFT, EA y LFI, respecto a un grupo control, a través de análisis de MBV y de MSLBV.

3. Integrar evidencia multinivel a partir de un modelo de lesión múltiple y caracterizar los correlatos cerebrales del monitoreo cognitivo en el cerebro patológico.

CAPÍTULO III

ESTUDIO I. Impacto de la fisiopatología diferencial en la conectividad insular

El contenido del capítulo se encuentra publicado como:

García-Cordero I, Sedeño L, Fraiman D, Craiem D, de la Fuente L, Serrano C, Sposato L, Manes F, Ibanez A. Stroke and neurodegeneration induce different connectivity aberrations in the insula. Stroke (2015), 46(9):2673-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009598.

3.1. Resumen

El ACV y la neurodegeneración causan deterioro cognitivo y un daño cerebral significativo, especialmente si la CI está comprometida. Este estudio tuvo como objetivo explorar si las diferentes etiologías y fisiopatologías de estas enfermedades afectan en forma diferencial los patrones de conectividad de la CI. Para ello, se adquirieron imágenes de RMf en estado de reposo de pacientes con ACV (lesiones focales), pacientes con vcDFT (neurodegeneración) y sujetos sanos. Los datos de los tres grupos se compararon a través de dos análisis: uno en el que se evaluaron las alteraciones de la conectividad local de la CI en función de la distancia euclidiana entre los vóxeles de la región, y otro, con una aproximación global de la conectividad, en el que se examinaron redes de largo alcance. En relación a las medidas locales, los resultados indicaron que los pacientes con ACV mostraron una disminución más rápida de la conectividad en función de la distancia dentro de la CI (hipoconectividad). Por el contrario, el grupo de vcDFT exhibió hiperconectividad significativa entre vóxeles vecinos. Además, ambos grupos de pacientes demostraron hipoconectividad en las redes de largo alcance. No se observaron diferencias entre el volumen de sustancia gris de la ínsula "sana" (es decir, funcional) en los pacientes con LFI y vcDFT, lo que permitió la comparación entre grupos evitando un potencial sesgo introducido por diferencias de tamaño. En conclusión, la conectividad funcional de la CI se encontró afectada de forma diferente por la lesión focal cerebral y la neurodegeneración, posiblemente debido a las diferencias en los mecanismos fisiopatológicos específicos de cada enfermedad. Estos hallazgos tienen importantes implicancias clínicas y teóricas.

3.2. Introducción

El daño en la CI después de un ACV o causado por neurodegeneración puede producir déficits conductuales y cognitivos considerables. Una lesión focal puede afectar dominios comportamentales, emocionales, sensoriales y motrices [28], mientras que la neurodegeneración, por ejemplo, en la vcDFT, usualmente produce déficits sociales y emocionales [39]. Más allá de estas similitudes, se sabe muy poco sobre las alteraciones de la conectividad funcional de la CI causada por las diferencias etiológicas de estas patologías. Una comparación directa entre los patrones de conectividad insular de pacientes afectados por ACV y neurodegeneración podría revelar diferencias teóricas y clínicas, que serían relevantes para diferenciar ambos procesos. De hecho, a nivel molecular, estas enfermedades difieren en tiempo de progresión y fisiopatología. Como se mencionó en el Capítulo I (ver sección 1.3.1), mientras que el ACV involucra pérdida de tejido neuronal (produciendo dos zonas: una de isquemia con necrosis y otra zona llamada "penumbra", de apoptosis), plasticidad y reorganización neuronal [121]; la neurodegeneración en la vcDFT implica la agregación y propagación de proteínas mal plegadas, lo que produce degeneración axonal, pérdida de sinapsis, retracción dendrítica y neurotoxicidad en el transcurso del tiempo [30]. Estas diferencias a nivel molecular podrían reflejar diferencias en la conectividad funcional de la CI, dependiendo de que la afectación sea producida por una lesión focal o un proceso neurodegenerativo.

Estudios previos reportaron mayormente hipoconectividad en conexiones de largo alcance en pacientes con la vcDFT y con lesiones focales producidos por ACV [42, 121]. Sin embargo, los estudios sobre la conectividad local en pacientes con lesiones son escasos, más allá de que su evaluación podría brindar información relevante acerca de la dinámica cerebral [122] y de su interacción con la conectividad global [123]. En relación a las enfermedades neurodegenerativas, la conectividad local podría constituirse como un marcador útil para caracterizar a las regiones de atrofia temprana [122].

Por consiguiente, el foco del presente estudio está centrado en evaluar si la fisiopatología tiene algún impacto en la conectividad funcional de la CI. Para abordar este objetivo, medimos y comparamos la conectividad funcional insular en pacientes con ACV fronto-insular y en pacientes con la vcDFT. Especialmente, nos focalizamos en conocer cómo la conectividad local (medida entre vóxeles dentro de la ínsula) decae con la distancia; y en cómo se diferencia este patrón de la conectividad global. Esperamos poder distinguir a ambas patologías por su conectividad local, y no tanto por la global, y que este patrón de alteración se asocie teóricamente con los diferentes procesos fisiopatológicos que subyacen a ambas enfermedades.

3.3. Materiales y métodos

3.3.1. Participantes

Se reclutaron ocho pacientes con ACV crónico (seis meses después del episodio) cuyas lesiones estaban confinadas a la CI y, secundariamente, a otras áreas frontales y temporales (LFI) (ver Anexo I, Tabla suplementaria 1 para más detalles). Sus diagnósticos se realizaron por especialistas en neurología vascular. Adicionalmente, se seleccionaron 11 pacientes según criterios actuales revisados de vcDFT probable [39] (ver sección 1.3.1 para conocer en profundidad los criterios diagnósticos). Se excluyeron los pacientes que mostraron signos de otras formas de demencia (por ejemplo: afasia progresiva primaria y esclerosis lateral amiotrófica). Estos pacientes se encontraban en estadios tempranos/intermedios de la enfermedad y no cumplían criterios de ningún trastorno psiquiátrico. Cada caso fue evaluado individualmente en una reunión de consenso clínico multidisciplinaria en la que participaron neurólogos cognitivos, psiquiatras y neuropsicólogos. Todos los pacientes completaron un examen clínico estándar, necesario para entregar un diagnóstico preciso. Este examen incluyó una extensa serie de evaluaciones neurológicas, neuropsiquiátricas y neuropsicológicas. El grupo control fue conformado por 14 sujetos que no tenían antecedentes psiquiátricos ni neurológicos. Todos los participantes fueron evaluados en el Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), Buenos Aires, Argentina, y firmaron el consentimiento informado de acuerdo a la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética de INECO.

Los tres grupos fueron pareados estadísticamente por edad, género, nivel de educación, y coeficiente intelectual premórbido, a través de la prueba de acentuación de palabras (del inglés: *word accentuation test*, WAT). Esta última prueba, que involucra un conocimiento léxico previo a la enfermedad, comprende 51 palabras infrecuentes escritas en español y que no presentan acentuación. Los participantes deben leerlas en voz alta y con el acento apropiado. Además, se les administró la mini prueba de estado mental (del inglés: *mini-mental state examination*, MMSE) para conocer el estado cognitivo general de los participantes (ver Tabla 3.1).

3.3.2. Análisis de imágenes de resonancia magnética

3.3.2.1. Adquisición de imágenes de resonancia magnética

Los sujetos fueron examinados en un scanner Philips Intera 1.5 T de la Fundación Favaloro con una bobina estándar de cabeza de 8 canales. Los parámetros de escaneo para las imágenes estructurales T1 fueron: 256 × 240 × 120, tamaño de vóxel: 1 mm^3 isotrópico, TR = 7489 ms, TE = 3420 ms y ángulo de inclinación = 8°. Además, se adquirieron las secuencias T2 y FLAIR para mejorar la detección de la lesión o atrofia en cada grupo.

Para las imágenes funcionales, se adquirieron 33 cortes axiales (5-mm de espesor) paralelos al plano que conecta la comisura anterior y posterior, y que cubre el cerebro completo (TR = 2777 ms, TE =50 ms, ángulo de inclinación= 90°). El protocolo de RMf duró diez minutos y se obtuvieron 209 imágenes funcionales del cerebro para cada sujeto (esta ventana de tiempo nos permitió obtener suficientes puntos de la señal para el análisis de datos y asegurar que los pacientes completaran el protocolo). Durante la adquisición, se indicó a los participantes que no piensen en nada en particular. Además, se les solicitó mantener los ojos cerrados, y evitar moverse y quedarse dormidos [123, 124].

3.3.2.2. Análisis de imágenes estructurales

3.3.2.2.1. Mapeo de lesiones

Las máscaras de lesión para los pacientes con ACV se trazaron a mano, en el espacio nativo del sujeto, según el daño visible en las imágenes T1 y T2. Todas las máscaras de lesión se normalizaron al espacio estándar MNI (del inglés: *Montreal Neurological Institute*) y luego se superpusieron para obtener el mapa de lesiones.

3.3.2.2.2. Análisis de volumetría (MBV)

El patrón global de atrofia entre los pacientes con vcDFT y los controles se analizó a través de la herramienta DARTEL del software SPM8 para *Matlab* (*Statistical Parametric Mapping*: http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/), siguiendo los procedimientos de estudios previos [49, 125]. Para el preprocesamiento, las imágenes se segmentaron en tres tejidos cerebrales: sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Los mapas de sustancia gris obtenidos se normalizaron al espacio estándar MNI, y se suavizaron con un *kernel* o núcleo de 8 mm^3. Las imágenes finales del preprocesamiento se introdujeron en un análisis de segundo nivel del modelo general lineal del SPM8, para realizar un *t*-test de dos muestras entre pacientes y controles. El mapa resultante fue corregido por múltiples comparaciones [corrección de FDR (del inglés: *false discovery rate*), $p < .05$].

3.3.2.2.3. Comparaciones de volumen de lesión/atrofia

Se calcularon medidas volumétricas globales cerebrales de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo para ambos grupos de pacientes y controles a través del código "*gets_total*" de *Matlab* (disponible libremente online: http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m). Este código utiliza las imágenes en el espacio estándar MNI, obtenidas a partir del paso de segmentación del SPM, para calcular el volumen total cerebral o de una RdI.

Para cuantificar la sustancia gris preservada y dañada de la CI en los grupos de pacientes se realizó el siguiente procedimiento. Primero, se identificó a la CI con el atlas llamado Etiquetado Anatómico Automático (del inglés, *Automated Anatomical Labeling* –AAL- [126]) y se utilizó la plantilla o *template* de sustancia gris de los controles generada en el paso de segmentación, en conjunto con el código *gets total*, para calcular el volumen de la CI total y el número de vóxeles que la componen. Luego, para los lesionados, las máscaras binarias de la lesión se superpusieron sobre la CI estándar para extraer el volumen y número de vóxeles lesionados. Para los pacientes con vcDFT, un umbral de probabilidad de 0.2 fue establecido para asegurarnos de seleccionar sólo la sustancia gris (y excluir la sustancia blanca, el líquido cefalorraquídeo y aire) y calcular el volumen/número de vóxeles de la CI remanente.

Para controlar por posibles diferencias entre los grupos de pacientes, comparamos el volumen de la afectación insular producida por neurodegeneración o por la lesión. Se realizaron dos *t*-tests entre pacientes para comparar entre el número de vóxeles lesionados/volumen de lesión (en pacientes con LFI) versus el número de vóxeles atrofiados/volumen de atrofia (en la vcDFT) de la CI bilateral.

3.3.2.3. Análisis de imágenes funcionales

Las imágenes de RMf se evaluaron con la Herramienta reparadora de artefactos [127] de SPM8, para mejorar el análisis de los sujetos que presentaron movimiento durante el registro. Esta herramienta detecta automáticamente el ruido asociado a movimiento en la señal *BOLD* para luego eliminarlo y, así, evitar que los valores atípicos se propaguen al resto de la señal.

Las imágenes funcionales se preprocesaron en SPM8: fueron corregidas temporalmente, alineadas al volumen medio de la sesión de escaneo y normalizadas al espacio estándar (imagen EPI *template*). Para parcialmente corregir y remover la tendencia linear o *drifts* de baja frecuencia, se aplicó un filtro pasa-banda entre 0.01 y 0.05 Hz usando el Kit de herramientas para el análisis de datos de RMf [128]. Es importante eliminar estos *drifts* al realizar el análisis, ya que pertenecen a un rango de frecuencias bajas en donde se encuentran las redes de reposo (de interés para los estudios de conectividad). Finalmente, se realizó una regresión de la señal utilizando los seis parámetros de movimiento (tres de rotación y tres de traslación), estimados por el SPM8. Este paso fue realizado para quitar de la señal posible ruido producido por los movimientos del sujeto.

3.3.2.3.1. Función de correlación

En física, una forma típica de describir un sistema es conocer cómo las interacciones (medidas como una correlación lineal, por ejemplo) decaen con el aumento de distancia. En general, la dependencia mutua entre dos unidades del sistema (en nuestro caso, los vóxeles) decae cuanto

más lejos estén. La forma específica con la que decae la función brinda información cuando el sistema está compuesto por unidades idénticas (como en sistemas homogéneos). En el caso del cerebro, el nivel de decaimiento es un indicador de la afectación de la conectividad por la patología. Esta metodología permite entender rangos de interacción para distinguir diferentes grupos, ya que si una región cerebral está dañada por una enfermedad, entonces sus interacciones funcionales podrían verse alteradas.

Nuestro objetivo fue estudiar la interacción entre los vóxeles dentro de la CI a través de la función de correlación [129], que evalúa la conectividad intra-insular a partir del análisis de cómo decaen las interacciones en función de la distancia. Esto permite estudiar la interacción entre vóxeles que están a una distancia *d* (para todos los valores posibles de *d*), considerando los vóxeles dentro de la CI. Para aplicar esta función, se calculó la señal *BOLD* para cada vóxel y su ubicación en espacio estándar (coordenadas x, y, z en espacio MNI) para dos RdI: la CI y la cuña (área de Brodmann 17, como región control) del atlas AAL[126]. La cuña tiene algunas funciones similares de integración de información de alto orden, un tamaño similar a la CI y no se encuentra dañada en la vcDFT ni en los pacientes con LFI. En un paso siguiente, se determinó el grado de decaimiento de la interacción funcional entre pares de vóxeles a lo largo de la distancia de cada RdI. Para ello, calculamos el coeficiente de correlación promedio de Spearman (ρ) entre la señal de cada par de vóxeles, separados por una distancia euclidiana *d*, según la siguiente fórmula:

$$\rho\,(d) = \frac{1}{\#V_d} \sum_{(i,j)\in V_d} r_{ij}\,,$$

donde $V_d = \{(i,j)\ v\acute{o}xeles\ \in RdI\colon dist(i,j) = d\}$,

$$r_{ij} = 1 - \frac{6}{T\,(T^2 - 1)} \sum_{t=1}^{T} (\tilde{B}_i(t) - \tilde{B}_j(t))^2, \tilde{B}_k(t)$$

es la serie temporal *rankeada* de la señal *BOLD* del vóxel *k,* y T es la longitud de la señal.

Esta función fue calculada para cada sujeto y para cada RdI, y promediada dentro del grupo. Las correlaciones a lo largo de la distancia se compararon utilizando permutaciones de Monte Carlo, combinadas con *bootstrapping* [130]. Para ello, los datos originales se permutaron 1000 veces para generar un histograma de distribución de valores *t*. Luego, se utilizó la estimación de Monte-Carlo del valor *p* de permutación, que es la proporción de particiones aleatorias en las que la estadística de prueba observada (los datos originales) es mayor que el valor extraído de la distribución de permutación. Si este valor *p* es menor que el nivel de alfa crítico (en este caso,

de .01), entonces los datos pueden ser considerados significativos. Este método ofrece una solución al problema de los falsos positivos producidos por las múltiples comparaciones, y no requiere de que se haga una suposición previa de la distribución de los datos [131]. Además, se realizaron también las transformaciones de Fisher para las funciones de correlación (ver Anexo I, Figura suplementaria 1).

3.3.2.3.2. Conectividad de redes de largo alcance

Para comparar las diferencias de conectividad en las redes de largo alcance entre los dos grupos se utilizaron las regiones del atlas AAL [126] , agrupadas según Dosenbach et al. [132]. Estas regiones se organizaron en seis redes funcionales, definidas según este autor: red cíngulo-opercular, sensorimotor, fronto-parietal, occipital, cerebelo y red por defecto.

Para hacer este análisis, se promediaron las series temporales de la señal *BOLD* en cada RdI y luego se obtuvieron los valores de conectividad mediante correlaciones de Spearman entre los pares de regiones (lo cual arrojó una matriz de 116x116 regiones por sujeto). Posteriormente, se realizó una prueba *t* entre las matrices de los grupos, teniendo en cuenta las conexiones entre la CI y las demás 116 RdI. Los resultados se corrigieron por múltiples comparaciones (FDR, con umbral de significancia en $p < .05$).

3.4. Resultados

3.4.1. Resultados demográficos y de lesión/atrofia

Los grupos no presentaron diferencias significativas en género, edad, educación formal ni coeficiente intelectual premórbido (ver Tabla 3.1). La Figura 3.1 muestra la superposición de las lesiones en los pacientes que sufrieron el ACV, que cubre principalmente a la CI. El análisis de MBV reveló un patrón de atrofia global en los pacientes con vcDFT en estructuras fronto-temporo-insulares, replicando trabajos previos [42] ($p < .05$, corregido por FDR; para conocer el detalle de las regiones ver Anexo I, Tabla suplementaria 2). En el Anexo I, Tabla suplementaria 3 se proveen las medidas volumétricas globales, y en las Tablas suplementarias 4 y 5, se describe el volumen de la sustancia gris de la CI bilateral lesionada/atrofiada en LFI y vcDFT respectivamente.

Para controlar por posibles diferencias en el porcentaje de área dañada, se comparó la extensión del daño en la CI bilateral de los pacientes con vcDFT y LFI. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos entre el número de vóxeles lesionados y los vóxeles atrofiados en la CI bilateral ($p = .98$), como tampoco en su volumen ($p = .94$). Por lo tanto, ambos grupos presentaron una proporción de daño similar dentro de la CI.

Tabla 3.1. Resultados demográficos.

	LFI	vcDFT	Controles	*p* valor
n (femenino /masculino)	8 (2/6)	11 (6/5)	14(4/10)	.30[&]
Edad[*#]	55.62 (9.68)	64.81 (5.00)	57.21 (12.33)	.11[§]
Educación formal[*#]	16.71 (4.65)	14.45 (4.27)	16.14 (2.90)	.42[§]
WAT[*]	43.60 (2.89)	40.20 (7.42)	44.83 (4.91)	.23[§]
MMSE[*]	29.00 (1.41)	25.11 (4.43)	29.23(1.42)	.003[§]

*Los valores están expresados como media (desvío estándar). # en años; WAT: *Word accentuation test* (coeficiente intelectual premórbido); MMSE: *Mini-mental state examination*; [&] comparación a través de Chi-cuadrado de Pearson; [§] comparación a través de ANOVA.

3.4.2. Función de correlación

Para los pacientes con LFI, en comparación con controles, la conectividad funcional decayó más rápidamente a lo largo de la distancia dentro de la CI. Esta hipoconectividad apareció a una distancia de 9 a 19 vóxeles (18 a 40 mm). Por el contrario, los pacientes con vcDFT, en relación a los controles, presentaron hiperconectividad entre vóxeles cercanos (entre 4 a 7 vóxeles, u 11 a 14 mm) de la CI. Para la cuña, no se presentaron diferencias significativas entre la conectividad en los controles en comparación a ninguno de los grupos de pacientes (ver Figura 3.1). Además, los pacientes con vcDFT presentaron mayor hiperconectividad para todas las distancias (4 a 20 vóxeles, o 8 a 40 mm) dentro de la CI, y no así en la cuña, en comparación a los pacientes con LFI (ver Anexo I, Figura suplementaria 2) .

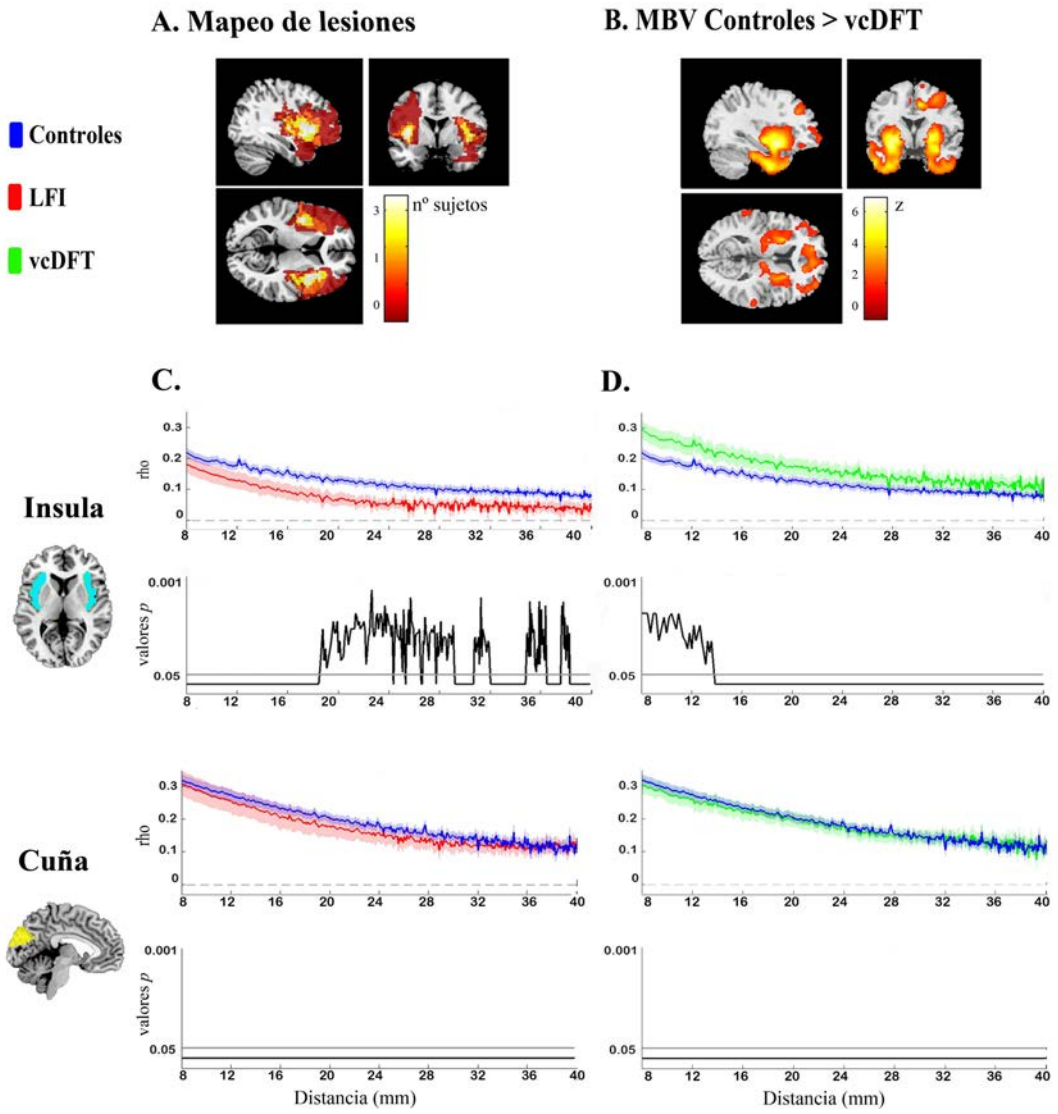

Figura 3.1. Conectividad funcional de la CI en pacientes con LFI y con vcDFT. A. Vista medial, coronal y axial del mapeo de lesiones en pacientes con ACV. B. Atrofia de los pacientes con vcDFT (MBV) comparado con controles (p < .05, corregido por FDR). Función de correlación entre vóxeles dentro de la CI bilateral (arriba) y la cuña (abajo) para LFI y controles (C), y vcDFT y controles (D). Debajo de cada gráfico se muestra el valor de significancia estadística entre grupos (valores p). mm: milímetros.

3.4.3. Conectividad de largo alcance de la ínsula (conectividad global)

El análisis de conectividad de redes de largo alcance en los pacientes con LFI, en comparación con controles, reveló hipoconectividad en nodos fronto-insulares. La CI izquierda se encontró significativamente desconectada de la región medial derecha del giro frontal superior, mientras que la CI derecha, del giro inferior frontal izquierdo y del giro recto derecho. Por otro lado, los vcDFT presentaron una reducción en la conectividad en los nodos de la red de saliencia. La CI izquierda mostró desconexión de la CI derecha, el tálamo derecho y la pars triangularis del giro

inferior frontal. Por su parte, la CI derecha exhibió una reducción de conectividad con la región medial izquierda del giro superior frontal, la región orbital izquierda del giro superior frontal y con el giro precentral izquierdo (todas las conexiones corregidas por FDR, $p < .05$, ver Figura 3.2).

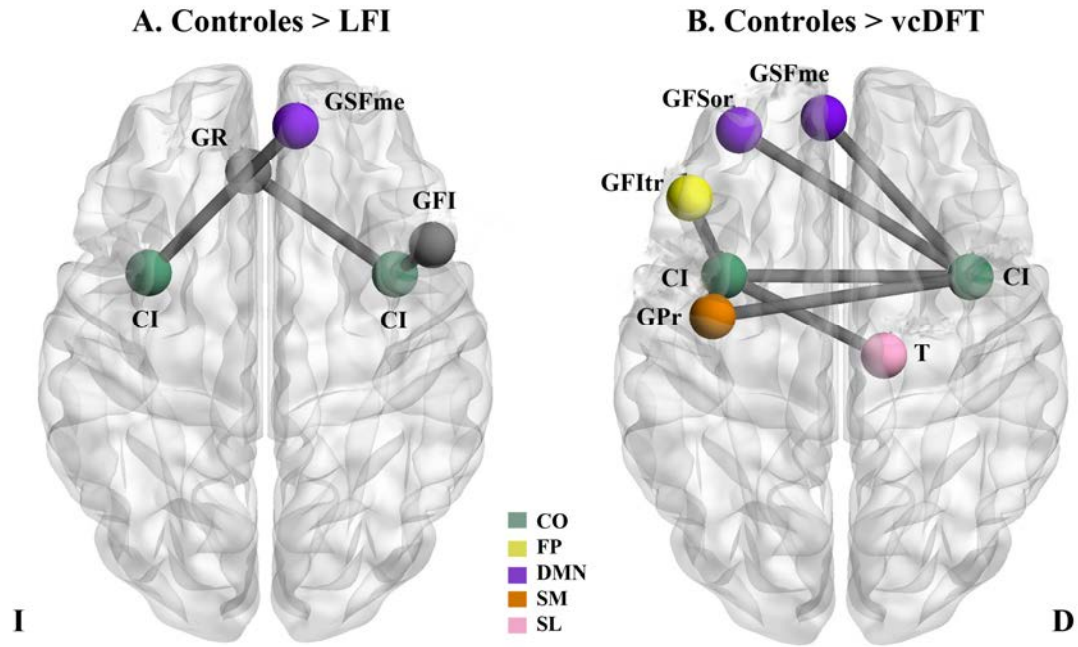

Figure 3.2: Conectividad funcional global de la CI en pacientes con LFI y vcDFT en comparación con controles, considerando las regiones del atlas AAL y Dosenbach et al. [133]. A. Desconexión funcional de regiones en pacientes con LFI en comparación con controles (corrección de FDR, con umbral de significancia en $p < .05$). B. Desconexión funcional de regiones en pacientes con vcDFT en comparación con controles (corrección de FDR, con umbral de significancia en $p < .05$). Regiones: CI (corteza insular), GR (giro recto), GSFme (giro superior frontal medial), GFI (giro frontal inferior), GPr (giro precentral), GFItr (giro frontal inferior, parstriangularis), GFSor (giro frontal superior, parsorbitalis), T (Tálamo). Redes: CO (cingulo-opercular), FP (fronto-parietal), DMN (red de activación por defecto, del inglés: *default mode network*); SM (sensorimotor), SL (sistema límbico). Los nodos grises no pertenecen a ninguna de estas redes funcionales. Hemisferios: I (izquierdo), D (derecho).

3.5. Discusión

Cada grupo de pacientes exhibió un patrón diferencial de decaimiento de la conectividad a lo largo de la distancia entre vóxeles dentro de la CI. Los pacientes con LFI presentaron hipoconectividad al aumentar la distancia, mientras que los pacientes con vcDFT se caracterizaron por hiperconectividad, mostrando un patrón diferencial de correlaciones. La ausencia de diferencia de conectividad en la cuña (región que no presentó daños estructurales en ambas patologías), sugiere que las anormalidades encontradas en la conectividad insular dependen específicamente de la isquemia o de procesos neurodegenerativos. Por otro lado, en comparación a controles, ambos grupos de pacientes presentaron hipoconectividad en las redes

de largo alcance, demostrando que esta medida no es tan sensible a la hora de diferenciar patrones de conectividad de diferentes fisiopatologías. Las áreas de la red de saliencia estuvieron comprometidas en los pacientes con vcDFT, como era esperable, mientras que la conectividad de áreas frontales se encontró afectada para los LFI.

En sintonía con nuestros resultados, estudios previos han realizado análisis de redes para pacientes con lesión y neurodegeneración, y han encontrado tanto aumento como disminución en la conectividad, lo que sugiere que estas medidas no podrían ser utilizadas para discriminar entre patologías [37, 70, 121, 134, 135]. En cuanto a pacientes con lesiones, muy pocos estudios abordaron la conectividad a gran escala (encontrando el mismo patrón de desconexión de redes a nivel global [121]), y ninguna investigación analizó la conectividad local en áreas lesionadas. Nuestros resultados aportan nueva evidencia en este contexto, ya que muestran por primera vez que una lesión focal produce cambios en la conectividad local (hipoconectividad) a lo largo de la distancia en estos pacientes. Por otro lado, estudios en pacientes con vcDFT también reportaron alteraciones en redes de largo alcance específicas, ya sea por hipo o hiperconectividad [30]. Asimismo, sólo un reporte abordó el estudio de la conectividad local en esta patología, y mostró hiperconectividad en la CI, lo que fue interpretado como una respuesta compensatoria frente a la neurodegeneración [122]. Estos resultados se alinean con los nuestros, que muestran que lo pacientes con vcDFT presentan hiperconectividad en la CI, en contraposición a los pacientes lesionados.

Como el volumen de la lesión/atrofia dentro de la CI fue controlada en nuestro estudio, las diferencias en la conectividad funcional sugieren el impacto de algún proceso microscopio diferencial subyacente a estas patologías. La hipoconectividad encontrada en los pacientes con lesión podría vincularse con el hipometabolismo causado por la hipoxia del tejido (como por ejemplo, por la disminución del ATP, daño mitocondrial y liberación de proteínas fragmentadas [36], y aumento de liberación de glutamato –tóxico para las neuronas-). Por el contrario, la hiperconectividad en la vcDFT podría reflejar el efecto de la agregación de proteínas y neurotoxicidad [42], que activaría mecanismos compensatorios o irrumpiría el balance excitatorio-inhibitorio de las redes dañadas [14, 30]. Finalmente, nuestro principal resultado en los pacientes con vcDFT, se alinea a lo encontrado en la EA [136], en cuyo caso se encontró hiperconectividad en el HP e hipoconectividad global entre el HP y otras regiones asociadas a la red por defecto. Toda esta evidencia, en conjunto con nuestros resultados, demuestra que la conectividad local juega un rol importante para diferenciar patologías, y que podría tener una relación directa con la fisiopatología subyacente a cada enfermedad.

3.6. Limitaciones y futuras investigaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. El tamaño de las muestras es bajo, pero iguala a trabajos previos [122]. Igualmente esto se contrarrestó controlando estrictamente las variables sociodemográficas (diagnóstico, causa de la lesión, edad, género, coeficiente intelectual, educación y volumen de la CI dañado en los pacientes con LFI y vcDFT). La detección de efectos significativos en las regiones objetivo y su ausencia en las áreas de control corrobora la adecuación de nuestras muestras.

Otra de las limitaciones consiste en que el daño no estuvo restricto a la CI. Sin embargo, todos los pacientes tuvieron lesión exclusivamente por ACV y no comorbilidad con otras enfermedades. Además la mayor superposición de las áreas comprometidas ocurrió en la CI. Finalmente, se normalizó espacialmente a las imágenes funcionales para permitir un abordaje grupal y en conjunto de ambas patologías, lo que podría provocar problemas de compatibilidad al estudiar la conectividad local (especialmente dentro y alrededor del área del ACV). Sin embargo, minimizamos estos efectos negativos del preprocesamiento estándar al omitir el suavizado espacial, que evitaría la variación de los picos de activación y la reducción de la resolución espacial.

Ambos grupos de pacientes evidenciaron hipoconectividad global, como estudios previos reportaron para lesiones [121] y neurodegeneración [122, 136]. Sin embargo, la conectividad global debe tomarse con cuidado, ya que áreas extra-insulares no estuvieron consistentemente dañadas en todos los pacientes con LFI y vcDFT. La CI posee muchas conexiones de largo alcance, y es difícil encontrar muestras homogéneas que garanticen la replicabilidad de un análisis de conectividad global. Por lo tanto, no se puede determinar hasta qué medida estos déficits en la conectividad se asocian con el daño insular, con otras áreas o con una combinación de ambas. En la mayoría de los pacientes con lesión, el daño insular se extendió hacia otras áreas (ver Figura 3.1), y lo mismo ocurrió con la atrofia de los pacientes con vcDFT. Debido a esto, los resultados del análisis de redes deben ser tomados con cuidado.

3.7. Conclusión

Reportes previos apoyan la idea que diferentes patologías con diversas etiologías, involucran patrones similares de desconexión en nodos claves cerebrales [120]. Por el contrario, este estudio sugiere que las diferentes etiologías, en conjunto con sus procesos fisiopatológicos, pueden influir en la conectividad cerebral de formas específicas. Estos patrones pueden reflejar diferencias moleculares y de dinámica temporal entre la isquemia cerebral y la neurodegeneración.

CAPÍTULO IV

ESTUDIO II. Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: estudio de las dimensiones interoceptivas en modelos de lesión

Los contenidos del capítulo se encuentran parcialmente publicados como:

García-Cordero I, Sedeño L, de la Fuente L, Slachevsky A, Forno G, Klein F, Lillo P, Ferrari J, Rodriguez C, Bustin J, Torralva T, Baez S, Yoris A, Esteves S, Melloni M, Salamone P, Huepe D, Manes F, García A, Ibañez A. Feeling, learning from, and being aware of inner states: Interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences (2016), 371(1708). doi: 10.1098/rstb.2016-0006.

4.1. Resumen

La interocepción es un proceso complejo que abarca múltiples dimensiones, como la precisión, el aprendizaje y la conciencia. En este estudio, examinamos que ocurre con la interocepción cardíaca y las redes insulares en cada una de estas dimensiones en sujetos sanos, y en modelos de lesiones contrastivos de neurodegeneración y daño cerebral focal insular: pacientes con vcDFT, EA y LFI. Se evaluaron los correlatos neurales de las tres dimensiones a través de neuroimágenes estructurales y funcionales en estado de reposo y mediciones online de un marcador cortical interoceptivo (PEC). Los tres grupos de pacientes presentaron déficits en la precisión interoceptiva, asociados con el daño insular, alteraciones de la conectividad y modulaciones anormales del PEC. El aprendizaje interoceptivo se vio afectado de manera diferencial en los pacientes con EA, lo que sugiere un rol clave de las redes de memoria en esta dimensión. Los resultados de la conciencia interoceptiva mostraron que los pacientes con vcDFT y EA sobreestimaron su desempeño. Este patrón se relacionó con anormalidades en regiones cerebrales anteriores, y en redes involucradas en procesos metacognitivos y ligadas a la pérdida de automonitoreo, síntoma asociado a las alteraciones clínicas de las demencias. Nuestros hallazgos mostraron cómo el daño en centros específicos de la amplia red fronto-temporo-insular comprometió de manera diferencial las dimensiones interoceptivas; y cómo las alteraciones estructurales afectaron las conexiones funcionales más allá de esos centros críticos. Este es el primer estudio que, mediante un modelo de lesión múltiple, reveló las alteraciones del

automonitoreo corporal, iniciando así nuevas perspectivas teóricas para profundizar en los fundamentos neuroanatómicos de las dimensiones interoceptivas.

4.2. Introducción

La interocepción es la habilidad para detectar los cambios autonómicos corporales a través de las vías viscero-corticales [5, 7]. Aunque la investigación en este dominio ha ilustrado de manera muy clara los procesos normales [88] y patológicos [3, 137], no ha explorado las posibilidades del enfoque basado en el modelo de lesión, el cual permite establecer una conexión directa entre las lesiones cerebrales y la conducta [16]. Al incluir dos modelos de lesiones contrastivos, tales como el ACV y la neurodegeneración temprana, pretendemos revelar los nexos críticos que existen entre las regiones cerebrales afectadas y la conducta interoceptiva. Con este fin, evaluamos los correlatos conductuales y cerebrales (por medio de neuroimágenes y electrofisiología) de la interocepción cardíaca en pacientes con vcDFT, (una condición con compromiso temprano de las estructuras fronto-temporo-insulares), con EA en etapa inicial (que incluye atrofia posterior y temporal), y con lesiones fronto-insulares por ACV. Estas condiciones ofrecen nuevas perspectivas para profundizar el conocimiento sobre la interocepción, ya que la evidencia sobre este proceso en pacientes con lesiones es escasa, y nula en el caso de las demencias.

Las tareas de interocepción cardíaca evalúan la percepción de los latidos del propio corazón [3, 82, 87], y ofrecen evidencia sólida sobre tres dimensiones relevantes: precisión interoceptiva (exactitud conductual para rastrear las señales cardíacas [88]), aprendizaje interoceptivo (mejora de la precisión conductual después de la retroalimentación [87]) y conciencia interoceptiva (procesos metacognitivos relacionados con la confianza sobre el desempeño propio [88]). Estas dimensiones se apoyan en redes distribuidas que comprometen de manera crítica a la CI, la corteza cingulada anterior y la corteza somatosensorial [7, 62]; mientras que las interacciones entre las funciones interoceptivas y de alto nivel son mediadas por proyecciones de la CI a la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal, la amígdala y el HP [22, 87, 88, 124, 137-141].

En primer lugar, tal como lo demuestran estudios estructurales y funcionales sobre la precisión interoceptiva, el desempeño en la tarea de interocepción cardíaca se asocia con los centros cerebrales de la CI, la corteza cingulada anterior y la corteza somatosensorial [62]. Además, el PEC es un marcador cortical del monitoreo cardíaco que es modulado por la atención a los latidos de nuestro propio corazón (expresado por una deflexión negativa que alcanza su pico máximo en una ventana de 200-500 ms después del pico R del ECG) [90, 142, 143] y que se origina principalmente en la CI [5, 7, 62]. La amplitud de modulación del PEC es mayor en sujetos que logran una alta precisión interoceptiva [87, 142, 144, 145], y se ha

mostrado que su modulación se incrementa con entrenamiento [86]. Además, el PEC se ha encontrado disminuido en pacientes neuropsiquiátricos [73, 74, 76] y las alteraciones en su modulación se han asociado con déficits interoceptivos [3, 22, 124]. Asimismo, las señales físicas de los latidos cardíacos se relacionan con circuitos de la memoria [102]. Como la CI se encuentra dañada en cierta medida en nuestros tres grupos de pacientes, esperamos que todos los grupos presenten déficits en la precisión interoceptiva y en las medidas corticales asociadas.

En segundo lugar, en lo que se refiere al aprendizaje interoceptivo, los registros corticales e intracraneales muestran que las mejoras conductuales luego de la retroalimentación interoceptiva (es decir, luego de que los participantes hayan recibido información real sobre sus latidos cardíacos) se asocian con modulaciones de la actividad en la CI y áreas frontales [87]. No obstante, los análisis de neuroimágenes podrían revelar otras regiones cerebrales involucradas en esta dimensión. Específicamente, la afectación de estructuras como el HP, regiones temporales y las cortezas frontales, que están involucradas en la memoria y el aprendizaje [146], podrían sugerir un compromiso del aprendizaje interoceptivo en pacientes con EA.

En tercer lugar, se ha asociado la conciencia interoceptiva con la corteza cingulada anterior, la CI, la corteza prefrontal (CPF, área de Brodmann 10 [108, 147]) y la corteza orbitofrontal [4, 148]. Aunque esta dimensión metacognitiva no ha sido examinada en poblaciones neurológicas, la alteración en la conciencia y la pérdida de automonitoreo constituyen una característica fundamental de la demencia [8, 149]. En consecuencia, se espera que los grupos con vcDFT y EA estimen peor su desempeño en relación al grupo control.

Finalmente, el estudio combinado de la vcDFT, la EA y LFI puede revelar regiones cerebrales específicas relacionadas con las dimensiones interoceptivas. En particular, los pacientes con vcDFT y LFI presentan un modelo de lesión convergente fronto-insular para evaluar regiones críticas claves que subyacen a la interocepción en general. Una comparación directa de estos modelos de lesión con fisiopatología diferencial [33, 150] puede revelar las áreas que contribuyen a las dimensiones interoceptivas (y que pueden estar diferencialmente afectadas por la etiología distintiva de cada condición). La atrofia posterior característica de la EA proporciona un modelo contrastivo en relación con la neurodegeración frontal en la vcDFT. Este modelo permite explorar si otras áreas (por ejemplo: HP, polo temporal) que están implicadas en mecanismos de aprendizaje y memoria, podrían cumplir una función en la interocepción, especialmente para el dominio del aprendizaje.

En resumen, para la precisión interoceptiva, se espera que los grupos con vcDFT y LFI muestren déficits en relación al grupo control debido al daño en regiones interoceptivas críticas; en cambio para el grupo con EA, predecimos que el desempeño dependería del grado de atrofia de la CI y de otras áreas subsidiarias que podrían apoyar este proceso (por ejemplo: el HP). El

aprendizaje interoceptivo sólo debería verse afectado en los pacientes con EA como resultado de la degeneración del HP, de estructuras temporales adyacentes y de áreas frontales (por ejemplo: la corteza orbitofrontal). En lo que concierne a la conciencia interoceptiva, predecimos que los dos grupos de pacientes con demencia estimarían deficitariamente su desempeño en comparación al grupo control como resultado de la pérdida de automonitoreo y de una metacognición alterada, asociada principalmente con un daño frontotemporal. Finalmente, esperamos que la alteración de las redes interoceptivas se extienda más allá de las áreas críticas dañadas, comprometiendo redes de largo alcance.

4.3. Materiales y métodos

4.3.1. Participantes

En el estudio participaron 99 sujetos. Se reclutaron tres muestras de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos [39, 45]: 18 con probable vcDFT, 21 con EA, 18 que presentaban lesiones focales por ACV (LFI), y 42 sujetos sanos. Los pacientes con vcDFT se diagnosticaron siguiendo los criterios actuales revisados [39], y los pacientes con EA, por medio de los criterios NINCDS-ADRDA [44, 45]. No se incluyeron pacientes con afasia logopénica progresiva y formas atípicas de EA (por ejemplo: atrofia cortical posterior). Los pacientes con LFI presentaron lesiones fronto-insulares no hemorrágicas provocadas por ACV. Todos los participantes fueron evaluados en INECO, y firmaron el consentimiento informado de acuerdo a la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética de INECO. Para conocer más detalles sobre los criterios de inclusión de todos los grupos, ver sección 1.3.1.

4.3.2. Tarea de detección de los latidos cardíacos

Se aplicó la TDLC (validada por estudios previos de nuestro grupo [3, 22, 124, 151, 152]) que incluye tres condiciones (ver Figura 4.1). En primer lugar, para medir la precisión interoceptiva, se les pidió a los participantes que pulsaran una tecla de un teclado para seguir sus latidos cardíacos sin retroalimentación. A continuación, realizaron la misma tarea mientras recibían retroalimentación a través de un estetoscopio (condición control de retroalimentación). Siguiendo estudios previos [87], se les brindó retroalimentación auditiva a través de un estetoscopio que era sostenido por los mismos participantes con la mano izquierda, mientras pulsaban la tecla con la mano derecha. Finalmente, se les pidió seguir nuevamente sus latidos sin claves externas, lo que permitió medir el aprendizaje interoceptivo. Se repitió dos veces la primera y la tercera condición durante dos minutos. Adicionalmente, para medir la conciencia interoceptiva [87], al final de cada condición se le pidió a los participantes que evaluaran la confianza en su desempeño de 1 (baja confianza) a 9 (alta confianza). La duración total de la

tarea fue de 10 minutos (incluido el tiempo dedicado a instrucciones y respuesta a la calificación de confianza).

Para medir la habilidad de los participantes de seguir sus latidos cardíacos, se calculó un índice de precisión basado en los siguientes parámetros:

(a) Respuestas correctas totales: el número total de respuestas de cada sujeto que se corresponde con sus propios latidos cardíacos. Se compara cada respuesta motora dentro de una ventana de tiempo específico siguiendo cada pico R grabado del ECG; si la respuesta motora (pulsación de la tecla en el teclado) ocurre dentro de una ventana de tiempo predefinida para cualquier latido cardíaco, la respuesta se considera correcta (la ventana de tiempo es determinada por la frecuencia cardíaca de los sujetos: 750 ms después del latido, para una frecuencia inferior a 69.76 latidos por minuto; 600 ms después, para un frecuencia de entre 69.75 y 94.25 latidos por minuto; y 400 ms después, para una frecuencia superior a 94.25 latidos por minuto). El índice se define como la suma total de todas las respuestas de los sujetos que cumplen con este criterio temporal.

(b) Latidos cardíacos registrados: el número total de latidos cardíacos registrados en cada condición.

Nuestro índice de precisión es una ecuación modificada de la propuesta por Schandry para su método de seguimiento mental del latido cardíaco [82]. Schandry usa el número total de latidos cardíacos mentales y latidos cardíacos registrados. Como nosotros podemos discriminar las respuestas correctas del número total (de acuerdo con los criterios explicados en (a)), usamos esta medida más específica en lugar de la cantidad total de respuestas. Otra diferencia con Schandry es que calculamos este índice para cada condición de la tarea. La ecuación para la precisión es la siguiente:

$$Índice\ de\ precisión = 1 - \frac{latidos\ cardíacos\ registrados - \sum respuestas\ correctas}{latidos\ cardíacos\ registrados}$$

Se obtuvieron estos puntajes para las condiciones que evalúan la precisión interoceptiva, la retroalimentación, y el aprendizaje interoceptivo (promediando dos repeticiones de cada condición, excepto para la retroalimentación). Los puntajes pueden variar entre 0 y 1, siendo que los más altos indican pequeñas diferencias entre las respuestas correctas y los latidos cardíacos registrados y, en consecuencia, un mejor desempeño interoceptivo.

Para el índice de metacognición (medida del desempeño de la conciencia interoceptiva), primero calculamos el porcentaje de desempeño y confianza para la precisión y el aprendizaje por separado y calculamos la ecuación:

$$Índice\ de\ metacognición = \left| \frac{porcentaje\ de\ confianza}{porcentaje\ de\ desempeño} - 1 \right|$$

Luego, promediamos los valores del índice de metacognición obtenidos para el aprendizaje y la precisión interoceptiva. De esta manera, la confianza fue normalizada por el desempeño y considerada relativa a cero (los puntajes cercanos a cero significan una mejor metacognición).

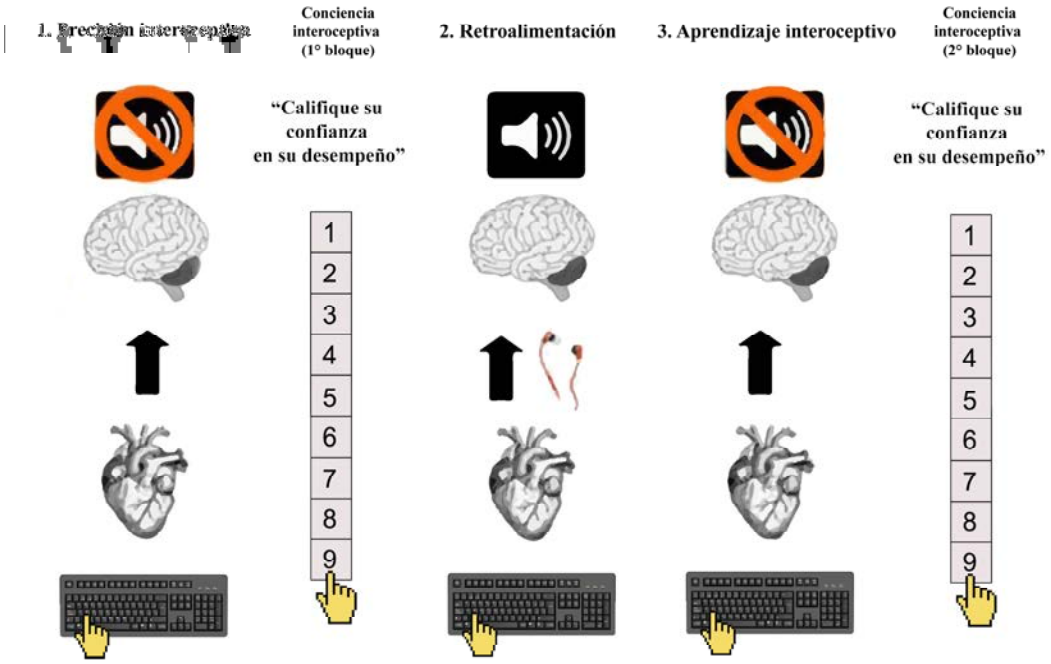

Figura 4.1. Esquema de la TDLC. Precisión interoceptiva: los participantes debían pulsar una tecla de un teclado para seguir sus latidos cardíacos sin retroalimentación. Retroalimentación: los participantes realizaron la misma tarea mientras recibían retroalimentación a través de un estetoscopio (condición control). Aprendizaje interoceptivo: los participantes siguieron nuevamente sus latidos sin claves externas. Conciencia interoceptiva: al final de cada condición, se le pidió a los participantes que evaluaran la confianza en su desempeño de 1 (baja confianza) a 9 (alta confianza). El puntaje de conciencia interoceptiva se obtuvo promediando los puntajes obtenidos en el 1° bloque (luego de la precisión interoceptiva) y en el bloque 2° (después del aprendizaje interoceptivo). Se repitió dos veces la primera y la tercera condición durante dos minutos y la duración total de la tarea fue de 10 minutos (incluido el tiempo dedicado a instrucciones y respuesta a la calificación de confianza). Figura tomada y modificada de Yoris et al.[151].

4.3.3. Análisis de electroencefalografía

4.3.3.1. Registro de encefalografía y preprocesamiento

Mientras que los individuos realizaban la TDLC, se registraron las señales con un sistema Active-two de Biosemi de 128 canales a 1024 Hz. Los datos del EEG de 47 participantes (nueve con vcDFT, nueve con EA, nueve con LFI y 20 del grupo de control) cumplieron con los requisitos para un adecuado análisis de preprocesamiento (sin movimiento o artefactos fuertes,

alta proporción señal-ruido y una tasa de rechazo de ensayos inferior al 30%). Sólo se analizaron los registros de la condición de precisión interoceptiva.

A cada participante se le colocaron tres electrodos adhesivos Ag/Ag-Cl (uno debajo de la clavícula derecha, otro debajo de las costillas izquierdas, y uno en el tobillo) para registrar el ECG. La señal fue procesada en línea con una secuencia de comandos de *PsychToolbox* operando en *Matlab*. Los datos se referenciaron *offline* a la señal promedio de todos los canales; *resampleados* a 256 Hz y filtrados mediante un filtro pasa banda de 0.5-30 Hz para eliminar componentes indeseados de la frecuencia. Para poder realizar el análisis del PEC, usamos los valores de detección del pico R en el ECG para segmentar cada uno de los 128 canales de los datos del EEG. Los picos R se detectaron mediante una función detectora de picos implementada en *Matlab*, que encuentra valores máximos locales o mínimos (extremo local) en un vector usando derivadas y un umbral de magnitud definido por el usuario para determinar si cada pico es significativamente mayor (o menor) que los datos que lo rodean [153]. Se eliminaron artefactos cardíacos y por movimiento de ojos a través de inspección visual, y por medio del Análisis de componentes independientes [154]. Los datos resultantes fueron posteriormente segmentados desde 200 ms antes del inicio del pico R del ECG a 400 ms después del inicio. Estas épocas de EEG fueron corregidas a partir de la línea de base (usando una ventana de -200 a 0 ms antes del pico R). La tendencia linear o *drift* de cada época fue eliminada para corregir los artefactos de desplazamiento de la corriente directa [155]. Finalmente, las épocas ruidosas fueron excluidas del análisis usando un procedimiento visual.

4.3.3.2. Análisis del PEC

El PEC se obtiene por medio del muestreo de épocas del EEG sincronizadas a la onda R del ECG. Consiste en una deflexión negativa en los electrodos centrales y frontales [3] dentro de una ventana entre 200-400 ms posterior al pico R [87, 92]. Como este componente es modulado por la atención a los latidos cardíacos [92], indexa los procesos interoceptivos sin involucrar a los mecanismos del aprendizaje y, por lo tanto, sólo fue evaluado en la dimensión de precisión interoceptiva.

Según estudios previos, la topografía del PEC cubre toda el área frontal y central de ambos hemisferios [75, 87, 89, 90, 142]. Por lo tanto medimos este potencial alrededor de una RdI frontal que abarca 33 electrodos (ver Figura 4.3). Posteriormente, seleccionamos tres grupos de cuatro electrodos de esta RdI para evaluar la modulación del PEC en una topografía derecha-frontal (C24, C25, C26 y C27), central-frontal (C18, C19, C20, y C21) e izquierda-frontal (C11, C12, C13, y C14). Estos últimos resultados se detallan en el Anexo II, Figura suplementaria 1.

Al igual que en otros estudios previos sobre la interocepción cardíaca [151], se compararon los datos del PEC entre las condiciones utilizando pruebas de permutación de Monte Carlo [130], combinadas con *bootstrapping,* evaluando la modulación entre los 100 ms y los 400 ms (para cubrir las latencias del PEC típicas [87, 142]). Para ello, los datos, punto a punto (es decir, usando cada punto de *sampleo* del registro en la ventana seleccionada), se sometieron a una partición aleatoria y luego se calculó un valor *t*. Este proceso se repitió unas 5000 veces para construir la distribución del valores *t* bajo la hipótesis nula, que sería rechazada cuando el valor *t* obtenido fuese mayor que el 5% de la distribución ($p < .05$). Una ventaja de este utilizar este método al analizar el PEC, es que no se selecciona una ventana de tiempo a priori; sino que cada punto de la señal de 100 a 400 ms fue evaluado con el análisis de permutación. Como este es un enfoque impulsado por los datos, evita el sesgo inherente de una selección de ventana a priori.

4.3.4. Análisis de imágenes de resonancia magnética

4.3.4.1. Adquisición de imágenes de resonancia magnética

Las imágenes fueron adquiridas utilizando un equipo Philips Intera 1.5 T con una bobina estándar de cabeza de 8 canales de la Fundación Favaloro. Obtuvimos 82 registros de resonancia magnética estructural, y funcional en estado de reposo: 15 pacientes con vcDFT, 16 con EA, 16 pacientes con LFI y 35 individuos control (se excluyeron varios pacientes debido a claustrofobia o movimientos excesivos durante el registro).

Se utilizaron los siguientes parámetros de adquisición para las imágenes estructurales T1: 256 × 175 × 256, tamaño de vóxel= 1 mm^3 isotrópico, TR = 7497 ms, TE = 3420 ms, y ángulo de inclinación = 8°. Además, se adquirieron las secuencias T2 y FLAIR para mejorar la detección de la lesión o atrofia en cada grupo. Para las imágenes funcionales, se adquirieron 33 cortes axiales (5-mm de espesor) paralelos al plano que conecta la comisura anterior y posterior y que cubre el cerebro completo (TR = 2777 ms, TE =50 ms, ángulo de inclinación= 90°). El protocolo de RMf duró 10 minutos, y se obtuvieron 209 imágenes funcionales del cerebro para cada sujeto.

4.3.4.2. Análisis de imágenes estructurales

4.3.4.2.1. Análisis de volumetría (MBV) y asociación con comportamiento

Se realizó un análisis de MBV para identificar los patrones de atrofia global en pacientes con vcDFT y EA. Las imágenes fueron preprocesadas con la herramienta DARTEL del *Statistical Parametric Mapping* software en *Matlab* (SPM12: https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/) y analizadas siguiendo procedimientos

previos [49]. Las imágenes se segmentaron en tres tejidos: sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo. Luego, las imágenes fueron moduladas, suavizadas (con un *kernel* de 12 mm^3), normalizadas al espacio estándar MNI, y sometidas a un análisis de segundo nivel dentro de modelos lineales generales en SPM. Se obtuvo el volumen total intracraneal usando la herramienta VBM8 (http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/) para SPM12 y sumando los volúmenes de sustancia gris, blanca y liquido cefalorraquídeo.

Para establecer el patrón de atrofia de los pacientes con vcDFT y EA en relación al grupo control, se utilizaron pruebas *t* comparando los resultados del preprocesamiento del MBV. El volumen intracraneal total se usó como covariable para descartar la influencia de los diferentes tamaños de cerebros (análisis de cerebro completo, $p < .001$ sin corrección [156], umbral de extensión= 50 vóxeles). A continuación, se realizaron análisis de regresión múltiple para evaluar la relación entre el desempeño en la detección de los latidos cardíacos y el volumen de sustancia gris en regiones específicas. En primer lugar, se incluyeron tres grupos (control, vcDFT y EA) en el análisis del cerebro completo para obtener todas las áreas interoceptivas (se excluyeron los pacientes con LFI dado que este grupo con lesión requiere de un análisis específico detallado en la sección a continuación 4.3.4.2.2). Se incluyeron ambos grupos de pacientes y al grupo control en cada uno de los análisis para aumentar la varianza conductual y la potencia estadística [157, 158]. Luego, se realizó una regresión con los pares: vcDFT-controles y EA-controles, para identificar las regiones interoceptivas específicas en cada grupo de pacientes (análisis de cerebro completo, $p < .001$ sin corrección [157], umbral de extensión = 50 vóxeles).

4.3.4.2.2. Mapeo de lesiones y asociación con comportamiento

Las máscaras de las lesiones de los pacientes con LFI se trazaron manualmente en el espacio nativo de los pacientes de acuerdo al daño visible en las imágenes T1 y T2. Todas las máscaras se normalizaron al espacio estándar MNI, y luego fueron superpuestas para obtener el mapa de lesiones. Las imágenes T1 de los pacientes con LFI y las del grupo control fueron segmentadas, y cada máscara de lesión fue usada para la normalización al espacio MNI de los pacientes con LFI, utilizando una función de costo-función. Este procedimiento previene que las lesiones introduzcan sesgo a las transformaciones aplicadas durante el proceso de normalización espacial de la imagen [159].

Para cada condición de la TDLC, se usaron los resultados de los mapas estadísticos de regresión de todos los grupos (ver sección anterior 4.3.4.2.1) para construir máscaras binarias. Las máscaras se parcelaron utilizando el atlas AAL [126] para determinar las regiones involucradas en la regresión. A partir de estas máscaras parceladas, se extrajo la sustancia gris de las imágenes segmentadas de los pacientes con ACV y de los sujetos sanos. Luego, se

analizó la asociación entre el desempeño de la tarea y el volumen de sustancia gris en cada región de la máscara usando correlaciones de Spearman. Debido al reducido tamaño de la muestra, los valores α se fijaron en $p < .05$. Estos resultados se consideran exploratorios y complementarios a los análisis de MBV.

4.3.4.3. Análisis de imágenes funcionales y asociación con comportamiento

Todas las RMf fueron evaluadas por la Herramienta reparadora de artefactos en SPM8 [150, 160] para conocer cuáles fueron los sujetos que presentaron movimientos excesivos dentro del resonador. En este análisis, se interpolaron las imágenes con un movimiento mayor a los 0.5 mm (por tiempo de repetición) para evitar que los valores atípicos encontrados en ciertos momentos de la señal se propagaran al resto. Los participantes cuyas RMf demandaron una reparación mayor al 20% de los volúmenes se eliminaron del análisis. Se analizaron los registros cuyos parámetros de movimiento en promedio no superaron los 3 mm y/o 3° (de rotación) [161]. Luego, comparamos los parámetros de traslación y rotación promedio entre los grupos, usando pruebas de ANOVA y no se encontraron diferencias entre los grupos (rotación: F (3, 77) = 0.89, p = .45; y traslación*:* F (3, 77) = 0.82*,* p = .48).

Siguiendo los procedimientos de trabajos previos de nuestro grupo [150, 162], las imágenes se preprocesaron usando el Asistente de procesamiento de datos para RMf en estado de reposo [163]. Se corrigieron las imágenes por tiempo de corte, se re-alinearon con el volumen del medio, y se les aplicó un filtro pasa banda (0.01-0.08 Hz). Los seis parámetros de movimiento fueron regresionados de la señal durante el realineamiento. Se suavizaron las imágenes con un *kernel* de 8 mm^3, y se normalizaron al espacio estándar (*template* EPI).

Para examinar las asociaciones entre la conectividad funcional y el desempeño en las distintas dimensiones interoceptivas, construimos RdI esféricas de 5-mm en base a los picos máximos obtenidos a partir de la regresión de todos los sujetos para las tres dimensiones (para revisar las coordenadas detalladas de cada pico, consulte el Anexo II, Tabla suplementaria 4). Para cada participante, extrajimos la señal temporal *BOLD* de los vóxeles dentro de cada RdI. Para obtener el mapa de conectividad funcional, correlacionamos estos datos para cada vóxel del cerebro y la RdI usando el coeficiente de correlación de Pearson [123]. Usamos el módulo de regresión múltiple de SPM para explorar asociaciones entre el desempeño y los mapas de conectividad. Primero, realizamos un análisis que incluyó a los cuatro grupos y, para mejorar la potencia estadística, replicamos el método utilizado en la regresión del MBV (ver sección anterior 4.3.4.2.1) [157, 158]. Posteriormente, se correlacionaron los mapas de conectividad de vcDFT-controles, EA-controles y LFI-controles con los resultados conductuales (análisis de cerebro completo, $p < .001$ sin corrección [156], umbral de extensión= 10 vóxeles: umbral recomendado dado el mayor tamaño del vóxel en las RMf [164]).

4.4. Resultados

Se comparó la información demográfica y el desempeño entre los grupos usando ANOVAs y pruebas post-hoc de Tukey. Se analizó el género y la lateralidad con pruebas de Chi cuadrado de Pearson. Para asegurar la robustez de los hallazgos, todos los resultados fueron covariados por la edad y el nivel educacional utilizando un ANCOVA (sólo reportamos aquellos resultados que sobrevivieron a este análisis).

4.4.1. Resultados demográficos

Cada grupo de pacientes fue similar al grupo de control en cuanto a género, lateralidad, edad, educación formal e índice de masa corporal (se incluyó esta última medida debido a su posible impacto en la interocepción -ver Tabla 4.1-).

Tabla 4.1. Resultados demográficos.

	Controles (*n* = 42)	**vcDFT (*n* = 18)**	**EA (*n* = 21)**	**LFI (*n* = 18)**	**Estadística**		
Género (masculino: femenino)	16:26	8:10	4:17	9:9	$x^2 = 4.63$, $p = .20$		
Lateralidad (D: I)	41:1	18:0	20:1	18:0	$x^2 = 1.57$, $p = .66$		
					Comparación post-hoc (Tukey HSD)[#]		
					Controles vs vcDFT	**Controles vs EA**	**Controles vs LFI**
Edad[*§]	66.90 (7.45)	64.17 (10.56)	72.47 (7.42)	61.83 (8.33)	.64	.06	.13
Educación[*§]	16.07 (4.03)	14.33 (4.49)	13.38 (5.25)	13.00 (4.25)	.50	.11	.07
Índice de masa corporal[*]	26.30 (3.64)	24.85 (3.88)	23.57 (2.86)	27.80 (6.31)	.60	.07	.57

*Los valores están expresados como media (desviación estándar); § en años; [#]valores *p.* D: derecha; I: izquierda.

4.4.2. Resultados comportamentales

La precisión interoceptiva se vio afectada en todos los grupos de pacientes [F (3, 95) = 11.06, p < .001]. Las comparaciones post-hoc (Tukey HSD, MS = 0.03, df = 95) revelaron un desempeño significativamente menor para los pacientes con vcDFT, EA y LFI en comparación al grupo control (todos ps < .001). En segundo lugar, la condición de retroalimentación no arrojó diferencias entre los grupos [F (3, 95) = 2.07, p = .11], lo que indica que todos los sujetos atendieron a los latidos del corazón y fueron capaces de seguirlos con una ayuda externa. En tercer lugar, los puntajes para el aprendizaje interoceptivo también mostraron diferencias entre los grupos [F (3, 95) = 4.50, p < .01]. Las comparaciones post-hoc revelaron que sólo los

pacientes con EA se vieron afectados en esta dimensión al compararlos con el grupo control (Tukey HSD, $MS = 0.05$, $df = 95$, EA: $p < .01$). Finalmente, la conciencia interoceptiva también se vio afectada en los pacientes en relación con el grupo control [F (3, 95) = 7.83, $p < .001$], sin embargo las comparaciones post-hoc (Tukey HSD, $MS = 1.94$, $df = 95$) mostraron que sólo aparecieron déficits en la vcDFT ($p < .05$) y en la EA ($p < .001$). Para obtener detalles consulte la Tabla 4.2 y Figura 4.2.

Tabla 4.2. Resultados comportamentales para las tres dimensiones interoceptivas.

	ANOVA						Comparación post-hoc (Tukey HSD)		
Dimensión	**Ctr**	**vcDFT**	**EA**	**LFI**	***F***	***p***	**Ctr vs vcDFT**	**Ctr vs EA**	**Ctr vs LFI**
Precisión*	0.55 (0.17)	0.33 (0.19)	0.32 (0.21)	0.34 (0.20)	11.06	< .001	< .001	< .001	< .001
Aprendizaje*	0.62 (0.19)	0.46 (0.26)	0.41 (0.27)	0.52 (0.18)	4.50	< .01	.07	< .01	.44
Conciencia*	0.53 (0.46)	1.57 (1.21)	2.27 (2.49)	1.12 (1.24)	7.83	<.001	< .05	< .001	.43

* Los valores se expresan como media (desviación estándar). Ctr: controles.

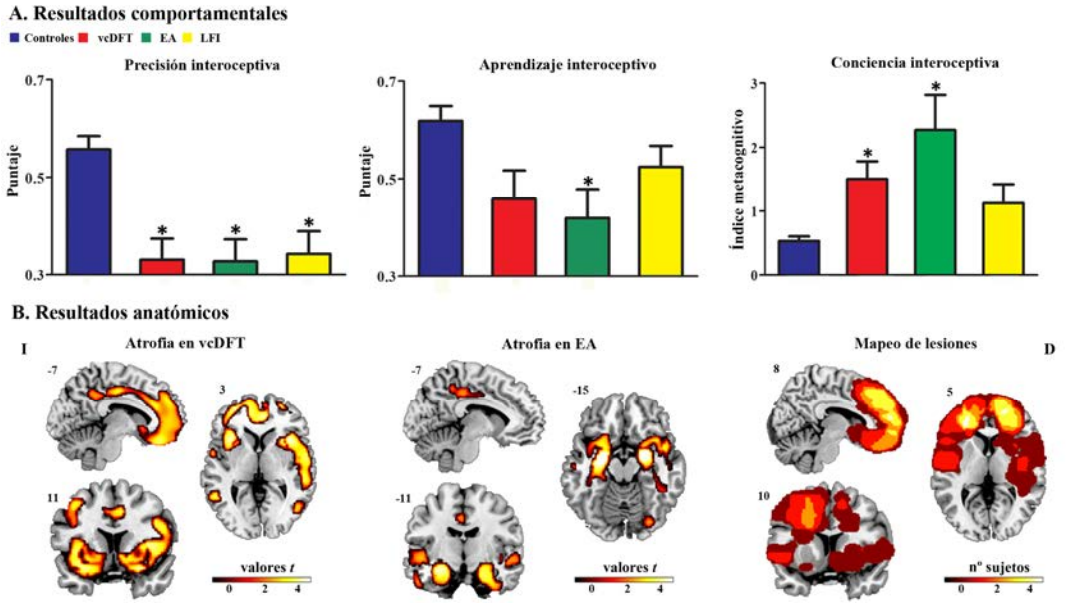

Figura 4.2. Resultados comportamentales y anatómicos. A. Desempeño de los cuatro grupos en cada dimensión interoceptiva. Los puntajes de precisión y aprendizaje interoceptivos varían entre 0 y 1, donde los puntajes más altos indican un mejor desempeño. Para la conciencia interoceptiva, los puntajes más cercanos a cero representan una mejor metacognición. B. Atrofia de pacientes con vcDFT y EA comparados con sujetos de control ($p < .001$, umbral de extensión = 50 vóxeles) y superposición de lesiones en pacientes con LFI. El asterisco (*) indica diferencias significativas en relación con los sujetos control. Hemisferios: L = izquierdo; D= Derecho.

4.4.3. Resultados del PEC

En relación con los tres grupos de pacientes, el grupo control mostró una mayor modulación negativa del PEC durante la condición de precisión interoceptiva. Esto ocurrió en la RdI frontal, dentro de la ventana de tiempo característica (de 200 a 400 ms, Figura 4.3) [87, 92]. Resultados similares se encontraron al considerar las RdI por separado (electrodos izquierdos, centrales y derechos, todos los $p < .05$ -ver Anexo II, Figura suplementaria 1-). Para obtener más detalles de las ventanas que presentaron diferencias estadísticas, consulte el Anexo II, Tabla suplementaria 1.

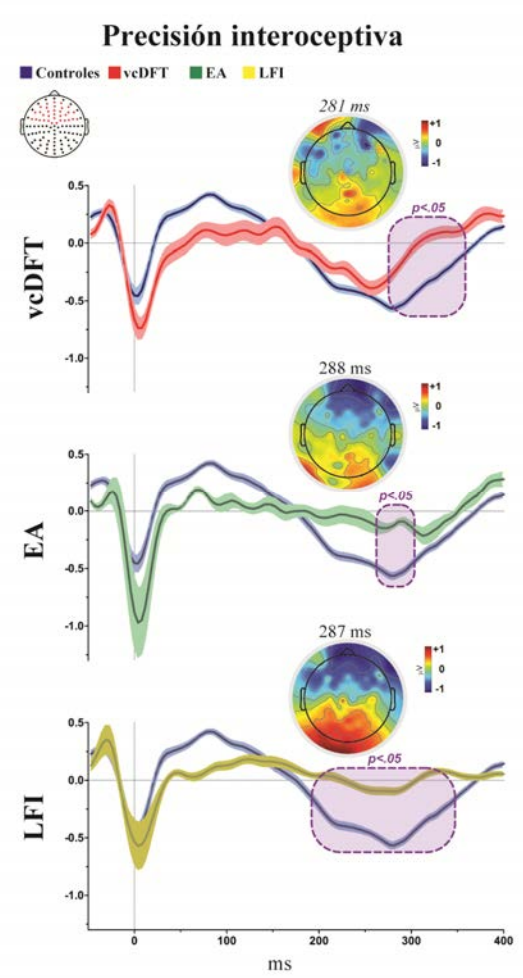

Figura 4.3. Modulación del PEC en la condición de precisión interoceptiva. Comparación del PEC punto por punto entre los grupos de pacientes y sujetos del grupo control a través de la prueba de permutación de Monte Carlo. Los cuadros violetas indican $p < .05$ (se seleccionó una extensión mínima de cinco puntos consecutivos como criterio para graficar los clústeres). Las barras ensombrecidas alrededor de los potenciales indican el error estándar de la media. La topografía de cuero cabelludo muestra las diferencias en amplitud (microvoltios) entre cada grupo de pacientes y controles. Los puntos rojos en el diagrama de localización de canales ilustran los electrodos incluidos en la RdI fronto-central. ms: milisegundos.

4.4.4. Resultados de imágenes

4.4.4.1. Patrones de atrofia y superposición de lesiones

En concordancia con los estudios anteriores [42, 43], los pacientes con vcDFT, en comparación con el grupo control, presentaron atrofia fronto-temporo-insular (giro frontal superior y medial, amígdala, parahipocampo, IC, giro recto, corteza cingulada media, putamen, giro temporal superior, entre otras áreas). Como era de esperar, la atrofia en el grupo con EA estuvo confinada a las regiones temporales y posteriores [165], incluyendo la amígdala, el polo temporal, el HP, la precuña, el giro temporal inferior y el giro fusiforme. La superposición de la lesión en la muestra de pacientes con LFI mostró daños en regiones fronto-insulares, siendo la CI y la corteza cingulada anterior las áreas más comprometidas (ver Figura 4.2 y Anexo II, Tablas suplementarias 2 y 3).

4.4.4.2. Asociación estructural con las dimensiones interoceptivas

4.4.4.2.1. Todos los grupos (excepto LFI)

Todas las dimensiones mostraron correlaciones positivas con el volumen de sustancia gris en diferentes grupos de regiones. Para la precisión interoceptiva, estas incluyeron las regiones frontales (giro frontal inferior y corteza cingulada medial), CI, regiones temporales (giro temporal superior, giro fusiforme, parahipocampo, HP) y las cortezas parietales. Para el aprendizaje interoceptivo, abarcaron estructuras temporales (HP, giro fusiforme, giro superior) y frontales (giro frontal inferior, corteza cingulada media). Para la conciencia interoceptiva, las regiones incluyeron al giro temporal superior, el polo temporal, el giro frontal inferior, la amígdala, corteza cingulada anterior, HP, y parahipocampo. Para obtener detalles relacionados con cada grupo de pacientes, vea la Figura 4.4 y el Anexo II, Tabla suplementaria 4.

4.4.4.2.2. Pacientes con vcDFT

En pacientes con vcDFT, las correlaciones positivas entre el volumen de sustancia gris y el desempeño involucraron regiones fronto-temporales y posteriores. Para la precisión interoceptiva específicamente, éstas incluían la CI y la corteza cingulada media, así como también el parahipocampo, el HP, el giro temporal medio, el giro fusiforme, y la corteza parietal. Para el aprendizaje interoceptivo, las regiones abarcaron la corteza cingulada media, el giro frontal medio, la corteza parietal, y el fusiforme. Para la conciencia interoceptiva, se encontraron correlaciones con la corteza cingulada media, el parahipocampo, la amígdala y otras regiones temporales y parietales (ver Anexo II, Tabla suplementaria 5).

4.4.4.2.3. Pacientes con EA

La precisión interoceptiva se relacionó positivamente con las regiones temporales (HP, giro superior y medio, parahipocampo, giro fusiforme) y frontales (regiones mediales y giro frontal inferior). Las correlaciones con el aprendizaje interoceptivo involucraron al polo temporal y el parahipocampo así como el giro frontal inferior, superior y giro temporal medio. Las regiones asociadas con la conciencia interoceptiva incluyeron el parahipocampo, el polo temporal, giro frontal inferior, CPF, el área motora suplementaria, corteza cingulada anterior y el giro temporal inferior. Para obtener detalles de las regiones, ver Anexo II, Tabla suplementaria 6.

4.4.4.2.4. Pacientes con LFI

La precisión interoceptiva en pacientes con LFI se correlacionó positivamente con la sustancia gris en la corteza cingulada anterior izquierda, la corteza orbitofrontal izquierda frontal inferior, y con la CI bilateral. Sólo la corteza orbital inferior izquierda se encontró implicada en el aprendizaje interoceptivo. Finalmente, encontramos una correlación positiva entre la conciencia interoceptiva y la corteza frontal media izquierda.

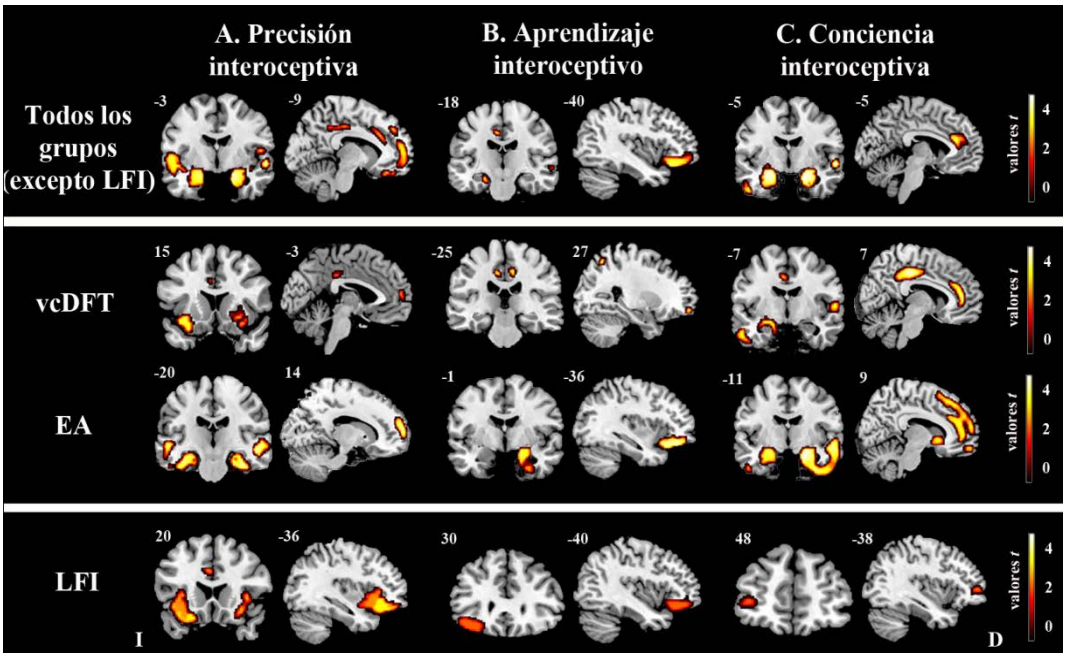

Figura 4.4. Asociación estructural con las dimensiones interoceptivas. Se realizó un análisis de regresión que incluyó a ambos grupos de pacientes neurodegenerativos (vcDFT y EA) junto con los controles para explorar las asociaciones entre el desempeño en la TDLC con el volumen de materia gris (análisis de cerebro completo –panel superior-). Se realizaron regresiones que consideraron a los pares: control-vcDFT y control-EA para identificar regiones interoceptivas específicas para cada grupo de pacientes (panel central) (todos *p*s < .001, umbral de extensión = 50 vóxeles). Para los pacientes con LFI, se realizaron correlaciones de Spearman entre el desempeño en la tarea y las máscaras de sustancia gris (p < .05, panel inferior). Hemisferios: I = izquierda; D= derecha.

4.4.4.3. Asociación de la conectividad funcional con las dimensiones interoceptivas

4.4.4.3.1. Todos los grupos

Para la precisión interoceptiva, el desempeño se asoció positivamente con la conectividad en la CI, el opérculo rolándico, los giros frontales superior, medial, inferior, giro parietal postcentral y las estructuras temporales (el giro temporal superior, HP, parahipocampo, el polo temporal y el giro temporal medio). El aprendizaje interoceptivo se correlacionó con la conectividad en el giro frontal medio e inferior, parahipocampo, HP, polo temporal, giro temporal superior y CI. Finalmente, la conciencia interoceptiva correlacionó positivamente con la conectividad en el giro frontal inferior, HP, y parahipocampo. Para obtener detalles relacionados con cada grupo de pacientes, ver Figura 4.5 y Anexo II, Tabla Suplementaria 7.

4.4.4.3.2. Pacientes con vcDFT

La precisión interoceptiva se asoció con la conectividad en la CI, el giro superior frontal y el HP. El aprendizaje interoceptivo se relacionó con la conectividad en el lóbulo temporal, el giro frontal inferior, medio y superior y el putamen. Finalmente, la conciencia interoceptiva se correlacionó con la conectividad en el giro frontal inferior, medio y superior frontal (incluido el CPF). Ver Anexo II, Tabla suplementaria 8.

4.4.4.3.3. Pacientes con EA

Las asociaciones entre la conectividad y el desempeño involucraron, (a) en el caso de la precisión interoceptiva, a la CI, al giro frontal inferior y superior, el polo temporal y el giro occipital medio; (b) en el caso del aprendizaje interoceptivo, al giro frontal inferior, HP, amígdala, parahipocampo, CI y el giro supramarginal; y (c) por último, en el caso de la conciencia interoceptiva, el HP, amígdala y el giro frontal. Para conocer detalles, vea el Anexo II, Tabla suplementaria 9.

4.4.4.3.4. Pacientes con LFI

La precisión interoceptiva se asoció con la conectividad en la CI, el giro frontal inferior y superior, la amígdala, HP y el giro postcentral. Para el aprendizaje interoceptivo, la conectividad se asoció positivamente con la conectividad del HP, el giro lingual y el globo pálido. Finalmente, la conciencia interoceptiva se relacionó con la conectividad en la amígdala, el giro lingual, el giro frontal medio e inferior, el giro recto, el giro supramarginal, postcentral y temporal superior. Ver Anexo II, Tabla suplementaria 10.

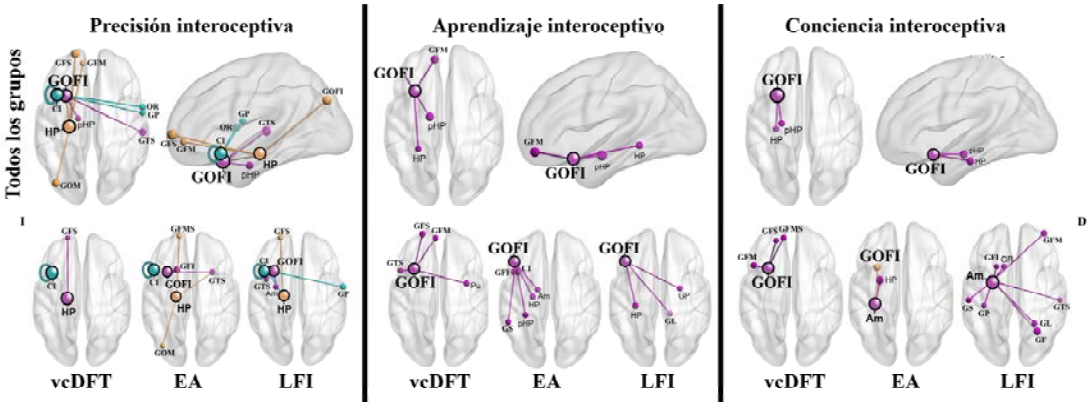

Figura 4.5. Redes funcionales asociadas con dimensiones interoceptivas. Se realizaron análisis de regresión que combinaron a los tres grupos de pacientes (vcDFT-EA-LFI) junto con los sujetos control para explorar asociaciones entre el desempeño en la TDLC y la conectividad funcional en nodos particulares ($p < .001$, panel superior). Además, se realizaron regresiones que consideraban a la vcDFT, EA y LFI para identificar redes interoceptivas específicas de cada grupo de pacientes (panel inferior). La semilla está remarcada con círculos negros. El tamaño del nodo indica el valor-*t* y el color de la línea conectora y del nodo muestran la red a la cual pertenece el nodo. Regiones: GOFI = giro orbitofrontal inferior; GFI = giro frontal inferior; GFS = giro frontal superior; GFM = giro frontal medio; GFMS = giro frontal medial superior (área 10); OR = opérculo rolándico; GP = giro postcentral; CI = corteza insular; GS = giro supramarginal; GTS = giro temporal superior; Pu = putamen; Am = amígdala; HP = hipocampo; pHP = parahipocampo; GL = giro lingual; GF = giro fusiforme; GOM = giro occipital medio; GR = giro recto; Hemisferios: I = izquierda, D = derecha.

4.5. Discusión

En este estudio se evaluaron los correlatos neurales de la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptiva en muestras con lesiones en diferentes centros de la red interoceptiva. Los resultados electrofisiológicos, estructurales y de conectividad funcional fueron convergentes, y mostraron que cada dimensión se encontró asociada a mecanismos parcialmente superpuestos pero especializados. Además, las alteraciones conductuales en esas dimensiones se vincularon, no sólo con un compromiso en regiones específicas, sino también con alteraciones en la conectividad de largo alcance más allá de las regiones cerebrales afectadas por las lesiones en los distintos grupos.

4.5.1. Precisión interoceptiva

La precisión interoceptiva se apoya en una red ampliamente distribuida. El desempeño en todos los grupos fue explicado por el volumen de sustancia gris en estructuras fronto-temporales y posteriores, incluida la CI y la corteza cingulada, que son nodos claves de la interocepción [4, 62]. Además, los déficits de los pacientes se relacionaron con patrones electrofisiológicos y anátomo-funcionales alterados. En primer lugar, la modulación del PEC se vio atenuada en los grupos de pacientes. Este hallazgo concuerda con evidencia previa respecto a que estas alteraciones se correlacionan con déficit interoceptivos conductuales [3]. Además, esto indica

que las alteraciones en la atención a las señales viscerales internas se asocian tanto a condiciones psiquiátricas con anormalidades cerebrales difusas [74], como a lesiones cerebrales relativamente circunscritas a las áreas críticas del procesamiento interoceptivo. En segundo lugar, la asociación entre el desempeño alterado con el daño fronto-temporo-insular y fronto-insular (en pacientes con vcDFT y LFI, respectivamente) corrobora el rol central de las redes de la CI para detectar los estados internos del cuerpo, y de la corteza cingulada y frontal en la integración de la información interoceptiva [5, 7, 62]. En el caso de la EA, los déficits interoceptivos se asociaron con atrofia hipocampal y temporal. Como la lesión en estas áreas se vincula con alteraciones en los mecanismos de la memoria, la interocepción cardíaca también podría vincularse con estos procesos. De hecho, los participantes con una alta precisión interoceptiva se desempeñan mejor en tareas de memoria y aprendizaje subliminal [102]. Este hallazgo refuerza aún más la naturaleza multidimensional de la interocepción.

Más allá de esas regiones críticas, la precisión interoceptiva también se apoya en una red ampliamente distribuida. El desempeño conductual se asoció a la conectividad funcional en la red fronto-temporo-insular en todos los grupos. Además, las conexiones temporo-frontales y CI-CI anormales en cada grupo de pacientes destacaron el rol esencial de la CI como nodo central en esta dimensión [5, 7, 62], mostrando al mismo tiempo que este daño también puede interrumpir el flujo extendido de información más allá de las regiones específicamente comprometidas por la atrofia [120].

Finalmente, se debe considerar que las anormalidades en estas redes resultaron de la neurodegeneración o de las lesiones cerebrales focales. En consecuencia, este dominio no sólo depende de la total integridad de una amplia red que involucra los centros cerebrales anteriores y posteriores, sino que también puede verse afectado de manera similar cualquiera sea la fisiopatología subyacente. Esta observación confirma la naturaleza multidimensional y ampliamente distribuida de estos mecanismos putativos de la interocepción. En resumen, la precisión interoceptiva pareciera depender de interacciones complejas entre los centros cerebrales que se extienden por la red interoceptiva y regiones que participan en otros dominios funcionales, como la memoria.

4.5.2. Aprendizaje interoceptivo

Las redes relacionadas con el aprendizaje interoceptivo presentaron una distribución anatómica más acotada. El desempeño en esta dimensión se asoció con estructuras frontales (corteza cingulada media y giro inferior y superior frontal) y temporales (HP y giro superior temporal). No obstante, se observaron alteraciones conductuales solo en pacientes con EA, y los resultados del MBV confirmaron su asociación con estructuras temporales involucradas en las funciones de la memoria y el aprendizaje en general [146].

La ausencia de déficits en los pacientes con vcDFT y LFI sugiere que las regiones fronto-insulares no están críticamente comprometidas por esta dimensión. Sin embargo, las conexiones de largo alcance de todos los grupos entre las estructuras frontales (medial y el frontal inferior, CI) y temporales (HP, parahipocampo, polo temporal) se asociaron con su desempeño.

En el caso de la EA, las alteraciones involucraron conexiones de largo alcance entre las estructuras temporales (HP, parahipocampo, amígdala) y las regiones de la corteza frontal. Esta red juega un rol clave en el aprendizaje, la memoria, y en los procesos de asociación multimodal, mediados por las conexiones hipocampales con el parahipocampo, la corteza orbitofrontal y la CI [146]. En consecuencia, aunque el aprendizaje interoceptivo parece depender específicamente de las estructuras temporo-hipocampales, el daño a estas últimas interrumpiría sus conexiones ampliamente extendidas con centros frontales pertinentes. En resumen, aunque esta dimensión se encuentra asociada a mecanismos interoceptivos en sí, dependería más críticamente de mecanismos vinculados a la memoria general y el aprendizaje.

4.5.3. Conciencia interoceptiva

Finalmente, la conciencia interoceptiva también parece comprometer regiones extendidas asociadas con la autoconciencia, el monitoreo de errores, la metacognición y la confianza. El desempeño en todos los grupos se asoció con el volumen de sustancia gris en las estructuras frontales (giro frontal inferior, corteza cingulada anterior) y temporales (HP, parahipocampo, amígdala, giro temporal superior, polo temporal). Más específicamente, la conciencia interoceptiva alterada en pacientes con vcDFT y EA se asocia con la corteza cingulada, prefrontal y fronto-temporal. Todas esas regiones se relacionan con la autoconciencia en ambas poblaciones de pacientes y en sujetos sanos [166], y con mecanismos de monitoreo de errores que involucra a la corteza cingulada anterior [167]. Además, la conectividad funcional entre el giro frontal inferior, HP y el parahipocampo se asoció con la conciencia interoceptiva en todos los grupos. Las alteraciones de esta dimensión en ambas condiciones neurodegenerativas se asociaron con áreas frontales anormales, y con conectividad entre la corteza orbitofrontal e HP alterada.

La CPF (en particular, el área de Brodmann 10) es un nodo clave de la metacognición, responsable de monitorear y controlar el desempeño de tareas que dependen principalmente de las estructuras posteriores y temporales [147]. Por otro lado, la conciencia interoceptiva y la metacognición están íntimamente relacionadas. El foco en las señales viscerales, así como el monitoreo constante y la actualización de la retroalimentación de las predicciones internas, son importantes para la construcción de los estados internos subjetivos, y su interrupción podría explicar las fallas conductuales de los pacientes [72, 87, 168]. En este sentido, trabajos previos

muestran que el área de Brodmann 10 (a) apoya el procesamiento emocional de los estados internos [169], (b) se relaciona con la recuperación de información y la memoria prospectiva [169], y (c) podría contribuir a la anosognosia, un síntoma típico de las demencias [8]. Nuestros resultados convergen con estos hallazgos, lo que demuestra que la conciencia interoceptiva se ve afectada en los pacientes con vcDFT, comprometiendo en mayor medida las conexiones entre la CPF y corteza orbitofrontal. Esos déficits podrían reflejar el compromiso de aspectos más específicos de la metacognición, como los juicios de confianza, relacionados también con la corteza orbitofrontal [148]. Además, la atrofia temporal y las alteraciones de la conectividad temporal-frontal en los pacientes con EA podrían impactar en el circuito de retroalimentación metacognitiva hacia la CPF y originar las alteraciones conductuales observadas.

Estudios previos de lesiones han brindado más evidencia sobre el rol fundamental de la CPF en la metacognición durante tareas perceptuales y de memoria [8, 147, 170]. Sin embargo, el daño al CPF podría ocasionar patrones diferentes de desempeño metacognitivo dependiendo del dominio evaluado [170], lo que resalta la importancia de evaluar la metacognición en interocepción en particular. Por otro lado, llama la atención la ausencia de déficits en los pacientes con lesión, dado que los pacientes con vcDFT presentaron un patrón similar de daño cerebral. Esta discrepancia puede reflejar el impacto de diferentes mecanismos fisiopatológicos en cada condición [150]. Además, más allá del daño localizado, los pacientes con LFI (en contraste con los pacientes con vcDFT y EA) presentaron conexiones bilaterales de largo alcance asociadas con el desempeño preservado. En este sentido, los déficits en la conciencia interoceptiva parecían derivar del daño bilateral, que caracteriza las enfermedades neurodegenerativas (vcDFT y EA) [42], pero que en los pacientes con LFI podría verse compensado debido a procesos de reorganización funcional y plasticidad. Esto no sería posible en las enfermedades neurodegenerativas, dado que las áreas de compensación pertinentes experimentarían daños progresivos con el transcurso de la enfermedad [171]. Futuras investigaciones deberían explorar el potencial rol de los cambios de plasticidad cerebral en la interocepción, y la relación de la conciencia corporal alterada y la anosognosia en la neurodegeneración.

En resumen, la conciencia interoceptiva involucra nodos ampliamente distribuidos que pueden estar comprometidos después de la atrofia. Además, esta red podría ser altamente susceptible a la reorganización funcional en los pacientes con LFI.

4.6. Limitaciones y futuras investigaciones

Este estudio presentó algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de nuestra muestra de pacientes fue relativamente pequeño; sin embargo, demostró ser similar a los usados en estudios previos [122]. Además, esta desventaja se contrarrestó a través del estricto control de diversas

variables demográficas, clínicas y de lesión/atrofia. En segundo lugar, aunque nuestras hipótesis se basan en dominios cognitivos diferenciales que afectan a los procesos interoceptivos básicos (por ejemplo: la memoria, atención), no pudimos incluir pruebas adicionales para abordarlos directamente. Estudios posteriores deberían incluir variables sociales y cognitivas en los principales análisis para controlar posibles efectos debidos a los déficits cognitivos.

Además, de acuerdo con el modelo de la red de contexto social [14], el daño a los centros interoceptivos en pacientes con vcDFT puede afectar los procesos de cognición social. Esto puede probarse directamente midiendo las interacciones entre la interocepción y el desempeño en cognición social. Asimismo, como en cualquier estudio que evalúe pacientes con neurodegeneración, no se puede descartar un posible efecto de la atrofia en los análisis de regresión. Sin embargo, cada dimensión funcionó como una condición de control, demostrando que los patrones estructurales diferenciales estaban realmente asociados con el desempeño de los grupos. Finalmente, es una estrategia común en estudios de enfermedades neurodegenerativas incluir tanto a los pacientes como al grupo de control en los análisis para aumentar la varianza conductual y la potencia estadística [172, 173]. No obstante, esto debe realizarse con precaución e investigaciones futuras deberían comparar con mayor precisión el rol de las estructuras resultantes.

4.7. Conclusión

Este es el primer estudio que evaluó los correlatos de las dimensiones interoceptivas cardíacas en modelos diferenciales de daño neuroanatómico. Al combinar neuroimágenes con medidas electrofisiológicas, revelamos especializaciones funcionales para tres aspectos de la interocepción (precisión, aprendizaje y conciencia). El rol crucial de las redes fronto-temporo-insulares fue destacado a través de las alteraciones asociadas, no sólo con centros cerebrales específicos, sino también con anormalidades en la conectividad a gran escala. Nuestros hallazgos identifican mecanismos y áreas cerebrales críticas para el monitoreo de los estados corporales y para su procesamiento metacognitivo [7]. En el futuro, otros estudios podrían evaluar la interacción entre estas dimensiones interoceptivas a través de la teoría de la codificación predictiva jerárquica para niveles interoceptivos [72, 174] y su relación con las redes fronto-temporo-insulares. Este trabajo establece caminos novedosos para entender cómo los mecanismos interoceptivos están funcionalmente organizados a través de regiones corticales y subcorticales específicas, y cómo pueden verse alterados por diversas formas de daño cerebral.

CAPÍTULO V

ESTUDIO III. Monitoreo cognitivo explícito e implícito en modelos de lesión

El contenido del capítulo se encuentra enviado para su publicación como:

García-Cordero I, Sedeño L, Babino A, Dottori M, Melloni M, Martorell M, Sigman M, Herrera E, Manes F, García A, Ibáñez A. Do I know what I know? Explicit and implicit monitoring in neurodegeneration and stroke (*submitted*).

5.1. Resumen

El monitoreo cognitivo es un fenómeno multidimensional complejo. Los pacientes con LFI, vcDFT y EA padecen de falta de autoconciencia, percepción y autocontrol, que se traducen en anosognosia y problemas conductuales diarios. Si bien la evidencia en este dominio se ha acumulado en los últimos años, ningún estudio ha comparado el desempeño de monitoreo en estas enfermedades cerebrales, y ninguno ha aplicado un enfoque de modelo de lesión combinado con análisis de neuroimágenes. En este estudio evaluamos el monitoreo explícito e implícito en pacientes con LFI, vcDFT y EA que presentan daños en áreas claves vinculadas al monitoreo cognitivo. Los participantes realizaron una tarea de percepción visual y proporcionaron dos tipos de reportes: confianza (juicio explícito de confianza sobre su desempeño), y apuestas (reportes implícitos basados en el nivel de apuesta realizado en función de la precisión de la tarea perceptiva). Luego, las áreas lesionadas se analizaron mediante resonancia magnética estructural para identificar las asociaciones con posibles déficits conductuales. En los pacientes con EA, los juicios de confianza inadecuados coincidieron con un desempeño deficiente en las apuestas, demostrando problemas de monitoreo explícitos e implícitos. Por el contrario, los trastornos del monitoreo implícito en pacientes con LFI y vcDFT ocurrieron en el contexto de reportes de confianza precisos, lo que sugiere la afectación de la capacidad de utilizar la información explícita para realizar apuestas apropiadas. El análisis de resonancia magnética mostró que el exceso de confianza en la tarea explícita se asoció con el volumen de áreas frontales-ventromediales, mientras que las conductas de apuestas excesivas, con la integridad de áras fronto-temporo-insulares. Por lo tanto, la evaluación conjunta del

monitoreo explícito e implícito podría favorecer a una mejor diferenciación de los perfiles neurológicos y, eventualmente, contribuir a delinear intervenciones clínicas.

5.2. Introducción

El monitoreo es un fenómeno multidimensional complejo. La capacidad de reflexionar sobre nuestros propios procesos cognitivos y, en consecuencia, modificar nuestro comportamiento [64, 106-108] involucra dimensiones tanto explícitas como implícitas [114]. La explícita se puede medir mediante el autoreporte de confianza sobre el desempeño en una tarea en particular [64, 113], mientras que la implícita se puede evaluar a través del nivel en el que una persona apuesta sobre su desempeño en una tarea [107, 175]. Sin embargo, la literatura sobre tales distinciones es ambigua, ya que el monitoreo se ha propuesto como un fenómeno distribuido cerebralmente y vinculado a la función del lóbulo frontal y sus redes [176], o como un proceso de dominio específico que se sustenta por áreas cerebrales circunscriptas y específicas [147, 170]. Además, los pacientes con afecciones neurológicas presentan dificultades en las actividades de la vida diaria, principalmente relacionadas con un monitoreo deficiente, que conlleva al deterioro cognitivo y conductual observado [109, 110, 114]. El estudio de este fenómeno es particularmente importante para las intervenciones clínicas, ya que una comprensión adecuada de estas disfunciones de monitoreo podría reducir el abandono de los pacientes a los tratamientos médicos y maximizar la eficacia terapéutica [111]. En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo caracterizar los procesos de monitoreo a través de la evaluación de modelos de lesión en pacientes con neurodegeneración y lesión focal.

Un proceso clave en el monitoreo es la capacidad de rastrear conscientemente el comportamiento propio durante una tarea. Esta habilidad, que resulta crítica para lograr el autocontrol y guiar la conducta [64, 113] y que está vinculada con la CPFvm, puede medirse mediante autoreportes explícitos de confianza sobre el rendimiento en una tarea [64, 113]. Sin embargo, el monitoreo no se basa exclusivamente en mecanismos explícitos, ya que también implica el procesamiento implícito de información [114]. Esto se puede evaluar con tareas en las cuales se le solicita a las personas que apuesten una suma de puntos o de dinero en función de cómo fue su desempeño en una prueba previa [107, 175]. Esta clase de tareas permiten evaluar en forma implícita el conocimiento que el participante hace de su desempeño a partir de la forma en la que apuesta. Cabe destacar que, aunque el procesamiento implícito se ha relacionado con la integridad de los centros fronto-temporo-insulares [14, 15], ningún estudio ha evaluado el papel de esta red en escenarios que requieren procesos de integración tácitos para la implementación precisa del conocimiento [114]. En este sentido, dado que los procesos de monitoreo explícitos e implícitos son necesarios para una autoconciencia adecuada, una disociación entre ellos podría producir diferentes patrones de anosognosia (desconocimiento de

un déficit o enfermedad) y problemas conductuales [114]. Por lo tanto, es importante el abordaje de las bases neurales de los déficits en los procesos de monitoreo, particularmente en demencias, en donde estos déficits se ven reflejados en su vida diaria.

El estudio del monitoreo se puede realizar a través del enfoque del modelo de lesión, que permite realizar vínculos directos entre el rendimiento del comportamiento y las regiones cerebrales dañadas [16, 17]. La combinación de modelos de múltiples lesiones, como el ACV y la neurodegeneración [32, 33], ofrece oportunidades únicas para caracterizar mejor los correlatos cerebrales del monitoreo explícito e implícito. Aquí, al igual que en el Capítulo IV, también nos centramos en pacientes con LFI y dos afecciones neurodegenerativas (vcDFT y EA). Los pacientes de estas tres poblaciones muestran sistemáticamente una marcada falta de autoconciencia, autoconocimiento y autocontrol [8, 116, 117, 166], lo que en muchos casos se traduce en anosognosia [8] y produce trastornos conductuales en la vida diaria [8]. En particular, también presentan daños en áreas clave vinculadas al monitoreo cognitivo, permitiendo que el estudio de estos modelos de lesión sea el adecuado para explorar los mecanismos explícitos e implícitos.

En este contexto, el objetivo de este trabajo fue identificar las áreas cerebrales críticas involucradas en el monitoreo explícito e implícito mediante la aplicación de modelos de lesiones multimodales combinados con neuroimágenes estructurales. Sobre la base de estudios anteriores, y considerando que todas estas patologías implican la afectación del automonitoreo, predecimos que tanto el monitoreo explícito como el implícito se encontraría afectado en los tres grupos de pacientes. En cuanto a la áreas neuroanátomicas, planteamos la hipótesis de que la CPFvm se asociaría principalmente con el monitoreo explícito, mientras que las regiones fronto-temporo-insulares se relacionarían con las apuestas implícitas. Este estudio busca explorar las bases neurales de las distintas dimensiones de monitoreo al revelar su afectación diferencial en los modelos de lesión presentados.

5.3. Materiales y métodos

5.3.1. Participantes

El estudio incluyó a 75 participantes, pertenecientes a cuatro grupos: pacientes con LFI (n = 18), pacientes con vcDFT (n = 21), pacientes con EA (n = 16), y controles sanos (n = 20). El grupo control se pareó en edad, educación y género con cada uno de los grupos de pacientes. Los criterios diagnósticos y de inclusión fueron los mismos que en el estudio anterior (ver sección 4.3.1 y 1.3.1). Vea la Tabla 5.1 para la información demográfica de los participantes.

Tabla 5.1. Resultados demográficos.

	LFI	vcDFT	EA	Controles	Estadística	Valores *p*	Valores *p*-post-hoc[c]
Masculino: femenino	8/10	12/9	3/13	8/12	LFI[a]: x^2 (1): 0.07 vcDFT[a]: x^2 (1): 1.20 EA[a]: x^2 (1): 1.89	.78 .27 .17	
Edad[*§]	62.00 (7.06)	69.81 (9.97)	74.19 (8.46)	68.05 (7.61)	F(3,71)[b]: 6.22	< .001	LFI: .08 vcDFT: .85 EA: .09
Educación[*§]	13.00 (3.45)	14.38 (4.53)	12.63 (4.53)	15.10 (3.32)	F(3,71)[b]: 1.55	.21	

*Los valores están expresados como media (desviación estándar); § en años; [a] comparación a través de Chi-cuadrado de Pearson; [b] comparación a través de ANOVA entre grupos; [c] Prueba de Dunnet contra controles.

5.3.2. Tarea de monitoreo cognitivo

La tarea utilizada en este estudio se adaptó de un paradigma no verbal clásico utilizado para medir las capacidades de monitoreo en humanos (adultos y niños) [177], así como en primates no humanos [178]. La tarea comprendió 114 ensayos, cada uno de los cuales comenzó con una tarea perceptiva seguida de un juicio de confianza sobre el desempeño. Esa confianza se midió a través del reporte de confianza explícito (monitoreo explícito) o de la apuesta en base al desempeño (monitoreo implícito). En la tarea de percepción (visual), los sujetos tenían que identificar el círculo más grande en una pantalla que presentaba nueve círculos negros de diferentes tamaños. La dificultad de esta tarea varía a lo largo de los ensayos, dependiendo del tamaño del círculo más grande en relación con el resto. Noventa y cuatro ensayos midieron los procesos de monitoreo, ya que los participantes tuvieron que informar, después del desempeño en la tarea visual, qué tan seguros estaban de su elección. En la mitad de estos ensayos (47), la confianza se informó en una barra continua de color, desde el rojo (que indicaba una confianza baja) al azul (que indicaba una mayor confianza). A partir de este reporte se obtuvo una medida de monitoreo explícito (confianza), calculada como el promedio de los valores seleccionados en la barra de color. En los otros 47 ensayos, se pidió a los sujetos que ganaran tantos puntos como fuera posible haciendo una elección binaria entre un botón amarillo que implicaba una apuesta en base a su respuesta, o un botón violeta que implicaba optar por una opción segura pero de pago más modesto. Específicamente, si se presionaba el botón amarillo después de una respuesta correcta en la tarea de visual, los participantes obtenían tres puntos (que se mostraban como bolitas rojas a un lado de la pantalla). En cambio, si presionaban este botón después de una respuesta incorrecta, perdían tres puntos. Finalmente, si presionaban el botón violeta, los participantes obtenían un punto, independientemente de su desempeño en la tarea perceptiva

(ver Figura 5.1). Entonces, a partir de esa apuesta se obtuvo una medida de monitoreo implícito (apuesta), calculada como el número de veces que los sujetos presionaron el botón amarillo dividido por el número total de ensayos del tipo de apuestas. El resto de los ensayos consistieron en 20 ensayos simples, sin informe de confianza. Todos los ensayos se presentaron al azar. Además, se incluyó una proporción de ensayos en donde la tarea visual resultó muy fácil, en los que se esperaba que los participantes obtuvieran un rendimiento casi perfecto y que se utilizaron como control. Antes de comenzar los experimentos, los participantes se familiarizaron con el paradigma al completar cinco ensayos de práctica.

Dado que el rendimiento en la primer tarea podría influir en el monitoreo [108, 179], nos aseguramos de que todos los participantes se desempeñaran de manera similar en la prueba visual. La dificultad se controló mediante el algoritmo QUEST [180] que varió los tamaños de los círculos para fijar la precisión del desempeño en aproximadamente el 75%. Para maximizar la confiabilidad de estos datos, descartamos para el análisis, los primeros 25 ensayos (del total de 114 ensayos), ya que estos son utilizados por el procedimiento QUEST para ajustar el desempeño de los sujetos. Además, se controló el rendimiento de la tarea visual (calculado como el número de respuestas correctas en todos los ensayos dividido por el número total de ensayos) entre los grupos y los valores atípicos se eliminaron considerando dos desviaciones estándar por debajo y por encima del rendimiento promedio de los controles [145] –ver sección 5.4.1 y Figura 5.1 (panel izquierdo). La tarea visual se consideró como una condición de primer orden sobre la cual los participantes informaron su confianza o apostaron. Por lo tanto, no se analizaron los correlatos cerebrales de este desempeño.

Como los valores medios de confianza y apuesta se consideran medidas individuales y representativas de confianza [181], ambas medidas se compararon entre cada grupo de pacientes y controles a través de ANOVA y pruebas post-hoc de Dunnet. Luego, se analizaron sus correlatos cerebrales a través de análisis de resonancia magnética estructural en todos los grupos.

5.3.3. Análisis de resonancia magnética estructural

5.3.3.1. Adquisición de imágenes de resonancia magnética

Todos los participantes fueron examinados en el equipo Philips Intera 1.5 T con una bobina estándar de cabeza de 8 canales de la Fundación Favaloro. Los parámetros utilizados fueros los mismos que figuran en la sección 4.3.4.1. Se adquirieron secuencias T2 y FLAIR para mejorar la detección de lesiones/atrofia en cada grupo. Las muestras finales para los análisis de resonancia magéntica consistieron en 15 pacientes con LFI, 20 pacientes con vcDFT, 15 pacientes con EA y 19 controles, ya que se excluyeron del análisis a los participantes que presentaron movimientos excesivos durante la adquisición. Los datos demográficos de cada uno

de estos grupos también se parearon con los del grupo de control (ver Anexo III, Tabla suplementaria 1).

5.3.3.2. Mapeo de lesión y asociación con comportamiento (MSLBV)

De acuerdo con estudios anteriores [32, 33] y, al igual que en el Capítulo III y IV, las máscaras de lesiones para los pacientes con LFI se trazaron manualmente en el espacio nativo según el daño visible en las imágenes T1 y T2. Todas las máscaras se normalizaron al espacio estándar MNI, y luego se solaparon para obtener el mapa de superposición de lesiones (ver Figura 5.2).

Para inferir qué regiones del cerebro se asociaron críticamente con un déficit cognitivo particular, utilizamos el método de MSLBV [50, 51]. Esta técnica consiste en comparar el desempeño conductual de cada paciente, que presenta una lesión en un vóxel particular, con aquellos sin ninguna lesión en ese vóxel [50, 51]. Esto nos permitió identificar a los grupos de vóxeles que estaban significativamente relacionados con la confianza (monitoreo explícito) y la apuesta (monitoreo implícito) en los pacientes con LFI. El análisis estadístico se realizó a través del paquete del software de Mapeo no paramétrico [50]. Incluimos todos los vóxeles en los que al menos el 5% de los pacientes tenían una lesión, y los datos se permutaron 4000 veces. Cada permutación resultó en un valor *t* de corte calculado con $\alpha = .05$ [182]. La distribución de esos valores *t* se utilizó para determinar el punto de corte para $p < .05$[182]. Luego, los resultados se corrigieron por comparaciones múltiples utilizando el método de FDR, con $p < .05$.

5.3.3.3. Análisis de volumetría (MBV)

Los patrones de atrofia cerebral global en pacientes con vcDFT y EA se establecieron a través de MBV. Los datos se procesaron previamente con la herramienta DARTEL siguiendo procedimientos validados [32, 49] en el software SPM12. Los pasos y parámetros del preprocesamiento se encuentran detallados en la sección 4.3.4.2. Los patrones de atrofia en los grupos de pacientes vcDFT y EA se calcularon en SPM12 mediante una prueba *t* de dos muestras, entre cada muestra de pacientes y los controles ($p < .001$ no corregido [32, 156], umbral de extensión = 50 vóxeles).

5.3.3.4. Análisis de regiones de interés asociadas al comportamiento

Dado que las lesiones focales son más robustas que los modelos de atrofia difusa para establecer correlaciones anátomo-clínicas [16, 17], y considerando que los procesos de monitoreo han sido vinculados a diferentes áreas cerebrales [108], decidimos realizar un análisis restringido a las áreas obtenidas del análisis de MSLBV con pacientes con LFI. El objetivo de este procedimiento fue explorar si las áreas críticas para la tarea, afectadas en pacientes con LFI, también se asociaron con el rendimiento en vcDFT y EA. Sin embargo, y sabiendo que el

análisis de LFI-MSLBV podría introducir un sesgo anatómico, en un segundo análisis construimos dos RdI extendidas para explorar otras regiones, posiblemente afectadas por la neurodegeneración (y más allá de las áreas afectadas en el grupo FIS), relevantes a la tarea. Esto nos permitió evaluar las regiones cerebrales más extendidas relacionadas con la confianza y la apuesta de los resultados obtenidos del modelo de lesión focal (MSLBV en pacientes con LFI) y examinar los posibles efectos diferenciales de la neurodegeneración en el comportamiento.

5.3.3.4.1. RdI basadas en las máscaras del MSLBV

Dividimos las máscaras del análisis de MSLBV resultantes de las asociaciones con los índices de confianza y apuesta, basándonos en las regiones del atlas AAL [126]. Luego, extrajimos el volumen de sustancia gris de cada región para explorar su asociación con el desempeño. Aunque el análisis de MSLBV arrojó áreas del lado derecho solamente, realizamos este procedimiento en ambos hemisferios (reflejando la máscara de lesión en el lado izquierdo) para evitar algún sesgo del hemisferio derecho debido a las lesiones que presentan los pacientes con LFI [27, 170]. Realizamos correlaciones de Pearson entre el volumen de sustancia gris en cada máscara y los índices de confianza y de apuestas. Como se realizó en trabajos anteriores [156, 172, 183] y en el Capítulo IV, combinamos pacientes y controles en el análisis de correlación para aumentar la varianza de los valores y, por lo tanto, aumentar el poder estadístico. El análisis se corrigió para comparaciones múltiples vía FDR, con $p < .05$.

5.3.3.4.2. RdI extendidas

Para el análisis de la confianza (monitoreo explícito), consideramos los resultados obtenidos del análisis de MSLBV y agregamos áreas frontales ventromediales implicadas en el control cognitivo, monitoreo, introspección y confianza, a saber: la corteza cingulada [184] y los giros frontales superior y medial – área de Brodmann 10 - [64, 147, 170, 185]. Para el índice de apuesta (monitoreo implícito), la máscara incluyó áreas fronto-temporo-insulares asociadas con procesos implícitos [14]. Al igual que en el análisis anterior, dadas las contribuciones bilaterales de las áreas adicionales a los procesos seleccionados [27, 170], las máscaras se construyeron para cubrir ambos hemisferios y los análisis consideraron el volumen promedio de sustancia gris de toda la máscara. Realizamos correlaciones de Pearson entre el volumen de sustancia gris de cada máscara y el rendimiento, considerando conjuntamente a pacientes y controles para aumentar el poder estadístico [156, 172, 183].

5.4. Resultados

5.4.1. Resultados comportamentales

Como el rendimiento de primer orden podría influir en el monitoreo [108, 179], la precisión de la tarea visual se controló entre los grupos [F (3,71) = 2.49, p = .07]. Para más detalles, ver Figura 5.2 (panel izquierdo) y la Tabla 5.2.

Para el reporte de confianza explícito, los pacientes con EA mostraron mayores niveles de confianza promedio que los controles. En cambio, este índice no presentó diferencias significativas para los pacientes con LFI y vcDFT en comparación con los controles [F (3,71): 2.89, p = .04, ηp2 = 0.11; comparaciones post-hoc con controles: LFI: p = .26, vcDFT: p = .52 y EA: p = .01]. Las medidas de apuesta fueron significativamente mayores en todos los grupos de pacientes en comparación con los controles [F (3,71): 6,59, p <.001, ηp2 = 0.22; comparaciones post-hoc con controles: FIS: p = .01, bvFTD: p = .003, AD: p <.001]. Ver Figura 5.2 (paneles central y derecho) y Tabla 5.2.

Finalmente, para examinar si los participantes entendieron la tarea, comparamos los reportes de confianza y apuesta para los ensayos de control (ensayos con niveles muy bajos de dificultad en la tarea visual, dado que el círculo más grande era extremadamente diferente en tamaño en comparación con los otros). No encontramos diferencias significativas entre los pacientes y los controles [confianza: F (3, 71) = 1.09, p = .36; apuesta: F (3, 71) = 0.02, p = .99], confirmando que en los ensayos de control todos los grupos se desempeñaron de igual manera.

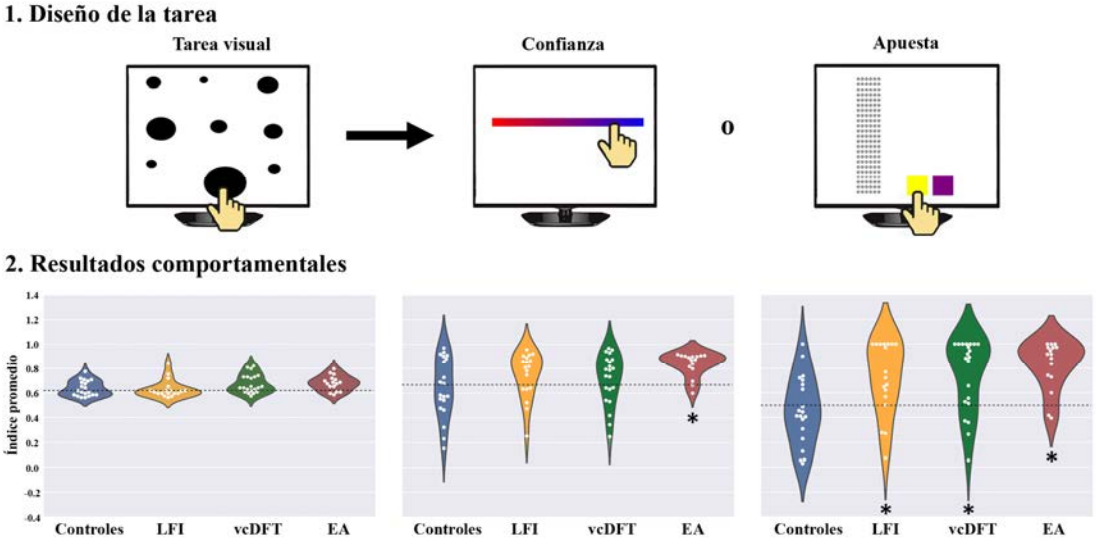

Figura 5.1. Diseño de la tarea y resultados conductuales. 1. Diseño de la tarea. La tarea perceptual (visual) consiste en la selección del círculo más grande de la pantalla, seguido por un reporte de monitoreo (confianza –explícito–, o apuesta –implícito) basado en la tarea perceptiva (panel izquierdo). En el panel central, la barra de color indica valores continuos de confianza: baja confianza (rojo) a alta confianza (azul). El panel derecho muestra la pantalla de apuestas: el botón amarillo debería seleccionarse si el participante está seguro de la elección del círculo (se ganan tres puntos en respuestas correctas, o se restan en respuestas incorrectas); el botón violeta debería presionarse cuando el participante no está seguro de su selección anterior (y ganará un punto sin importar el desempeño en la tarea visual). Los puntos ganados se muestran en un costado de la pantalla. 2. Desempeño de los grupos en las tareas. El panel de la izquierda muestra que el rendimiento de primer orden (en la tarea visual) es similar entre todos los grupos. El panel central muestra el exceso de confianza para los pacientes con EA en comparación con los controles; y el panel de la derecha, que todos los grupos de pacientes apostaron significativamente en exceso en relación a los controles. El asterisco (*) indica diferencias significativas con respecto a los controles. Las líneas de puntos indican el índice promedio para los controles.

Tabla 5.2. Resultados comportamentales.

Índices	**LFI**	**vcDFT**	**EA**	**Controles**
Confianza*	0.75 (0.19)	0.72 (0.20)	0.84 (0.10)	0.65 (0.24)
Apuesta*	0.73 (0.30)	0.75 (0.30)	0.83 (0.20)	0.46 (0.27)
Desempeño*	0.63 (0.07)	0.67 (0.08)	0.68 (0.06)	0.64 (0.06)
Estadística	**Valores *p* [a]**			
Confianza $F(3,71) = 2.89$, $p = .04$ ηp2 = 0.11	.26	.52	.01	-
Apuesta $F(3,71) = 6.59$, $p < .001$ ηp2 = 0.22	.01	.003	< .001	-
Desempeño F(3,71) = 2.49, $p = 0.07$ ηp2 = 0.10	-	-	-	-

*Los valores están expresados como media (desviación estándar); [a] prueba post-hoc de Dunnet contra controles

5.4.2. Resultados de neuroimágenes

5.4.2.1. Superposición de lesiones y patrón de atrofia

La superposición de lesiones en los pacientes con LFI reveló daños en las cortezas frontales, el lóbulo temporal derecho y la CI derecha. El patrón de atrofia en pacientes con vcDFT mostró la afectación de regiones fronto-temporo-insulares, incluidos los giros frontal (medio, medial y orbital), el giro fusiforme derecho, el HP derecho, el giro temporal superior y medio, la corteza cingulada y el lóbulo parietal. Las áreas atrofiadas en pacientes con EA comprendieron el giro fusiforme bilateral, la amígdala derecha, el HP izquierdo y porciones del lóbulo frontal. Vea la Figura 5.2 y el Anexo III, Tabla suplementaria 2 para más detalles.

5.4.2.2. Mapeo conductual del monitoreo en LFI

El análisis de MSLBV mostró que en pacientes con LFI, el daño en la CPFvm se asoció con una mayor confianza (puntuación $t > 2.88$, $p < .05$, corregido por FDR), y que las lesiones fronto-temporo-insulares se relacionaron con apuestas excesivas (puntuación $t > 1.82$, $p < .05$, corregido por FDR) (ver Figura 5.2).

5.4.2.3. Correlatos conductuales del monitoreo en neurodegeneración

5.4.2.3.1. RdI basadas en las máscaras del MSLBV

Para el reporte de confianza, sólo los pacientes con EA mostraron una asociación negativa entre el rendimiento y el volumen de sustancia gris de cada máscara particionada. Este resultado indica que los pacientes con EA con un menor volumen de sustancia gris en áreas ventromediales presentaron un exceso de confianza en sus respuestas de autoreporte respecto de la primer tarea. Por otro lado, no se encontraron asociaciones significativas en pacientes con vcDFT. En lo que respecta al índice de apuestas, tanto los pacientes con vcDFT como con EA mostraron una asociación negativa entre el rendimiento y el volumen de sustancia gris de las RdI fronto-temporo-insulares izquierda y derecha. Por lo tanto, cuanto mayor fue la atrofia de estas áreas, mayor resultó ser el índice de apuesta (todos *p*s < .05, corrección de FDR). Para más detalles, ver Figura 5.2 y el Anexo III, Tabla suplementaria 3.

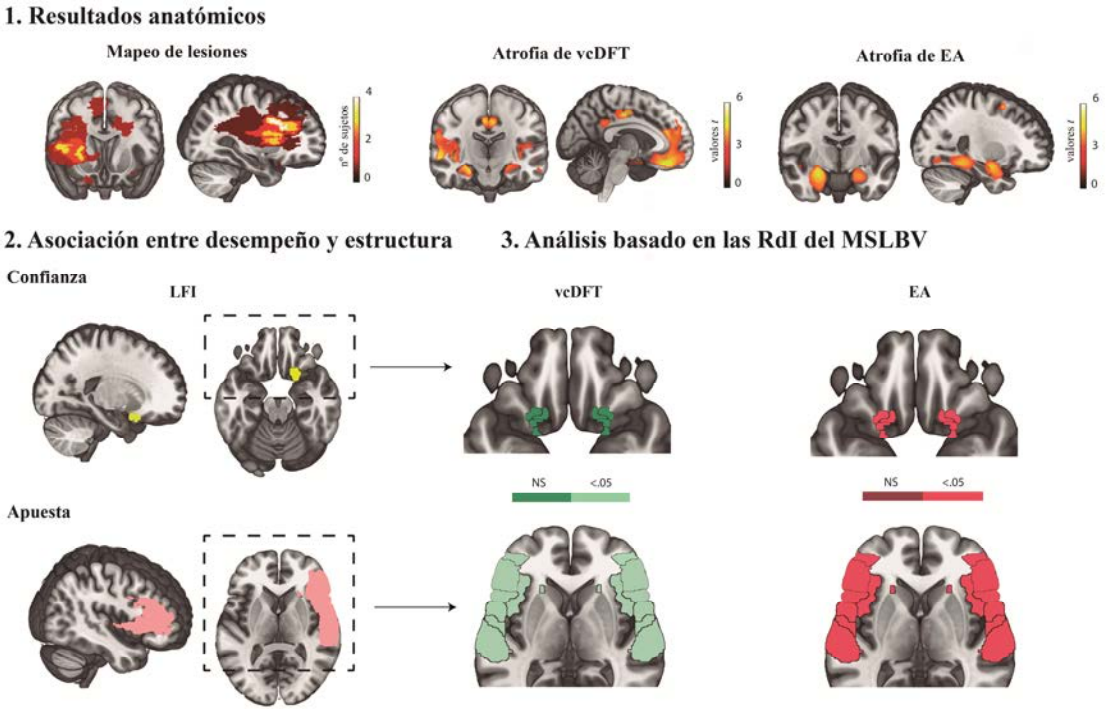

Figura 5.2. Resultados anatómicos y asociación estructura-conducta. 1. Mapeo de lesiones en los pacientes con LFI y de atrofia de los pacientes con vcDFT y EA (MBV) en comparación con los controles (p < .001, umbral de extensión = 50 vóxeles). 2. Estructuras asociadas con la confianza (fila superior) y las apuestas (fila inferior) en pacientes con LFI (MSLBV, panel izquierdo). Las lesiones en las regiones ventromediales y fronto-temporo-insulares se relacionaron con déficits en la confianza y en las apuestas, respectivamente (p < .05, corrección de FDR). Para vcDFT (panel medio), sólo el volumen de sustancia gris de las áreas fronto-temporo-insulares se correlacionó negativamente con las apuestas (p < .05, corrección de FDR). Para EA (panel derecho), los volúmenes de sustancia gris de las regiones ventromediales y fronto-temporo-insulares se correlacionaron significativamente con los índices de confianza y de apuestas (p < .05, corrección de FDR). NS: no significativo.

5.4.2.3.2. RdI extendida

El volumen de sustancia gris de las regiones ventromediales se asoció negativamente con el índice de confianza para los pacientes con EA (RdI derecha: r = -0.35, p = .04; RdI izquierda: r = -0.33, p = .05), pero no para vcDFT (RdI derecha: r = -0.30, p = .06; RdI izquierda: r = -0.29, p = .07). Esto indica que la integridad de las regiones ventromediales se asoció con reportes precisos de confianza. Los resultados de las apuestas se analizaron en relación a la sustancia gris de la RdI fronto-temporo-insular. El índice de apuesta se asoció negativamente con el volumen de sustancia gris tanto en los pacientes con vcDFT (RdI derecha: r = -0.59, p < .001; RdI izquierda: r = -0.57, p < .001) como en pacientes con EA (RdI derecha: r = - 0.63, p < .001; RdI izquierda: r = -0.64, p < .001). Por lo tanto, los pacientes con atrofia en estas áreas presentaron excesos en las apuestas. Para más detalles, ver Figura 5.3.

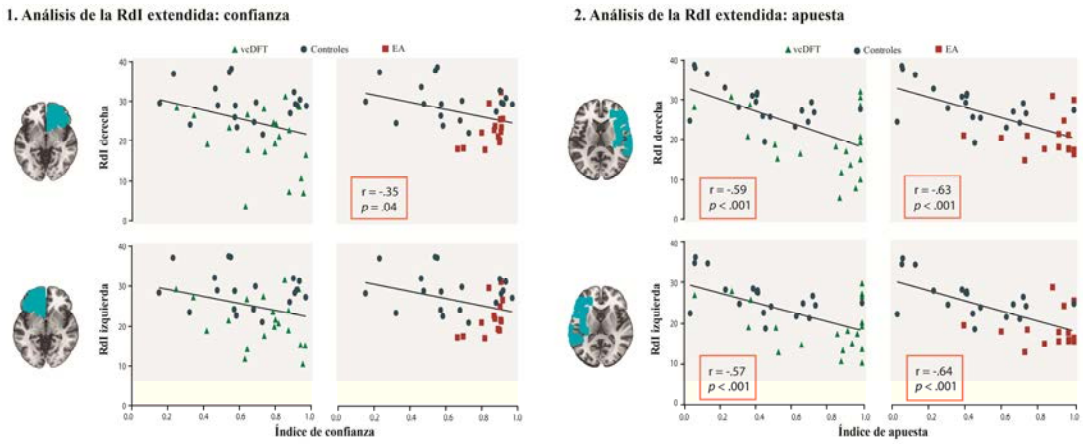

Figura 5.3. Correlaciones de las RdI extendidas. 1. El volumen de sustancia gris de la RdI izquierda y derecha presentó una correlación negativa significativa con la confianza para los pacientes con AD y no, para el grupo de vcDFT. 2. El volumen de sustancia gris de las RdI izquierda y derecha se correlacionó negativamente con el rendimiento de las apuestas en pacientes con vcDFT y EA.

5.5. Discusión

Las patologías frontales (LFI y vcDFT) presentaron un monitoreo explícito adecuado, mientras que los pacientes con EA presentaron alteraciones en este dominio. Además, el monitoreo explícito se asoció con alteraciones de la sustancia gris de áreas específicas, como la CPFvm. Por su parte, el monitoreo implícito se encontró alterado en todas las patologías y se relacionó principalmente con el volumen de sustancia gris de regiones fronto-temporo-insulares. Estos resultados sugieren una doble disociación parcial entre procesos explícitos e implícitos, que parecen depender de manera diferencial de la CPFvm y de regiones fronto-temporo-insulares, respectivamente.

En comparación con las patologías frontales (LFI y vcDFT) y los controles, los pacientes con EA sobreestimaron su confianza (monitoreo explícito), y este patrón se relacionó con atrofia en la CPFvm. Estos déficits de monitoreo se han relacionado con deficiencias en la memoria autorreferencial/episódicas y anosognosia en EA [110, 186]. También, dichos procesos se han vinculado con desconexiones fronto-hipocampales [117] y, especialmente, con fallas de monitoreo después de lesiones en la CPFvm [116, 117, 166]. En línea con estos hallazgos, nuestros resultados respaldan los modelos actuales de metacognición [108, 117, 187, 188] en los cuales la CPFvm recibe señales de regiones posteriores para actualizar la información, facilitando la construcción de nuevos esquemas cognitivos para así guiar el comportamiento a través de procesos *top-down* de control [108, 117, 187, 188]. En particular, este modelo resalta el papel de las conexiones hippocampales-CPFvm en la integración de nueva información dentro del esquema activo [117]. En EA, la integridad de CPFvm sería crítica para la convergencia de las señales provenientes de áreas posteriores que son clave en los mecanismos

de monitoreo. Asimismo, las interrupciones parciales de los procesos ejecutivos relacionados con daños en la CPFvm conducirían al procesamiento automático y, potencialmente, a comportamientos perseverativos [187].

Contrariamente, los pacientes frontales (LFI y vcDFT) presentaron un adecuado comportamiento en el monitoreo explícito y, este proceso también se encontró asociado a redes fronto-posteriores en estos pacientes [108, 117, 187, 188]. Los pacientes con LFI presentaron una asociación entre el volumen de sustancia de la CPFvm y la confianza, pero poseen un menor daño posterior que los pacientes con EA. Aunque estudios previos han sugerido el rol directo de la corteza frontal en los juicios de confianza, o bien estos carecían de especificidad en su descripción anatómica [108], o reportaban pacientes con daño en la CPFvm y un monitoreo preservado [185]. Por lo tanto, los nodos posteriores de esta red podrían ser relevantes para soportar el monitoreo explícito en pacientes con LFI. Por otro lado, los pacientes con vcDFT mostraron una correlación no significativa entre el volumen de sustancia gris de la CPFvm y el comportamiento, lo que sugiere que el reporte de confianza adecuado no estuvo relacionado con la atrofia en esta área. Además, los pacientes con daño frontal normalmente se desempeñan bien en “tareas de oficina” (es decir, cuando el entorno experimental es explícito y estructurado) [189]. Sin embargo, como se argumentó en discusiones sobre el "misterio del lóbulo frontal" [190], las evaluaciones estructuradas no suelen ser buenos indicadores del desempeño en entornos ecológicos y del mundo real. Por lo tanto, el rendimiento de monitoreo de los pacientes frontales (LFI y vcDFT) puede haberse beneficiado de las condiciones estructuradas del experimento, aunque esta conducta pueda no reflejarse en su comportamiento de la vida diaria.

Con respecto al monitoreo implícito, los tres grupos de pacientes presentaron índices de apuestas más altos que los controles. En EA, los juicios de confianza inadecuados fueron acompañados por un desempeño deficiente en las apuestas, demostrando afectación del monitoreo explícito e implícito. En contraste, los problemas en el monitoreo implícito en pacientes con LFI y vcDFT ocurrieron en el contexto de reportes de confianza precisos (monitoreo explícito adecuado), lo que sugiere una alteración en la capacidad de convertir su autoconocimiento en conductas de apuestas apropiadas [191]. En estos pacientes, el daño en los centros fronto-temporo-insulares podría producir problemas en la integración de señales contextuales implícitas que están relacionadas con estados motivacionales internos y con las memorias episódicas para predecir acciones futuras [14]. Este déficit de integración de la información se hace especialmente evidente en tareas ecológicas e implícitas que involucran problemas de la vida diaria [14, 15, 189]. En nuestra tarea implícita, los pacientes frontales no pudieron usar su conocimiento explícito para apostar correctamente sobre el desempeño; y este deterioro se asoció con el compromiso fronto-temporo-insular. Evidencia previa ha mostrado trastornos similares en procesos de integración implícita en vcDFT [14, 15] y otros trastornos

neuropsiquiátricos [118, 119], luego del compromiso de los centros fronto-temporo-insulares [14].

Asimismo, esta integración anormal de la información implícita podría estar vinculada a otros déficits en los grupos frontales (LFI y vcDFT), como la anosognosia. En particular, estos pacientes pueden informar explícitamente su condición pero no evaluar las consecuencias conductuales, funcionales o cognitivas de su enfermedad, lo que afecta directamente sus actividades de la vida diaria [114, 192]. De hecho, la anosognosia es el resultado de procesos de integración deteriorados, no solo dentro de cada dimensión explícita o implícita, sino también entre ellas, produciendo patrones diferenciales de la afectación del monitoreo [114].

Finalmente, nuestros resultados apoyan la idea de que las evaluaciones explícitas clásicas, por sí mismas, no son suficientes para evaluar y diferenciar patologías asociadas a lesiones frontales, como LFI y vcDFT, de otras vinculadas con patrones más posteriores como la EA [114], dado que ni las medidas explícitas ni las implícitas arrojaron buenos índices de precisión cuando se tomaron en forma aislada. Las pruebas estructuradas carecen del contexto implícito de las situaciones de la vida real y, por lo tanto, pueden no detectar los conocidos "síntomas del lóbulo frontal", que, como se mencionó anteriormente, son evidentes en los entornos ecológicos [189, 190]. En este sentido, nuestras tareas pueden proporcionar una manera adecuada de explorar los perfiles de monitoreo en demencia y lesiones focales, mostrando una mayor sensibilidad para detectar los problemas en cada dominio.

5.6. Limitaciones y futuras investigaciones

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que allanan el camino para futuras investigaciones. En primer lugar, el tamaño de muestra fue relativamente pequeño; sin embargo, fue similar a reportes anteriores en ACV y demencia [32, 91]. Además, combinamos tres afecciones neurológicas que se diagnosticaron individualmente en un consenso clínico multidisciplinario, y controlamos estrictamente los factores demográficos. En segundo lugar, no pudimos evaluar el desempeño de estos pacientes en tareas de funciones ejecutivas, dominio que podría influir en el control de monitoreo [187]. Sin embargo, nos aseguramos de que todos los participantes mostraran niveles de confianza similares ante situaciones de baja incertidumbre en la tarea visual, lo que demuestra que entendieron la consigna (ver sección 5.4.1). Además se controló que el rendimiento en la tarea de primer orden sea similar entre los grupos. En la actualidad, las medidas de monitoreo son muy heterogéneas y no hay consenso sobre cuáles utilizar. Estudios futuros deberán esforzarse por unificar las medidas, tanto para los dominios explícitos como para los implícitos, a fin de que los resultados sean comparables entre investigaciones.

5.7. Conclusión

Nuestros resultados sugieren que el monitoreo cognitivo es un dominio complejo con dimensiones explícitas e implícitas parcialmente independientes. Este hallazgo se evidenció a través de la asociación diferencial de la CPFvm y regiones fronto-temporo-insulares en los modelos de lesión con procesos explícitos e implícitos, respectivamente. Además, el uso conjunto de tareas explícitas e implícitas podría contribuir a una mejor diferenciación de los perfiles de demencia, lo que podría impactar en intervenciones clínicas y los tratamientos en estas patologías. Nuestro trabajo también presenta un enfoque novedoso para comprender el monitoreo explícito e implícito, y cómo se pueden identificar las áreas críticas de estos procesos en cuadros patológicos.

CAPÍTULO VI

Los contenidos del capítulo se encuentran parcialmente publicados como:

García-Cordero I, Esteves S, Mikulan E, Hesse E, Baglivo F, Silva W, García C, Vaucheret E, Ciraolo C, Santamaría García H, Adolfi F, Pietto M, Herrera E, Legaz A, Manes F, García A, Sigman M, Bekinschtein T, Ibáñez A, Sedeño L. Attention, in and out: Scalp-level and intracranial EEG correlates of interoception and exteroception. Frontiers in Neuroscience (2017), 11, 411. doi: 10.3389/fnins.2017.00411.

García-Cordero I, Sedeño L, de la Fuente L, Slachevsky A, Forno G, Klein F, Lillo P, Ferrari J, Rodriguez C, Bustin J, Torralva T, Baez S, Yoris A, Esteves S, Melloni M, Salamone P, Huepe D, Manes F, García A, Ibañez A. Feeling, learning from, and being aware of inner states: Interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences (2016), 371(1708). doi: 10.1098/rstb.2016-0006.

García-Cordero I, Sedeño L, Fraiman D, Craiem D, de la Fuente L, Serrano C, Sposato L, Manes F, Ibanez A. Stroke and neurodegeneration induce different connectivity aberrations in the insula. Stroke (2015), 46(9):2673-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009598.

Yoris A, García A, Salamone P, Sedeño L, **García-Cordero I,** Ibáñez A. Cardiac interoception in neurological conditions and its relevance for dimensional approaches. En M. Tsakiris and H. De Preester (eds.), The Interoceptive Basis of the Mind (2018). Oxford University Press, 352 pages, ISBN: 9780198811930.

Khalsa S, Adolphs R, Cameron O, Critchley H, Davenport P, Feinstein J, Feusner J, Garfinkel S, Lane R, Mehling W, Meuret A, Nemeroff C, Oppenheimer S, Petzschner F, Pollatos O, Rhudy J, Schramm L, Simmons W, Stein M, Stephan K, Van Den Bergh O, Van Diest I, von Leupoldt A, Paulus M, **Interoception Summit 2016 Participants**. Interoception and Mental Health: a Roadmap. Biological Psychiatry Cognitive Neuroscience and Neuroimaging (2018), 3(6), 501-513. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.12.004.

Salamone P, Esteves S, Sinay V, **García-Cordero I**, Abrevaya S, Couto B, Adolfi F, Martorell M, Petroni A, Yoris A, Torquati K, Alifano F, Legaz A, Pagani F, Bruno D, Kemp A, Herrera

E, García A, Ibáñez A, Sedeño L. Altered neural signatures of interoception in multiple Sclerosis. Human Brain Mapping (2018), 39(12), 4743-4754. doi: 10.1002/hbm.24319.

Melloni M, Billeke P, Baez S, Hesse E, de la Fuente L, Forno G, Birba A, **García-Cordero I**, Serrano C, Plastino A, Slachevsky A, Huepe D, Sigman M, Manes F, Garcia A, Sedeno L, Ibanez A. Your perspective and my benefit: multiple lesion models of self-other integration strategies during social bargaining. Brain (2016), 139(11), 3022-3040. doi: 10.1093/brain/aww231.

Couto B, Adolfi F, Sedeño L, Salles A, Canales-Johnson A, Alvarez-Abut P, **García-Cordero I**, Pietto M, Bekinschtein T, Sigman M, Manes F, Ibanez A. Disentangling interoception: insights from focal strokes affecting the perception of external and internal milieus. Frontiers in Psychology (2015), 6, 503. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00503.

6.1. DISCUSIÓN GENERAL

A través del objetivo general de esta tesis, basado en la caracterización fisiopatológica y cognitiva de la CI y sus redes, se pudo estudiar (a) la conectividad local y global de esta región en distintos modelos fisiopatológicos; y abordar su rol y el de sus redes en la (b) interocepción y (c) en el monitoreo cognitivo. Para ello, realizamos tres estudios con diferentes modelos de lesión (LFI, vcDFT y en los dos últimos estudios, EA), aproximación metodológica que permite establecer vínculos directos entre el rendimiento en tareas cognitivas y conductuales, y regiones cerebrales dañadas [16, 17]. En particular, mediante la combinación de modelos multimodales de lesión con diferentes fisiopatologías (lesión focal y neurodegeneración) [32, 91] y herramientas de neuroimágenes (estructurales y funcionales), se logró una caracterización multinivel (conductual, anatómica y funcional) las redes insulares y de sus mecanismos involucrados en la interocepción y el monitoreo cognitivo.

En el primer estudio, se analizó la conectividad local insular en pacientes con vcDFT y LFI. Se encontró un patrón diferencial en la conectividad entre el daño causado por neurodegeneración (vcDFT, con hiperconectividad), o por la lesión focal de un ACV (LFI, con hipoconectividad), lo que sugiere que la conectividad intra-insular podría alterarse de distinto modo según el proceso fisiopatológico subyacente. En un segundo estudio, se evaluaron tres dimensiones interoceptivas cardíacas (precisión, aprendizaje y conciencia interoceptiva) en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (vcDFT y EA), y con ACV (LFI). Se encontraron déficits en la precisión interoceptiva en todos los grupos de pacientes junto con una modulación atípica del PEC. Además, la precisión interoceptiva presentó asociaciones con la CI

y sus redes. En términos de aprendizaje interoceptivo, sólo se observaron déficits en los pacientes con EA, y el desempeño en este proceso se asoció con estructuras temporales y frontales. En cuanto a la conciencia interoceptiva, los pacientes con patologías neurodegenerativas presentaron déficits en su desempeño, el cual se asoció con regiones vinculadas al monitoreo (áreas fronto-temporales). Finalmente, en el tercer estudio se evaluó a estos pacientes (LFI, vcDFT y EA) con una tarea de monitoreo cognitivo explícito e implícito. Encontramos un patrón diferencial de desempeño, con déficits en el monitoreo explícito sólo para los pacientes con EA; mientras que, en el implícito, los tres grupos de pacientes presentaron exceso de confianza. El monitoreo explícito se relacionó con áreas ventromediales, mientras que el implícito se vinculó con regiones fronto-temporo-insulares. Estos estudios contribuyen en la caracterización de la CI y sus redes, demostrando cómo su afectación impacta en la percepción corporal y en procesos cognitivos de alto orden.

6.1.1. El impacto de la fisiopatología en la conectividad insular

Los resultados del Estudio I (Capítulo III) sugieren que distintos procesos fisiopatológicos se asociarían a patrones diferentes de alteración de la conectividad local de la CI. A partir de la diferencia en las correlaciones intra-insulares en ambos grupos, detectamos un patrón de hipoconectividad en los pacientes con LFI, y un patrón de hiperconectividad en los pacientes con vcDFT. Por otro lado, en los análisis de redes de largo alcance, ambos grupos mostraron un patrón de alteración similar (hipoconectividad), lo que sugiere que esta aproximación no sería tan eficiente en la discriminación de procesos fisiopatológicos diferentes. En relación a las lesiones focales, estudios en modelos animales (roedores con ACV inducidos) han evidenciado pérdida de conexiones interhemisféricas [134, 135]. De igual modo, en modelos humanos, se han documentado asociaciones entre patrones de desconexión y déficits clínicos [121, 193]. Sin embargo, estudios longitudinales en pacientes con ACV reportan un aumento en la conectividad de redes y recuperación de las funciones motoras/cognitivas perdidas, sugiriendo procesos de reorganización cerebral luego de la lesión [121, 193, 194]. Por otro lado, en relación a los pacientes con vcDFT, estudios previos han reportado tanto desconexión global [37, 70, 195] (asociada a los déficits cognitivos de los pacientes [195]), como también el incremento de conectividad en redes específicas [30, 196]. Por lo tanto, aún no hay evidencia concluyente respecto de si las redes de largo alcance sufren un aumento o disminución de la conectividad en pacientes con ACV o neurodegeneración; o incluso si estos efectos dependen de la etapa de la enfermedad [42].

Por otro lado, los resultados del Estudio I son interesantes ya que algunos estudios previos (ej., [120]) asumen que a una lesión cerebral (más allá de la etiología) le corresponden mayoritariamente patrones de desconexión funcional. Si bien esto fue cierto para ambos grupos

de pacientes en los análisis de la conectividad de largo alcance, en la conectividad local observamos un patrón diferencial de hipoconectividad en pacientes con LFI, e hiperconectividad en pacientes con neurodegeneración. En relación a este hallazgo, ningún estudio ha abordado la conectividad local en lesiones focales, y muy pocos lo han hecho en enfermedades neurodegenerativas (como vcDFT [122] y EA [136]) (siendo que estos últimos también encontraron hiperconectividad asociada a regiones específicas de atrofia). Los resultados del Estudio I son relevantes al mostrar no sólo qué sucede con las redes de largo alcance luego del daño, sino también para conocer cómo es la conectividad dentro de la región lesionada. La especificidad del patrón encontrado dentro de la CI sugiere que la fisiopatología asociada a un proceso de lesión focal por ACV o de neurodegeneración impactaría diferencialmente en la conectividad local, produciendo hipo o hiperconectividad, respectivamente.

Es importante remarcar que estos cambios en la conectividad funcional fueron identificados sólo en la CI, y no en el área control (cuña). Esto sugiere que los procesos moleculares específicos que subyacen a cada enfermedad impactarían selectivamente en el patrón de conectividad observado dentro de la región dañada. Como ya fue mencionado, los grupos de pacientes presentaban dos fisiopatologías diferentes: lesiones focales por ACV en regiones fronto-insulares y neurodegeneración selectiva de la CI en la vcDFT. Diversos estudios han mostrado que los mecanismos moleculares de los ACV y la neurodegeneración son diferentes. En el caso de los ACV, el hipometabolismo (causado por la hipoxia del tejido y el aumento de liberación de glutamato, que es tóxico para las neuronas), puede producir la muerte neuronal [36] en una escala temporal acotada (de algunos minutos). Por lo tanto, una consecuencia de estos procesos podría ser el patrón de hipoconectividad obtenido en la CI. Por el contrario, la hiperconectividad en la vcDFT reflejaría el efecto de la agregación de proteínas con neurotoxicidad progresiva [30, 42], que activan mecanismos compensatorios "fallidos" [30]. Varios autores han reportado que esta hiperconectividad estaría relacionada con síntomas clínicos [197], lo que sugiere un reclutamiento de áreas neuronales preservadas para compensar el daño producido por la patología [30]. Otra posible explicación de esta hiperconectividad sería la interrupción del equilibrio excitatorio-inhibitorio de las redes dañadas debido a la neurodegeneración [30]. Más allá de estas posibles interpretaciones, nuestros resultados muestran patrones de hipoconectividad en lesiones e hiperconectividad en neurodegeneración dentro de la CI. Dichos patrones no se observan en el área control (cuña) ni en las redes de largo alcance, de modo que los diversos procesos fisiopatológicos podrían asociarse con alteraciones contrastivas dentro de la CI.

Por otra parte, es importante mencionar que se controló que el volumen de sustancia gris de la CI no lesionada fuera comparable entre grupos, y además, se utilizó otra área control no afectada (cuña), de tamaño y funciones similares que la CI. En este tipo de estudios de

pacientes con lesión, es fundamental la utilización de un área control para conocer la especificidad de los procesos estudiados [16]. Como obtuvimos el patrón de conectividad diferencial solamente en la CI y no en la cuña (no obtuvimos diferencias entre controles y ninguno de los grupos de pacientes), sería la afectación puntual de la CI la que estaría asociada a los patrones de hipo o hiperconetividad según la patología.

Finalmente, los resultados del Estudio I señalan la importancia del posible impacto de la fisiopatología en la conectividad funcional de la CI. A través de la detección de los patrones específicos asociados a cada enfermedad, se podrían conocer las áreas y redes afectadas diferencialmente, y su dinámica funcional asociada. Esto contribuiría a conocer la prognosis de la enfermedad, establecer tratamientos dirigidos y, potencialmente, desarrollar una rehabilitación basada en estrategias de biología molecular guiada por neuroimágenes.

6.1.2. Modelo de lesión multimodal de dimensiones interoceptivas

La interocepción cardíaca puede estudiarse en función de tres dimensiones con correlatos cerebrales parcialmente diferenciales. Los resultados del Estudio II (Capítulo IV) mostraron que en la precisión interoceptiva (capacidad de detectar los latidos del propio corazón), los tres grupos de pacientes presentaron déficits. Este resultado fue convergente con la atenuación de la amplitud del PEC, un marcador cortical asociado a la atención de las señales viscerales internas. La asociación entre la precisión interoceptiva, y el volumen y conectividad de redes fronto-temporo-insulares (en los pacientes con vcDFT) y fronto-insulares (pacientes con LFI) corroboraron el rol central de la CI y sus redes en el procesamiento interoceptivo en pacientes con alteración frontal. En el caso de la EA, los déficits interoceptivos se asociaron con atrofia en la CI, HP y lóbulo temporal. Además, nuestros resultados evidenciaron que el daño de la CI, tanto focal (en pacientes con LFI) como difuso (en pacientes con demencias), afectó sus conexiones, reflejándose en el mal desempeño interoceptivo. En consecuencia, la precisión interoceptiva parece depender de la integridad de una región central, la CI, y del correcto funcionamiento de una amplia red que atraviesa regiones cerebrales anteriores (en vcDFT y LFI) y posteriores (en EA).

Estos déficits en la interocepción podrían relacionarse con síntomas clínicos y déficits conductuales que presentan los pacientes. Por ejemplo, los malos hábitos alimenticios de los pacientes con la vcDFT (p. ej., hiperfagia) se asocian con atrofia en la CI, y desconexión de sus redes con áreas subcorticales, lo que podría estar asociado a un procesamiento alterado de las señales viscerales, en particular con procesos deficitarios de saciedad alimenticia [198]. Asimismo, estos pacientes tienen un tono vagal (control inhibidor que ejerce el nervio vago sobre el ritmo cardíaco) más reducido, que estaría relacionado con la CI y los déficits en cognición social que presentan estos pacientes [199]. También se han reportado fallas en el

reconocimiento de emociones, empatía y teoría de la mente asociadas a la afectación de la CI [125, 200]. La red de contexto social [14], cuyos centros se encuentran en áreas fronto-temporo-insulares, también se encuentra afectada en la vcDFT, produciendo déficits en la actualización del contexto para construir predicciones e integrar la información externa con las señales corporales internas. Es así que el daño de la CI puede asociarse a alteraciones en procesos cognitivos, afectivos y sociales [15, 200]. Respecto a los pacientes con ACV, estudios previos demuestran que pacientes con lesiones insulares causadas por ACV presentan déficits en cognición social, interocepción y conducta [22-24]. Sin embargo, nuestro estudio es el primero en evaluar en pacientes con ACV las distintas dimensiones interoceptivas a partir de un modelo de técnicas multimodales (conducta, EEG, MBV y RMf). Finalmente, los pacientes con EA, además de presentar atrofia posterior y temporal, pueden también presentar daño insular [48]. Trabajos previos han mostrado que la desconexión de las redes insulares impacta en la memoria episódica en pacientes con deterioro cognitivo, y que esa falla podría predecir la progresión hacia la EA [201]. Asimismo, en estos pacientes, se ha vinculado la atrofia de la CI con los problemas conductuales, la disfunción autonómica y la pérdida de la autoconciencia [48]. En resumen, estos estudios y nuestros resultados destacan el rol de la CI y sus redes en la interocepción, como así también en funciones cognitivas de alto orden.

En relación al aprendizaje interoceptivo (precisión interoceptiva luego de la retroalimentación cardíaca), se observaron alteraciones conductuales sólo en pacientes con EA. Además, el desempeño en esta dimensión se encontró asociado con estructuras temporales involucradas con la memoria y el aprendizaje en general [146]. Estudios previos indican que los errores interoceptivos pueden minimizarse actualizando la información visceral y corporal a través del aprendizaje explícito [90, 152]. En nuestro estudio, los pacientes con vcDFT y LFI pudieron ajustar su desempeño al seguir los latidos del corazón luego de la retroalimentación; mientras que los pacientes con EA no pudieron lograrlo. Esto sugiere que la CI no sería una estructura crítica para el aprendizaje interoceptivo. Por el contrario, el volumen hipocampal y la conectividad de las redes fronto-temporales en los pacientes con EA se relacionaron con el déficit en este dominio, lo que indicaría que los procesos de aprendizaje y memoria (y sus áreas asociadas) son claves para el aprendizaje interoceptivo. De hecho, estudios previos muestran que la activación autonómica cardíaca influye en el aprendizaje de palabras [101, 202], demostrando una vez más que las funciones cognitivas de alto orden pueden estar influenciadas por estados fisiológicos corporales. Este hallazgo refuerza la naturaleza multidimensional de la interocepción y su relación con otros dominios cognitivos, como la memoria y el aprendizaje.

Finalmente, la conciencia interoceptiva se vio afectada en los dos grupos de pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Además, el desempeño en esta dimensión se asoció con regiones y redes extendidas vinculadas a la autoconciencia, el monitoreo de errores y la

metacognición, como son las áreas frontales y temporales (corteza cingulada anterior, el HP, y amígdala, entre otras áreas) [115, 167, 186]. De hecho, estudios previos han demostrando una estrecha relación entre la interocepción, la conciencia interoceptiva y el monitoreo de funciones cognitivas de alto orden [72, 108]. La percepción de las señales viscerales, así como el monitoreo constante y la actualización a través de la retroalimentación de las predicciones internas, son importantes para la construcción de los estados subjetivos internos, y su interrupción podría explicar algunas de las manifestaciones conductuales de los pacientes [72, 87, 168]. Además, se ha postulado que esta desregulación de la atención a las señales internas corporales sería un factor relevante en varios trastornos neuropsiquiátricos [203].

Este estudio describe especializaciones anatómicas y funcionales para los tres aspectos de la interocepción cardíaca (precisión, aprendizaje y conciencia). Nuestros resultados muestran que la percepción de los estados corporales depende de una red extendida cuyos nodos principales son las regiones fronto-temporo-insulares. Tanto el daño en alguna de estas regiones, como las desconexiones de estas redes funcionales, estarían vinculados con las diferentes dimensiones interoceptivas.

6.1.3. Modelo de lesión multimodal del monitoreo de los procesos cognitivos

En el Estudio III (Capítulo V), se encontró una asociación entre el monitoreo cognitivo explícito y la atrofia en áreas ventromediales en EA. Dichos resultados replican evidencia previa que vincula las fallas de monitoreo con problemas en la memoria autorreferencial/episódica, y al daño en la CPFvm [110, 186]. Este hallazgo es esperable, ya que pacientes con problemas de memoria presentarán dificultades para recordar cómo fue su desempeño y, por consiguiente, reportar un juicio de confianza adecuado. Por otro lado, los pacientes frontales (LFI y vcDFT) mostraron un monitoreo explícito adecuado, patrón conductual inesperado ya que estos pacientes también presentan alteraciones en el monitoreo cognitivo [8, 109, 116, 170]. Una posible explicación residiría en el hecho de que la evaluación del monitoreo explícito se basó en una prueba estructurada, la que no permitiría capturar las alteraciones más sutiles de estos pacientes. Esta situación paradójica ha sido descripta como el "misterio del lóbulo frontal" [189, 190]. Mesulam [190] demostró que los pacientes con patología frontal que presentan alteraciones evidentes en las actividades de la vida diaria, pueden desempeñarse en forma correcta en evaluaciones tradicionales que son muy estructuradas (como las baterías clásicas que se utilizan en evaluaciones conductuales en la clínica de estos pacientes) [204]. Los pacientes con vcDFT y con lesiones frontales presentan otros déficits de comportamiento (por ejemplo, desinhibición, inmadurez, deficiencia en la resolución de problemas cotidianos, o en el seguimiento de instrucciones complejas, entre otros) que las baterías tradicionales no evalúan

[189]. De hecho, estas pruebas proporcionan un entorno estructurado que reduce los comportamientos complejos y el control ejecutivo, permitiendo que los pacientes tengan un buen desempeño. Estas medidas no suelen ser representativas de la situación real del paciente, ya que luego de haberse desempeñado correctamente en estas evaluaciones, cuando llegan a su hogar, no pueden, por ejemplo, planear su día, ni ir al supermercado, o realizar las tareas de limpieza. La memoria de trabajo de un paciente con vcDFT es sensible a la distracción, y en un contexto de múltiples estímulos contextuales (en el mundo real o en tareas ecológicas), es más probable que falle en relación a un entorno simple (baterías clásicas) [14]. En nuestro experimento, el autoreporte de confianza es ciertamente una prueba simple, que los pacientes con daño frontal pudieron realizar correctamente. Estas observaciones indican que los pacientes con lesión frontal podrían desempeñarse bien en una tarea experimental al verse favorecidos por las condiciones estructuradas de la evaluación, lo cual puede no reflejarse en su comportamiento diario.

Por otro lado, encontramos que los pacientes con EA presentaron problemas de monitoreo tanto explícito como implícito, siendo que reportaron una mayor confianza respecto de su desempeño (tarea explícita) acompañada de apuestas excesivas (tarea implícita). Contrariamente, los pacientes con LFI y la vcDFT presentaron un monitoreo explícito adecuado, acompañado de dificultades para utilizar esta información de monitoreo consciente para regular el nivel de apuesta respecto de su desempeño (monitoreo implícito). Estos déficits en las distintas dimensiones del monitoreo cognitivo podrían estar asociadas a las fallas en la autorregulación de la conducta que tendrían como consecuencia alteraciones en la vida diaria de estos pacientes. De este modo, estudios previos han propuesto que esta disociación entre los dominios de monitoreo podría ser la causa de los diferentes patrones de anosognosia [109, 110, 114, 192]. De hecho, en la literatura se postula que la anosognosia ocurre por fallas en la re-representación (monitoreo) del padecimiento de la enfermedad o síntoma [8, 109, 114, 205]. Además, la anosognosia estaría vinculada, no sólo a funciones del lóbulo frontal [108], sino también, a la CI y a su actividad durante el monitoreo del error [10] y la interocepción [4].

Frente a esta evidencia, los procesos de monitoreo cognitivo, como los medidos en el Estudio III, podrían representar un *proxy* experimental para el estudio de la anosognosia. En ese sentido, los patrones de monitoreo presentes en EA y pacientes frontales (LFI y vcDFT) podrían explicarse en forma análoga a la clasificación de anosognosia de Starkstein [111]: (i) anosognosia cognitiva, relacionada con los problemas cognitivos; y (ii) anosognosia conductual, asociada con un peor desempeño emocional y desinhibición. Los déficits de monitoreo explícitos estarían relacionados con la anosognosia cognitiva, ya que los pacientes con EA sufren de deterioro cognitivo (especialmente de memoria [45]) y presentan fallas en el reporte explícito de su confianza. Por otro lado, los pacientes frontales (LFI y vcDFT) presentan más

síntomas conductuales, como desinhibición y deficiencias en la cognición social [39, 206, 207], que posiblemente son el reflejo de los trastornos de monitoreo implícito manifestados en nuestro experimento como apuestas excesivas (anosognosia conductual). Estos resultados, en conjunto con la evidencia presentada, sugieren que el monitoreo explícito e implícito comparten mecanismos comunes con la anosognosia [111].

6.1.4. Del cuerpo a la mente: una mirada integrada de la interocepción y el monitoreo cognitivo

Se ha propuesto que la interocepción tiene un rol crítico tanto en procesos homeostáticos básicos [208], como también en funciones cognitivas complejas [5, 139]. La CI y sus conexiones cumplen un rol importante en la integración de las señales corporales [4, 5, 7] con otros procesos cognitivos de alto orden como el procesamiento emocional, la toma de decisiones, el aprendizaje, entro otros [101, 202, 209]. En línea con estas ideas, nuestros hallazgos apoyan la asociación entre el monitoreo de los estados corporales (y de la conciencia de estos), y la interpretación de sensaciones subjetivas y la cognición [7].

Por otro lado, una teoría emergente de las neurociencias es la codificación predictiva jerárquica interoceptiva [72, 210], que sugiere que el cerebro genera y actualiza constantemente la información corporal. Según esta teoría, el cerebro anticipa las entradas víscero-sensoriales y las utiliza para generar predicciones sobre el mundo. Entonces, la CI y sus redes funcionarían como un comparador cuyo objetivo sería minimizar la discrepancia o el "error de predicción" entre las vías aferentes y los modelos preexistentes. Una predicción interoceptiva fallida podría asociarse a diferentes trastornos neuropsiquiátricos [210]. Nuestros resultados, en conjunto con esta evidencia, resaltan el rol de las redes insulares en los mecanismos interoceptivos y cómo la afectación de estas redes puede alterar la percepción corporal, reflejándose en déficits de comportamiento.

Asimismo, la hipótesis del marcador somático [139] afirma que cada proceso está asociado con respuestas somáticas específicas (por ejemplo, frecuencia cardíaca, conductancia de la piel) y que esa información guía los procesos emocionales y cognitivos [100, 101, 139, 202]. Cuando nos enfrentamos a una situación, similar a una ya experimentada en el pasado, estas respuestas somáticas asociadas se reactivan e influyen en la toma de decisiones de los individuos (especialmente en situaciones de alta incertidumbre) operando como una señal de alarma/incentivo o sesgo (en situaciones implícitas). Principalmente, se ha incluido a la CI, la CPFvm y la corteza somatosensorial como una red críticamente asociada con el marcador somático. En ese sentido, el daño en la CI podría vincularse a estados corporales inadecuadamente integrados, proceso que podría ser la base de los problemas cognitivos y afectivos observados en estos pacientes.

En línea con esta evidencia, estudios previos han propuesto que la anosognosia se produciría en parte por el conflicto que existe entre la falta de integración de la información interoceptiva y exteroceptiva [7, 205]. En particular, Fotopoulou [205] propone que las señales interoceptivas imprecisas sobre el estado corporal, en conjunto con la adherencia del paciente a las experiencias pasadas, conduciría a falsas creencias (es decir, monitoreo erróneo) sobre sus síntomas y, finalmente, a la anosognosia. Además, nuestros resultados mostraron déficits de precisión interoceptiva en los tres grupos de pacientes, asociados a una afectación de la CI y sus redes; y también en el monitoreo implícito (apuesta), asociados a la lesión de regiones fronto-temporo-insulares. Estos resultados se alinean con la hipótesis original del marcador somático y con la teorías recientes de la codificación predictiva, mostrando que las fallas interoceptivas podrían influir en la cognición implícita [101].

6.2. FUTUROS ESTUDIOS

Los estudios de esta tesis mostraron que los pacientes con vcDFT, LFI y EA presentan déficits en el monitoreo de las señales internas y externas, asociadas a la afectación de redes insulares. A futuro, la autora de la presente tesis desarrollará en su postdoctorado estudios que continúan y amplían las líneas de investigación presentadas. De este modo, se realizará un análisis de la asociación entre el desempeño en las distintas dimensiones interoceptivas y el monitoreo cognitivo (teniendo en cuenta tanto sus variantes implícitas como explícitas). Asimismo, se incluirá otro dominio que permitirá una comprensión más global del proceso de monitoreo: el reconocimiento de emociones y la confianza en el rendimiento asociado a esta tarea. Este proceso es relevante ya que el rápido reconocimiento de las expresiones faciales es vital para las interacciones sociales [211]. Además, las creencias sobre si confiamos o no en lo que transmite un rostro son fundamentales para ajustar el comportamiento social [212]. Para este estudio, también reclutaremos pacientes con vcDFT, LFI y EA combinando la aproximación del modelo de lesión, con correlatos conductuales y de neuroimágenes. Se les administrará una prueba clásica de reconocimiento de expresiones faciales [213], en la que, además, luego de cada rostro, deberán puntuar del 1 a 9 la confianza en su respuesta. Hasta la fecha, no hay estudios que hayan abordado el reconocimiento y monitoreo de emociones de esta manera en pacientes, y en controles sólo se ha publicado un artículo recientemente [212]. Buscaremos asociaciones (tanto conductuales, como de correlatos anatómicos y funcionales) entre el monitoreo cognitivo, interoceptivo y emocional. Se espera encontrar una relación más robusta y directa entre el monitoreo emocional y el interoceptivo debido a la convergencia de ambos procesos en la CI [24]. Estos estudios permitirán avanzar en la compresión de la interacción de los tres los procesos de monitoreo (visceral, cognitivo y emocional) hasta ahora pobremente abordados; y potencialmente, brindar evidencia novedosa y convergente de la participación de redes fronto-

temporo-insulares, y de cómo su afectación impacta en la interdependencia de estos dominios y en el comportamiento de los pacientes. La identificación y evaluación de los factores comunes que subyacen a los déficits de monitoreo en pacientes pueden ser útiles en el establecimiento de patrones de comportamiento y, potencialmente, en la predicción de la progresión de la enfermedad, especialmente cuando se complemente con análisis de neuroimágenes.

Al mismo tiempo, la generación de herramientas basadas en medidas de conectividad funcional resulta ser de gran interés clínico, especialmente para las enfermedades neurodegenerativas [30, 31]. En la presente tesis, se mostró que el estudio de la conectividad local de la CI resultó ser más sensible para la diferenciación de patologías en comparación a la conectividad a gran escala. Sin embargo, la aproximación de redes es fundamental para describir las propiedades topográficas y de organización cerebral [21]. Por esto, creemos que la combinación de las medidas de conectividad local y global con el modelo de lesión podría beneficiar el desarrollo de potenciales marcadores basados en la conectividad funcional. En este contexto, la utilización conjunta de medidas conductuales de monitoreo y de neuroimágenes (conectividad y estructura) podría contribuir al diseño de herramientas sensibles para la caracterización temprana y longitudinal, las que podrían aportar valiosa información tanto para el diagnóstico de pacientes neuropsiquiátricos, como para su seguimiento en el tiempo, e incluso su respuesta a intervenciones terapéuticas.

Por otra parte, combinar los abordajes metodológicos de los estudios de esta tesis con algoritmos de clasificación basados en aprendizaje de máquinas (*machine learning*), permitiría, en primer lugar, identificar qué marcadores (conductuales, de imágenes, o su combinación) podrían ser más robustos (de manera independiente o combinada) para diferenciar grupos; y en segundo lugar, contribuir a la caracterización individual de los pacientes. Este enfoque es novedoso tanto a nivel teórico (modelos multinivel de la cognición), metodológico (implementación de medidas neurocognitivas, neuroimágenes y análisis de clasificación), y clínico (estadio evolutivo e impacto funcional de la patología). Si bien se necesitan más estudios que evalúen estas medidas como potenciales marcadores neurocognitivos, nuestros resultados abren un nuevo horizonte en el estudio de la relación fisiopatología-conectividad-conducta, a través de herramientas no invasivas y de fácil acceso para pacientes con demencias y ACV.

6.3. LIMITACIONES

Los estudios de la tesis presentan algunas limitaciones. Los tamaños de las muestras en los trabajos son bajos, pero similares a otros previos [32, 122, 197]. Además, este tamaño de muestras permitió realizar un control estricto de las variables sociodemográficas y clínicas de los grupos. Por último, la consistencia y convergencia de nuestros resultados a través de

distintas modalidades de análisis (conductuales, de electrofisiología y de neuroimágenes) sugiere que no estarían afectados o sesgados por este factor.

Otra de las limitaciones consiste en que los pacientes con LFI presentaron lesiones que no estaban limitadas ni circunscriptas a la CI. La aparición en la clínica de pacientes con lesiones focales insulares es de baja frecuencia (4 de cada 1000 según Cereda et al. [26]). Sin embargo, todos los pacientes tuvieron lesión exclusivamente por ACV y no presentaron ninguna comorbilidad con otras enfermedades. Además, combinamos tres afecciones neurológicas, que fueron diagnosticadas individualmente por un grupo de consenso clínico multidisciplinario y controlamos estrictamente los factores clínicos y demográficos. Tampoco evaluamos si el desempeño de estos pacientes en tareas de funciones ejecutivas impactó en los resultados [187]. Sin embargo, utilizamos condiciones control (retroalimentación del corazón en el Estudio II, y bloques fáciles en el Estudio III) con similar carga ejecutiva que demostraron un desempeño similar entre los grupos de pacientes y la muestra de controles sanos.

6.4. CONCLUSIONES GENERALES

En esta tesis estudiamos características fisiopatológicas y funcionales de la CI y sus redes, y su asociación con el desempeño interoceptivo y el monitoreo cognitivo. En un primer estudio mostramos el impacto de distintos procesos fisiopatológicos sobre la conectividad local de la CI. Además, pudimos relacionar los déficits en las diferentes dimensiones interoceptivas con el desempeño en el monitoreo cognitivo, apoyando, una vez más, la interrelación entre los procesos interoceptivos y cognitivos más complejos. En definitiva, se observa que los procesos interoceptivos y de monitoreo, con sus respectivas dimensiones, dependen de la integridad de la CI y sus redes. Esperamos que estos estudios establezcan un nuevo horizonte de investigación en la caracterización de las funciones neurocognitivas de las redes insulares.

REFERENCIAS

1. Kennedy, D.P. and R. Adolphs, *The social brain in psychiatric and neurological disorders.* Trends Cogn Sci, 2012. **16**(11): p. 559-72.
2. Couto, B., et al., *Heart evoked potential triggers brain responses to natural affective scenes: A preliminary study.* Auton Neurosci, 2015. **193**: p. 132-7.
3. Couto, B., et al., *The man who feels two hearts: the different pathways of interoception.* Soc Cogn Affect Neurosci, 2014. **9**(9): p. 1253-60.
4. Craig, A.D., *How do you feel--now? The anterior insula and human awareness.* Nat Rev Neurosci, 2009. **10**(1): p. 59-70.
5. Critchley, H.D. and N.A. Harrison, *Visceral influences on brain and behavior.* Neuron, 2013. **77**(4): p. 624-38.
6. Cosentino, S., et al., *The right insula contributes to memory awareness in cognitively diverse older adults.* Neuropsychologia, 2015. **75**: p. 163-9.
7. Craig, A.D., *How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body.* Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(8): p. 655-66.
8. Rosen, H.J., et al., *Metacognition in the behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease.* Neuropsychology, 2014. **28**(3): p. 436-47.
9. Cardinali, D.P., *Neurociencia aplicada: sus fundamentos*2007: Ed. Médica Panamericana.
10. Ullsperger, M., et al., *Conscious perception of errors and its relation to the anterior insula.* Brain Struct Funct, 2010. **214**(5-6): p. 629-43.
11. Lamm, C. and T. Singer, *The role of anterior insular cortex in social emotions.* Brain Struct Funct, 2010. **214**(5-6): p. 579-91.
12. Oppenheimer, S.M., et al., *Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation.* Neurology, 1992. **42**: p. 1727-1732.
13. Kurth, F., et al., *A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis.* Brain Struct Funct, 2010. **214**(5-6): p. 519-34.
14. Ibanez, A. and F. Manes, *Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia.* Neurology, 2012. **78**(17): p. 1354-62.
15. Baez, S., A.M. Garcia, and A. Ibanez, *The Social Context Network Model in Psychiatric and Neurological Diseases.* Curr Top Behav Neurosci, 2016.
16. Rorden, C. and H.O. Karnath, *Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age?* Nat Rev Neurosci, 2004. **5**(10): p. 813-9.
17. Fox, M.D., *Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome.* New England Journal of Medicine, 2018. **379**(23): p. 2237-2245.
18. Domanski, C.W., *Mysterious "Monsieur Leborgne": the mystery of the famous patient in the history of neuropsychology is explained.* Journal of the History of the Neurosciences, 2013. **22**(1): p. 47-52.
19. Damasio, H., et al., *The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient.* Science, 1994. **264**(5162): p. 1102-1105.
20. Sporns, O., *Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience.* Nat Neurosci, 2014. **17**(5): p. 652-60.
21. Sporns, O., *The human connectome: a complex network.* Ann N Y Acad Sci, 2011. **1224**(1): p. 109-125.
22. Couto, B., et al., *Disentangling interoception: insights from focal strokes affecting the perception of external and internal milieus.* Front Psychol, 2015. **6**: p. 503.
23. Couto, B., et al., *Insular networks for emotional processing and social cognition: Comparison of two case reports with either cortical or subcortical involvement.* Cortex, 2013. **49**(5): p. 1420-34.

24. Adolfi, F., et al., *Convergence of interoception, emotion, and social cognition: A twofold fMRI meta-analysis and lesion approach.* Cortex, 2017. **88**: p. 124-142.
25. Calder, A.J., et al., *Impaired recognition and experience of disgust following brain injury.* Nat.Neurosci., 2000. **3**(11): p. 1077-1078.
26. Cereda, C., et al., *Strokes restricted to the insular cortex.* Neurology, 2002. **59**(12): p. 1950-5.
27. Clark, L., et al., *Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making.* Brain, 2008. **131**(Pt 5): p. 1311-22.
28. Ibanez, A., E. Gleichgerrcht, and F. Manes, *Clinical effects of insular damage in humans.* Brain Struct Funct, 2010. **214**(5-6): p. 397-410.
29. Adolphs, R., D. Tranel, and A.R. Damasio, *Dissociable neural systems for recognizing emotions.* Brain Cogn, 2003. **52**(1): p. 61-9.
30. Pievani, M., et al., *Brain connectivity in neurodegenerative diseases--from phenotype to proteinopathy.* Nat Rev Neurol, 2014. **10**(11): p. 620-33.
31. Greicius, M.D., et al., *Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(13): p. 4637-42.
32. Melloni, M., et al., *Your perspective and my benefit: multiple lesion models of self-other integration strategies during social bargaining.* Brain, 2016. **139**(11): p. 3022-3040.
33. Baez, S., et al., *Comparing moral judgments of patients with frontotemporal dementia and frontal stroke.* JAMA Neurol, 2014. **71**(9): p. 1172-6.
34. Carlson, N.R., *Fisiología de la conducta.* Psicothema, 1993. **5**(2): p. 459-461.
35. Caplan, L.R., *Caplan's stroke*2016: Cambridge University Press.
36. Carmichael, S.T., *Plasticity of cortical projections after stroke.* Neuroscientist, 2003. **9**(1): p. 64-75.
37. Pievani, M., et al., *Functional network disruption in the degenerative dementias.* Lancet Neurol, 2011. **10**(9): p. 829-43.
38. Neary, D., et al., *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria.* Neurology, 1998. **51**(6): p. 1546-54.
39. Rascovsky, K., et al., *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia.* Brain, 2011. **134**(Pt 9): p. 2456-77.
40. Piguet, O., et al., *Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management.* Lancet Neurol, 2011. **10**(2): p. 162-72.
41. Baez, S., et al., *Integration of Intention and Outcome for Moral Judgment in Frontotemporal Dementia: Brain Structural Signatures.* Neurodegener Dis, 2016. **16**(3-4): p. 206-17.
42. Seeley, W.W., et al., *Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks.* Neuron, 2009. **62**(1): p. 42-52.
43. Rankin, K.P., et al., *Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease.* Brain, 2006. **129**(Pt 11): p. 2945-56.
44. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.* Neurology, 1984. **34**(7): p. 939-44.
45. McKhann, G.M., et al., *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* Alzheimers Dement, 2011. **7**(3): p. 263-9.
46. Braak, H. and E. Braak, *Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes.* Acta Neuropathol, 1991. **82**(4): p. 239-59.
47. Naggara, O., et al., *Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease.* Psychiatry Res, 2006. **146**(3): p. 243-9.
48. Bonthius, D.J., A. Solodkin, and G.W. Van Hoesen, *Pathology of the insular cortex in Alzheimer disease depends on cortical architecture.* J Neuropathol Exp Neurol, 2005. **64**(10): p. 910-22.

49. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry--the methods.* Neuroimage, 2000. **11**(6 Pt 1): p. 805-21.
50. Rorden, C., H.O. Karnath, and L. Bonilha, *Improving lesion-symptom mapping.* J Cogn Neurosci, 2007. **19**(7): p. 1081-8.
51. Bates, E., et al., *Voxel-based lesion-symptom mapping.* Nat Neurosci, 2003. **6**(5): p. 448-50.
52. Dronkers, N.F., *A new brain region for coordinating speech articulation.* Nature, 1996. **384**(6605): p. 159-61.
53. Rudrauf, D., S. Mehta, and T.J. Grabowski, *Disconnection's renaissance takes shape: Formal incorporation in group-level lesion studies.* Cortex, 2008. **44**(8): p. 1084-96.
54. Saygin, A.P., *Superior temporal and premotor brain areas necessary for biological motion perception.* Brain, 2007. **130**(Pt 9): p. 2452-61.
55. Grossman, M., et al., *What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration.* Brain, 2004. **127**(Pt 3): p. 628-49.
56. Miller, L.A., et al., *One size does not fit all: face emotion processing impairments in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease are mediated by distinct cognitive deficits.* Behav Neurol, 2012. **25**(1): p. 53-60.
57. Olson, I.R., et al., *Social Cognition and the Anterior Temporal Lobes: A Review and Theoretical Framework.* Soc Cogn Affect Neurosci, 2012.
58. Omar, R., et al., *The structural neuroanatomy of music emotion recognition: evidence from frontotemporal lobar degeneration.* Neuroimage, 2011. **56**(3): p. 1814-21.
59. Rankin, K.P., et al., *Detecting sarcasm from paralinguistic cues: anatomic and cognitive correlates in neurodegenerative disease.* Neuroimage, 2009. **47**(4): p. 2005-15.
60. Rosen, H.J., et al., *Patterns of cerebral atrophy in primary progressive aphasia.* Am J Geriatr Psychiatry, 2002. **10**(1): p. 89-97.
61. Seeley, W.W., et al., *Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia.* Arch Neurol, 2008. **65**(2): p. 249-55.
62. Critchley, H.D., et al., *Neural systems supporting interoceptive awareness.* Nat Neurosci, 2004. **7**(2): p. 189-95.
63. Terasawa, Y., H. Fukushima, and S. Umeda, *How does interoceptive awareness interact with the subjective experience of emotion? An fMRI study.* Hum Brain Mapp, 2013. **34**(3): p. 598-612.
64. Fleming, S.M., et al., *Relating introspective accuracy to individual differences in brain structure.* Science, 2010. **329**(5998): p. 1541-3.
65. Lebreton, M., et al., *Automatic integration of confidence in the brain valuation signal.* Nat Neurosci, 2015. **18**(8): p. 1159-67.
66. Fox, M.D., et al., *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(27): p. 9673-8.
67. Fox, M.D. and M.E. Raichle, *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging.* Nature reviews neuroscience, 2007. **8**(9): p. 700.
68. Buckner, R.L., et al., *Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory.* J Neurosci, 2005. **25**(34): p. 7709-17.
69. Li, W., et al., *Changes in brain functional network connectivity after stroke.* Neural Regen Res, 2014. **9**(1): p. 51-60.
70. Filippi, M., et al., *Functional network connectivity in the behavioral variant of frontotemporal dementia.* Cortex, 2012.
71. Buckner, R.L., J.R. Andrews-Hanna, and D.L. Schacter, *The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease.* Ann N Y Acad Sci, 2008. **1124**: p. 1-38.

72. Seth, A.K., *Interoceptive inference, emotion, and the embodied self.* Trends Cogn Sci, 2013. **17**(11): p. 565-73.
73. Yoris, A., et al., *The inner world of overactive monitoring: neural markers of interoception in obsessive-compulsive disorder.* Psychol Med, 2017: p. 1-14.
74. Muller, L.E., et al., *Cortical Representation of Afferent Bodily Signals in Borderline Personality Disorder: Neural Correlates and Relationship to Emotional Dysregulation.* JAMA Psychiatry, 2015. **72**(11): p. 1077-86.
75. Leopold, C. and R. Schandry, *The heartbeat-evoked brain potential in patients suffering from diabetic neuropathy and in healthy control persons.* Clin Neurophysiol, 2001. **112**(4): p. 674-82.
76. Schulz, A., et al., *Altered patterns of heartbeat-evoked potentials in depersonalization/derealization disorder: neurophysiological evidence for impaired cortical representation of bodily signals.* Psychosom Med, 2015. **77**(5): p. 506-16.
77. Terhaar, J., et al., *Heartbeat evoked potentials mirror altered body perception in depressed patients.* Clin Neurophysiol, 2012. **123**(10): p. 1950-7.
78. Salamone, P.C., et al., *Altered neural signatures of interoception in multiple sclerosis.* Hum Brain Mapp, 2018. **39**(12): p. 4743-4754.
79. Khalsa, S.S., et al., *Interoception and Mental Health: A Roadmap.* Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2018. **3**(6): p. 501-513.
80. Cameron, O.G., *Interoception: the inside story--a model for psychosomatic processes.* Psychosom Med, 2001. **63**(5): p. 697-710.
81. Tsakiris, M. and H. De Preester, *The Interoceptive Mind: From Homeostasis to Awareness*2018: Oxford University Press.
82. Schandry, R., *Heart beat perception and emotional experience.* Psychophysiology, 1981. **18**(4): p. 483-8.
83. Schandry, R., B. Sparrer, and R. Weitkunat, *From the heart to the brain: a study of heartbeat contingent scalp potentials.* Int J Neurosci, 1986. **30**(4): p. 261-75.
84. Richards, J.C., L.V. Edgar, and P. Gibbon, *Cardiac acuity in panic disorder.* Cognitive therapy and research, 1996. **20**(4): p. 361-376.
85. Whitehead, W.E., et al., *Relation of heart rate control to heartbeat perception.* Applied Psychophysiology and Biofeedback, 1977. **2**(4): p. 371-392.
86. Schandry, R. and R. Weitkunat, *Enhancement of heartbeat-related brain potentials through cardiac awareness training.* Int J Neurosci, 1990. **53**(2-4): p. 243-53.
87. Canales-Johnson, A., et al., *Auditory Feedback Differentially Modulates Behavioral and Neural Markers of Objective and Subjective Performance When Tapping to Your Heartbeat.* Cereb Cortex, 2015. **25**(11): p. 4490-503.
88. Garfinkel, S.N., et al., *Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness.* Biol Psychol, 2015. **104**: p. 65-74.
89. Montoya, P., R. Schandry, and A. Muller, *Heartbeat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1993. **88**(3): p. 163-72.
90. Garcia-Cordero, I., et al., *Attention, in and Out: Scalp-Level and Intracranial EEG Correlates of Interoception and Exteroception.* Front Neurosci, 2017. **11**: p. 411.
91. García-Cordero, I., et al., *Feeling, learning from and being aware of inner states: interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke.* Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2016. **371**(1708).
92. Pollatos, O., W. Kirsch, and R. Schandry, *Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: a dipole source localization study.* Hum Brain Mapp, 2005. **26**(1): p. 54-64.
93. Pollatos, O., et al., *Changes in interoceptive processes following brain stimulation.* Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2016. **371**(1708).
94. Craig, A., *Interoception and emotion: a neuroanatomical perspective.* Handbook of emotions, 2008. **3**(602): p. 272-88.

95. Craig, A.D., *Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing.* Annu Rev Neurosci, 2003. **26**: p. 1-30.
96. Singer, T., H.D. Critchley, and K. Preuschoff, *A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty.* Trends Cogn Sci., 2009. **13**(8): p. 334-340.
97. Elliott, R., K.J. Friston, and R.J. Dolan, *Dissociable neural responses in human reward systems.* J Neurosci, 2000. **20**(16): p. 6159-65.
98. Paulus, M.P., et al., *Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism.* Neuroimage, 2003. **19**(4): p. 1439-48.
99. Damasio, A.R., D. Tranel, and H.C. Damasio, *Behavior: theory and preliminary testing.* Frontal lobe function and dysfunction, 1991. **217**.
100. Bechara, A., et al., *Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy.* Science, 1997. **275**(5304): p. 1293-1295.
101. Werner, N.S., et al., *Implicit memory for emotional words is modulated by cardiac perception.* Biol Psychol, 2010. **85**(3): p. 370-376.
102. Garfinkel, S.N. and H.D. Critchley, *Threat and the Body: How the Heart Supports Fear Processing.* Trends Cogn Sci, 2016. **20**(1): p. 34-46.
103. Dunn, B.D., et al., *Listening to your heart. How interoception shapes emotion experience and intuitive decision making.* Psychol Sci, 2010. **21**(12): p. 1835-44.
104. Ernst, J., et al., *Interoceptive awareness enhances neural activity during empathy.* Hum Brain Mapp, 2013. **34**(7): p. 1615-24.
105. Terasawa, Y., et al., *Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety.* Soc Cogn Affect Neurosci, 2013. **8**(3): p. 259-66.
106. MacDonald, A.W., 3rd, et al., *Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control.* Science, 2000. **288**(5472): p. 1835-8.
107. Pasquali, A., B. Timmermans, and A. Cleeremans, *Know thyself: metacognitive networks and measures of consciousness.* Cognition, 2010. **117**(2): p. 182-90.
108. Fleming, S.M. and R.J. Dolan, *The neural basis of metacognitive ability.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2012. **367**(1594): p. 1338-49.
109. Rosen, H.J., *Anosognosia in neurodegenerative disease.* Neurocase, 2011. **17**(3): p. 231-41.
110. Wilson, R.S., et al., *Anosognosia in Dementia.* Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. **16**(9): p. 77.
111. Starkstein, S.E., et al., *Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996. **61**(5): p. 485-90.
112. Starkstein, S.E., et al., *Insight and danger in Alzheimer's disease.* European journal of neurology, 2007. **14**(4): p. 455-460.
113. Yokoyama, O., et al., *Right frontopolar cortex activity correlates with reliability of retrospective rating of confidence in short-term recognition memory performance.* Neurosci Res, 2010. **68**(3): p. 199-206.
114. Mograbi, D.C. and R.G. Morris, *Implicit awareness in anosognosia: clinical observations, experimental evidence, and theoretical implications.* Cogn Neurosci, 2013. **4**(3-4): p. 181-97.
115. De Martino, B., et al., *Confidence in value-based choice.* Nat Neurosci, 2013. **16**(1): p. 105-10.
116. Hebscher, M., et al., *Memory, Decision-Making, and the Ventromedial Prefrontal Cortex (vmPFC): The Roles of Subcallosal and Posterior Orbitofrontal Cortices in Monitoring and Control Processes.* Cereb Cortex, 2016. **26**(12): p. 4590-4601.
117. Hebscher, M. and A. Gilboa, *A boost of confidence: The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory, decision-making, and schemas.* Neuropsychologia, 2016. **90**: p. 46-58.
118. Baez, S. and A. Ibanez, *The effects of context processing on social cognition impairments in adults with Asperger's syndrome.* Front Neurosci, 2014. **8**: p. 270.

119. Baez, S., et al., *Contextual social cognition impairments in schizophrenia and bipolar disorder.* PLoS One, 2013. **8**(3): p. e57664.
120. Crossley, N.A., et al., *The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders.* Brain, 2014. **137**(Pt 8): p. 2382-95.
121. Grefkes, C. and G.R. Fink, *Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function.* Lancet Neurol, 2014. **13**(2): p. 206-16.
122. Day, G.S., et al., *Salience network resting-state activity: prediction of frontotemporal dementia progression.* JAMA Neurol, 2013. **70**(10): p. 1249-53.
123. Tuladhar, A.M., et al., *Default Mode Network Connectivity in Stroke Patients.* PLoS ONE, 2013. **8**(6): p. e66556.
124. Sedeno, L., et al., *How do you feel when you can't feel your body? Interoception, functional connectivity and emotional processing in depersonalization-derealization disorder.* PLoS ONE, 2014. **9**(6): p. e98769.
125. Couto, B., et al., *Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia.* Front Hum Neurosci, 2013. **7**: p. 467.
126. Tzourio-Mazoyer, N., et al., *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain.* Neuroimage, 2002. **15**(1): p. 273-89.
127. Mazaika, P., et al., *Methods and Software for fMRI Analysis of Clinical Subjects*. Vol. 47. 2009.
128. Song, X.W., et al., *REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing.* PLoS ONE, 2011. **6**(9): p. e25031.
129. Fraiman, D. and D.R. Chialvo, *What kind of noise is brain noise: anomalous scaling behavior of the resting brain activity fluctuations.* Front Physiol, 2012. **3**: p. 307.
130. Manly, B.F.J., *Randomization, bootstrap and Monte Carlo methods in biology*1997: Chapman & Hall/ CRC.
131. Nichols, T.E. and A.P. Holmes, *Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples.* Hum Brain Mapp, 2002. **15**(1): p. 1-25.
132. Dosenbach, N.U., et al., *Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(26): p. 11073-8.
133. Dosenbach, N.U., et al., *Prediction of individual brain maturity using fMRI.* Science, 2010. **329**(5997): p. 1358-61.
134. van Meer, M.P., et al., *Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity.* J Neurosci, 2010. **30**(11): p. 3964-72.
135. Silasi, G. and T.H. Murphy, *Stroke and the connectome: how connectivity guides therapeutic intervention.* Neuron, 2014. **83**(6): p. 1354-68.
136. Pasquini, L., et al., *Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD.* Alzheimers Dement, 2015. **11**(5): p. 475-84.
137. Khalsa, S.S., et al., *The pathways of interoceptive awareness.* Nat Neurosci, 2009. **12**(12): p. 1494-6.
138. Bechara, A. and N. Naqvi, *Listening to your heart: interoceptive awareness as a gateway to feeling.* Nat Neurosci, 2004. **7**(2): p. 102-3.
139. Damasio, A.R., *The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1996. **351**(1346): p. 1413-20.
140. Werner, N.S., et al., *Interoceptive awareness moderates neural activity during decision-making.* Biol Psychol, 2013. **94**(3): p. 498-506.
141. Seeley, W.W., et al., *Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control.* J Neurosci, 2007. **27**(9): p. 2349-56.
142. Pollatos, O. and R. Schandry, *Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential.* Psychophysiology, 2004. **41**(3): p. 476-82.

143. Schandry, R. and P. Montoya, *Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity.* Biol Psychol, 1996. **42**(1-2): p. 75-85.
144. Yuan, H., et al., *Effect of heartbeat perception on heartbeat evoked potential waves.* Neurosci Bull, 2007. **23**(6): p. 357-62.
145. Pollatos, O., W. Kirsch, and R. Schandry, *On the relationship between interoceptive awareness, emotional experience, and brain processes.* Brain Res Cogn Brain Res, 2005. **25**(3): p. 948-62.
146. Squire, L.R. and S. Zola-Morgan, *The medial temporal lobe memory system.* Science, 1991. **253**(5026): p. 1380-6.
147. Baird, B., et al., *Medial and lateral networks in anterior prefrontal cortex support metacognitive ability for memory and perception.* J Neurosci, 2013. **33**(42): p. 16657-65.
148. Lak, A., et al., *Orbitofrontal cortex is required for optimal waiting based on decision confidence.* Neuron, 2014. **84**(1): p. 190-201.
149. Hornberger, M., et al., *Ventromedial-frontopolar prefrontal cortex atrophy correlates with insight loss in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease.* Hum Brain Mapp, 2014. **35**(2): p. 616-26.
150. Garcia-Cordero, I., et al., *Stroke and Neurodegeneration Induce Different Connectivity Aberrations in the Insula.* Stroke, 2015. **46**(9): p. 2673-7.
151. Yoris, A., et al., *The roles of interoceptive sensitivity and metacognitive interoception in panic.* Behav Brain Funct, 2015. **11**: p. 14.
152. Melloni, M., et al., *Preliminary evidence about the effects of meditation on interoceptive sensitivity and social cognition.* Behav Brain Funct, 2013. **9**: p. 47.
153. Kruczyk, M., et al., *Peak Finder Metaserver - a novel application for finding peaks in ChIP-seq data.* BMC Bioinformatics, 2013. **14**: p. 280.
154. Kim, D. and S.K. Kim, *Comparing patterns of component loadings: principal component analysis (PCA) versus independent component analysis (ICA) in analyzing multivariate non-normal data.* Behav Res Methods, 2012. **44**(4): p. 1239-43.
155. Martens, S., et al., *Quick minds slowed down: effects of rotation and stimulus category on the attentional blink.* PLoS ONE, 2010. **5**(10): p. e13509.
156. Irish, M., et al., *Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease.* Hum Brain Mapp, 2014. **35**(4): p. 1422-35.
157. Sollberger, M., K.P. Rankin, and B.L. Miller, *Social cognition.* Continuum (Minneap Minn), 2010. **16**(4 Behavioral Neurology): p. 69-85.
158. O'Callaghan, C., et al., *Fair play: social norm compliance failures in behavioural variant frontotemporal dementia.* Brain, 2016. **139**(Pt 1): p. 204-16.
159. Brett, M., et al., *Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking.* Neuroimage, 2001. **14**(2): p. 486-500.
160. Bruno, J.L., et al., *Aberrant face and gaze habituation in fragile x syndrome.* Am J Psychiatry, 2014. **171**(10): p. 1099-106.
161. Supekar, K. and V. Menon, *Developmental maturation of dynamic causal control signals in higher-order cognition: a neurocognitive network model.* PLoS Comput Biol, 2012. **8**(2): p. e1002374.
162. Sedeno, L., et al., *Tackling variability: A multicenter study to provide a gold-standard network approach for frontotemporal dementia.* Hum Brain Mapp, 2017. **38**(8): p. 3804-3822.
163. Chao-Gan, Y. and Z. Yu-Feng, *DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI.* Front Syst Neurosci, 2010. **4**: p. 13.
164. Masten, C.L., et al., *Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection.* Soc Cogn Affect Neurosci, 2009. **4**(2): p. 143-57.
165. Ferreira, L.K., et al., *Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies.* Neurobiol Aging, 2011. **32**(10): p. 1733-41.

166. Shany-Ur, T., et al., *Self-awareness in neurodegenerative disease relies on neural structures mediating reward-driven attention.* Brain, 2014. **137**(Pt 8): p. 2368-81.
167. Carter, C.S., et al., *Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance.* Science, 1998. **280**(5364): p. 747-9.
168. Barttfeld, P., et al., *Distinct patterns of functional brain connectivity correlate with objective performance and subjective beliefs.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(28): p. 11577-82.
169. Ramnani, N. and A.M. Owen, *Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging.* Nat Rev Neurosci, 2004. **5**(3): p. 184-94.
170. Fleming, S.M., et al., *Domain-specific impairment in metacognitive accuracy following anterior prefrontal lesions.* Brain, 2014. **137**(Pt 10): p. 2811-22.
171. Mesulam, M.M., *Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles.* Neuron, 1999. **24**(3): p. 521-9.
172. Sollberger, M., et al., *Neural basis of interpersonal traits in neurodegenerative diseases.* Neuropsychologia, 2009. **47**(13): p. 2812-27.
173. O'Callaghan, C., et al., *Fair play: social norm compliance failures in behavioural variant frontotemporal dementia.* Brain, 2015.
174. Barrett, L.F., et al., *Interoceptive sensitivity and self-reports of emotional experience.* J Pers Soc Psychol, 2004. **87**(5): p. 684-97.
175. Persaud, N., P. McLeod, and A. Cowey, *Post-decision wagering objectively measures awareness.* Nat Neurosci, 2007. **10**(2): p. 257-61.
176. Shimamura, A.P., *Toward a cognitive neuroscience of metacognition.* Conscious Cogn, 2000. **9**(2 Pt 1): p. 313-23; discussion 324-6.
177. Salles, A., et al., *The metacognitive abilities of children and adults.* Cognitive Development, 2016. **40**: p. 101-110.
178. Kornell, N., L.K. Son, and H.S. Terrace, *Transfer of metacognitive skills and hint seeking in monkeys.* Psychol Sci, 2007. **18**(1): p. 64-71.
179. Fleming, S.M. and H.C. Lau, *How to measure metacognition.* Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 443.
180. Watson, A.B. and D.G. Pelli, *QUEST: a Bayesian adaptive psychometric method.* Percept Psychophys, 1983. **33**(2): p. 113-20.
181. Ais, J., et al., *Individual consistency in the accuracy and distribution of confidence judgments.* Cognition, 2016. **146**: p. 377-86.
182. Geva, S., et al., *A comparison of VLSM and VBM in a cohort of patients with post-stroke aphasia.* Neuroimage Clin, 2012. **1**(1): p. 37-47.
183. Kumfor, F., et al., *Beyond the face: how context modulates emotion processing in frontotemporal dementia subtypes.* Brain, 2018.
184. Kerns, J.G., et al., *Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control.* Science, 2004. **303**(5660): p. 1023-6.
185. Schnyer, D.M., et al., *A role for right medial prefontal cortex in accurate feeling-of-knowing judgements: evidence from patients with lesions to frontal cortex.* Neuropsychologia, 2004. **42**(7): p. 957-66.
186. Perrotin, A., et al., *Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks.* Ann Neurol, 2015. **78**(3): p. 477-86.
187. Fernandez-Duque, D., J.A. Baird, and M.I. Posner, *Executive attention and metacognitive regulation.* Conscious Cogn, 2000. **9**(2 Pt 1): p. 288-307.
188. Garrison, J., *Dissociable neural networks supporting metacognition for memory and perception.* J Neurosci, 2014. **34**(8): p. 2765-7.
189. Burgess, P.W., et al., *Mesulam's frontal lobe mystery re-examined.* Restor Neurol Neurosci, 2009. **27**(5): p. 493-506.
190. Mesulam, M.M., *Frontal cortex and behavior.* Ann Neurol, 1986. **19**(4): p. 320-5.
191. Moro, V., et al., *Phenomenology and neural correlates of implicit and emergent motor awareness in patients with anosognosia for hemiplegia.* Behav Brain Res, 2011. **225**(1): p. 259-69.

192. Ibanez, A., et al., *Implicit emotional awareness in frontotemporal dementia.* Cogn Neurosci, 2013. **4**(3-4): p. 204-6.
193. Carter, A.R., et al., *Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke.* Ann Neurol, 2010. **67**(3): p. 365-75.
194. Wang, L., et al., *Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke.* Brain, 2010. **133**(Pt 4): p. 1224-38.
195. Agosta, F., et al., *Brain network connectivity assessed using graph theory in frontotemporal dementia.* Neurology, 2013. **81**(2): p. 134-43.
196. Rytty, R., et al., *GroupICA dual regression analysis of resting state networks in a behavioral variant of frontotemporal dementia.* Front Hum Neurosci, 2013. **7**: p. 461.
197. Farb, N.A., et al., *Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: evidence for prefrontal isolation.* Cortex, 2013. **49**(7): p. 1856-73.
198. Woolley, J., et al., *Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia.* Neurology, 2007. **69**(14): p. 1424-1433.
199. Guo, C.C., et al., *Dominant hemisphere lateralization of cortical parasympathetic control as revealed by frontotemporal dementia.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016. **113**(17): p. E2430-E2439.
200. Van den Stock, J. and F. Kumfor, *Behavioural variant frontotemporal dementia: At the interface of interoception, emotion and social cognition?* Cortex, 2017.
201. Xie, C., et al., *Abnormal insula functional network is associated with episodic memory decline in amnestic mild cognitive impairment.* Neuroimage, 2012. **63**(1): p. 320-7.
202. Garfinkel, S.N., et al., *What the heart forgets: Cardiac timing influences memory for words and is modulated by metacognition and interoceptive sensitivity.* Psychophysiology, 2013. **50**(6): p. 505-512.
203. Ainley, V., et al., *'Bodily precision': a predictive coding account of individual differences in interoceptive accuracy.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2016. **371**(1708).
204. Burgess, P.W., et al., *The ecological validity of tests of executive function.* J Int Neuropsychol Soc, 1998. **4**(6): p. 547-58.
205. Fotopoulou, A., *The virtual bodily self: mentalisation of the body as revealed in anosognosia for hemiplegia.* Conscious Cogn, 2015. **33**: p. 500-510.
206. Baez, S., et al., *Primary empathy deficits in frontotemporal dementia.* Front Aging Neurosci, 2014. **6**: p. 262.
207. Eslinger, P.J., et al., *Social cognition, executive functioning, and neuroimaging correlates of empathic deficits in frontotemporal dementia.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2011. **23**(1): p. 74-82.
208. Critchley, H.D., et al., *Volitional control of autonomic arousal: a functional magnetic resonance study.* Neuroimage, 2002. **16**(4): p. 909-19.
209. Dunn, B.D., et al., *Gut feelings and the reaction to perceived inequity: the interplay between bodily responses, regulation, and perception shapes the rejection of unfair offers on the ultimatum game.* Cogn Affect Behav Neurosci, 2012. **12**(3): p. 419-29.
210. Barrett, L.F. and W.K. Simmons, *Interoceptive predictions in the brain.* Nat Rev Neurosci, 2015. **16**(7): p. 419-29.
211. Adolphs, R., *The social brain: neural basis of social knowledge.* Annu Rev Psychol, 2009. **60**: p. 693-716.
212. Begue, I., et al., *Confidence of emotion expression recognition recruits brain regions outside the face perception network.* Soc Cogn Affect Neurosci, 2019. **14**(1): p. 81-95.
213. Ekman, P., & Friesen, E., *Pictures of facial affects.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1976.

Anexo I

Tabla suplementaria 1. Regiones (basadas en el atlas AAL) de daño en los pacientes con LFI.

Paciente nº		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Etiología del paciente		Is	Is	Is	Is	Is	H	Is	Is
Regiones afectadas	Insula I	**X**	**X**	**X**					
	Putamen I		**X**						
	Superior temporal I		**X**	**X**					
	Polo superior temporal I		**X**	**X**					
	Frontal inferior pars triangularis I		**X**						
	Frontal medio orbital I		**X**						
	Frontal medio I		**X**						
	Frontal superior orbital I		**X**						
	Frontal superior I		**X**						
	Heschl I			**X**					
	Opérculo rolándico I			**X**					
	Ínsula R				**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
	Putamen R						**X**	**X**	
	Superior temporal R				**X**	**X**			**X**
	Polo temporal superior R				**X**				
	Frontal inferior orbital R				**X**				**X**
	Frontal inferior pars triangularis R							**X**	**X**
	Frontal inferior pars opercularis R							**X**	**X**
	Frontal medio R								**X**
	Frontal medio orbital R								**X**
	Opérculo rolándico R				**X**	**X**		**X**	**X**
	Supramarginal R					**X**			

Is: ACV isquémico; H: ACV hemorrágico; I: izquierda; D: derecha.

Tabla suplementaria 2. Regiones (basadas en el atlas AAL) de atrofia significativa (máximo local) en vcDFT en comparación a controles.

Región	X	Y	Z	Pico *t*	Pico z
Ínsula I	-36	0.73	-12	6.77	4.97
Globo pálido I	-22.5	-6	-4.5	6.10	4.66
Globo pálido D	19.5	4.5	-6	5.57	4.38
Amígdala D	24	-6	-13.5	5.62	4.42
Fusiforme I	-36	-4.5	-40.5	5.61	4.41
Tálamo I	-15	-10.5	-3	4.10	3.51
Tálamo D	16.5	-9	-3	5.49	4.34
Cíngulo D	10.5	19.5	42	5.33	4.26
Frontal superior I	-13.5	49.5	39	3.90	3.38
Frontal superior D	13.5	33	42	4.76	3.93
Frontal medio superior I	-7.5	27	58.5	5.15	4.16
Frontal medio superior D	7.5	27	48	5.09	4.13
Temporal inferior I	-43.5	9	-37.5	5.30	4.24
Temporal inferior D	-51	3	-34.5	4.62	3.85
Polo temporal medio D	39	7.5	-37.5	4.40	3.71
Corteza motora suplementaria D	10.5	12	45	5.18	4.18

*p*s < .05, con corrección por FDR; I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 3. Medidas globales volumétricas.

Sujetos	SG	SB	LCR	VTI
Controles[*]	686.50 (52.23)	536.46 (51.00)	314.58 (27.94)	1537.54 (118.40)
Porcentaje[*#]	44.66 (0.90)	34.86 (1.23)	20.47(1.20)	-
vcDFT[*]	659.78 (57.48)	514.11 (43.70)	334.47 (37.34)	1508.36 (129.68)
Porcentaje[*#]	43.75 (0.93)	34.02(1.04)	22.15 (1.24)	-

Todos los volúmenes están en ml. *Los valores están expresados como media (desviación estándar); SG: sustancia gris; SB: sustancia blanca; LCR: líquido cefalorraquídeo; VTI: volumen total intracraneal; [#]porcentaje (%) relativo al VTI.

Tabla suplementaria 4. Volumen de sustancia gris de la CI para los pacientes con LFI.

	CI I		CI D	
Paciente n°	**Volumen de tejido intacto**	**Volumen de tejido infartado**	**Volumen de tejido intacto**	**Volumen de tejido infartado**
1 L	4.95	2.09	5.85	-
2 L	3.07	3.97	5.40	-
3 L	4.73	2.31	5.65	-
4 R	7.31	-	3.21	3.95
5 R	5.75	-	4.45	2.71
6 R	5.90	-	5.21	1.95
7 R	7.55	-	4.31	2.85
8 R	7.21	-	5.84	1.32

Todos los volúmenes están en ml. CI I: pacientes con lesión insular izquierda; CI D: pacientes con lesión insular derecha.

Tabla suplementaria 5. Volumen de sustancia gris de la CI para los pacientes con vcDFT.

	CI I		CI D	
Paciente n°	**Volumen de tejido intacto**	**Volumen de tejido atrofiado**	**Volumen de tejido intacto**	**Volumen de tejido atrofiado**
1	4.93	2.11	4.62	2.54
2	4.41	2.63	3.21	3.95
3	4.68	2.36	3.40	3.76
4	4.93	2.11	2.88	4.28
5	5.05	1.99	4.00	3.16
6	4.70	2.34	4.89	2.27
7	5.78	1.26	5.58	1.58
8	4.81	2.23	4.77	2.39
9	5.88	1.16	5.79	1.37
10	1.27	5.77	2.10	5.06
11	4.86	2.18	4.76	2.40

Todos los volúmenes están en ml. I: izquierda; D: derecha.

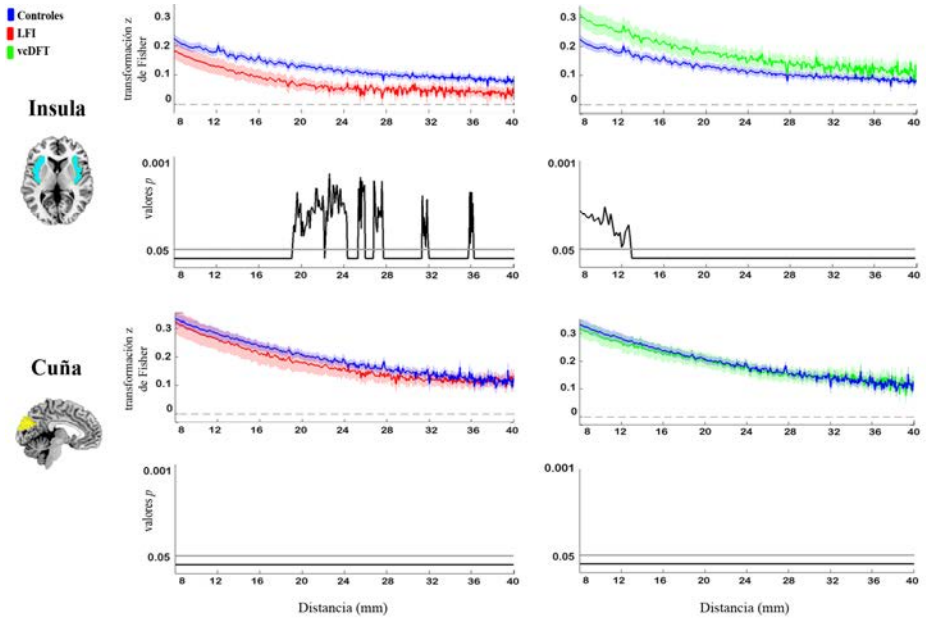

Figura suplementaria 1: transformaciones de Fisher de las correlaciones entre la señal de los vóxeles en función de la distancia dentro de la CI bilateral (arriba) y la cuña (abajo), para LFI versus controles y vcDFT versus controles. Debajo de cada gráfico se muestra el valor de significancia entre grupos (valores *p*).

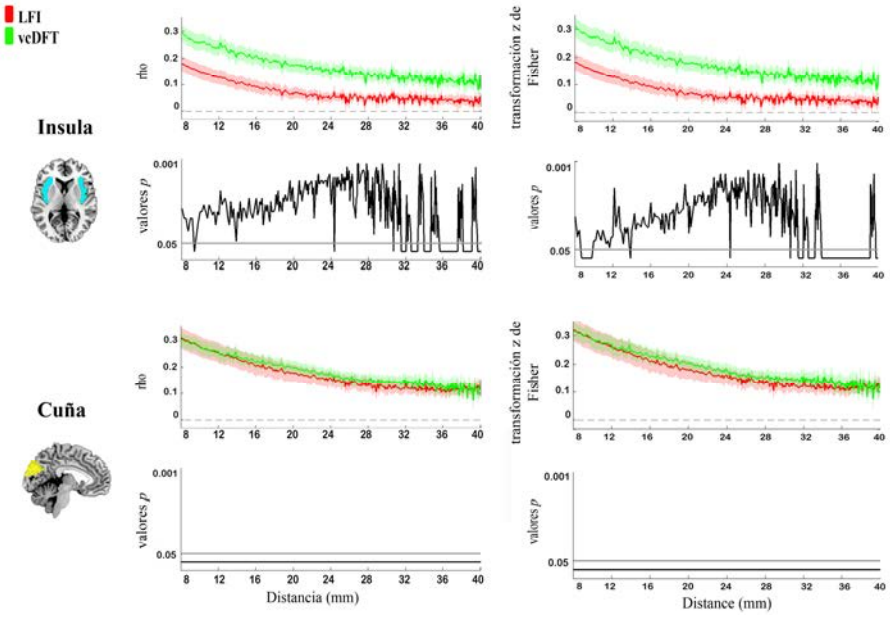

Figura suplementaria 2. Correlaciones de Spearman (rho, izquierda) y transformación de Fisher (derecha) entre la señal de los vóxeles en función de la distancia dentro de la CI bilateral (arriba) y la cuña (abajo) para los pacientes con LFI y vcDFT. Debajo de cada gráfico se muestra el valor de significancia entre grupos (valores *p*).

Anexo II

Tabla suplementaria 1. Diferencias significativas punto por punto del PEC.

RdI	Comparaciones de grupos	Diferencias significativas punto por punto (< .05)*
Fronto-central	Controles vs vcDFT	277 - 355 ms
	Controles vs EA	113 - 132 ms // 261 - 300 ms
	Controles vs LFI	191 - 355 ms
Derecha	Controles vs vcDFT	277 - 347 ms
	Controles vs EA	187 - 304 ms
	Controles vs LFI	183 - 351 ms
Central	Controles vs vcDFT	--
	Controles vs EA	214 - 226 ms // 269 - 300 ms
	Controles vs LFI	183 - 343 ms
Izquierda	Controles vs vcDFT	277 - 343 ms
	Controles vs EA	273 - 304 ms
	Controles vs LFI	199 - 363 ms

* Se seleccionó una extensión mínima de cinco puntos consecutivos como criterio para el análisis (no se informan diferencias significativas de puntos aislados); ms: milisegundos.

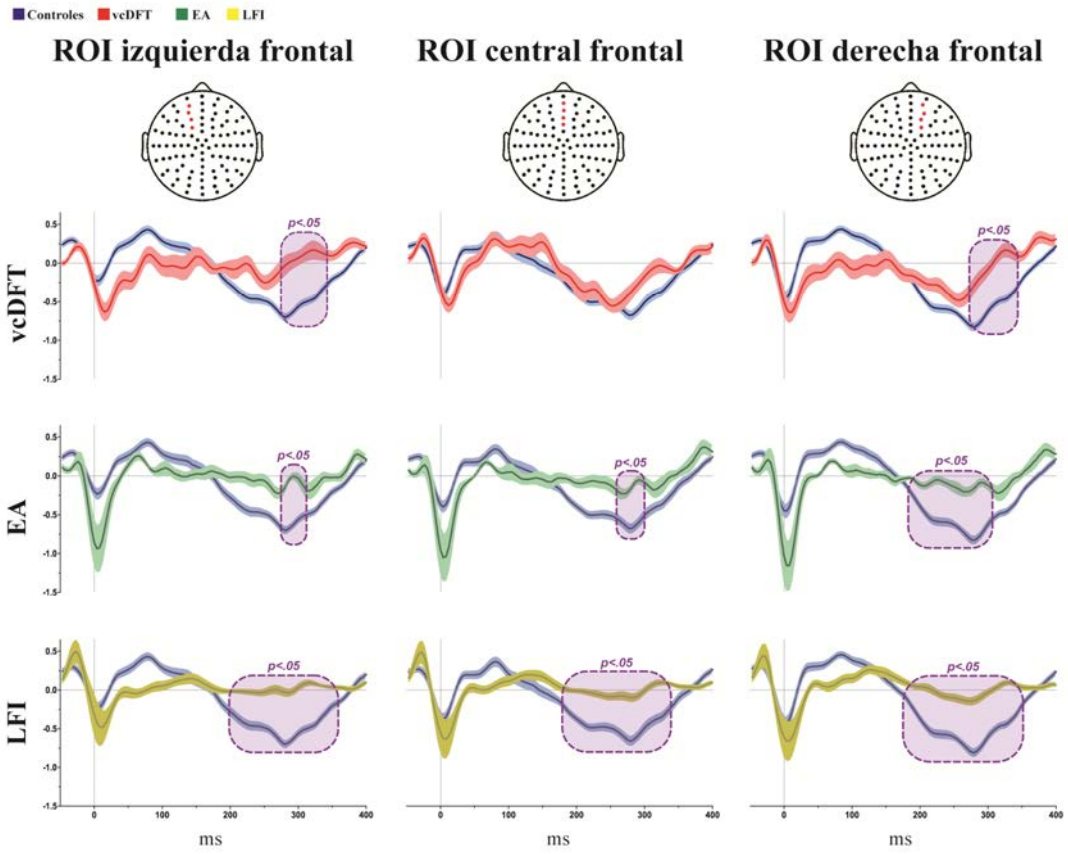

Figura suplementaria 1. Modulación del PEC durante la condición de precisión interoceptiva. Comparación punto por punto del PEC entre los grupos de pacientes y el control a través de la prueba de permutación Monte Carlo. Los cuadros violetas indican $p < .05$ (se requirió una extensión mínima de cinco puntos consecutivos para incluir e ilustrar los clústeres). Las barras ensombrecidas alrededor de los potenciales indican el error estándar de la media. Los puntos rojos en el diagrama de localización de canales ilustran los electrodos incluidos en las RdIs izquierda-frontal, centro-frontal y derecha- frontal.

Tabla suplementaria 2. Áreas de atrofia para la vcDFT obtenidas de la comparación de MBV con controles.

Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
646	5.91	28.5	60	4.5	Giro frontal superior D
	5.04	28.5	52.5	24	Giro frontal medial D
2847	5.79	30	4.5	-19.5	Amígdala D
	5.12	34.5	-67.5	-9	Giro fusiforme D
	4.94	22.5	-21	-22.5	Giro parahipocampal D
16224	5.72	-25.5	21	-6	Insula I
	5.53	3	42	-21	Giro recto D
	5.29	-6	-13.5	40.5	Corteza cingulada medial I
3816	5.48	28.5	15	6	Putamen D

	5.02	61.5	-13.5	-6	Giro temporal superior D
177	5.10	25.5	58.5	-7.5	Giro frontal superior, parte orbital D
1169	4.66	-40.5	22.5	27	Giro frontal inferior, pars triangularis I
	4.44	-39	15	46.5	Giro frontal medial I
259	4.24	-46.5	-55.5	6	Giro temporal medial I
231	4.18	31.5	-67.5	45	Giro angular D
	3.46	24	-61.5	52.5	Giro parietal superior D
94	4.15	9	19.5	-4.5	Caudado D
77	3.52	45	-63	3	Giro temporal medio D

I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 3. Áreas de atrofia para la EA obtenidas de la comparación de MBV con controles.

Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
5506	6.25	24	-1.5	-19.5	Amígdala D
	4.76	43.5	9	-16.5	Polo temporal, Giro temporal superior D
6222	6.11	-27	-6	-19.5	Hipocampo I
	4.46	-46.5	-31.5	-22.5	Giro temporal inferior I
877	5.05	24	60	3	Giro frontal superior D
736	4.71	25.5	19.5	6	Putamen D
	3.71	7.5	9	-1.5	Caudado D
	3.44	-3	6	-3	Caudado I
508	4.69	27	-72	-6	Giro fusiforme D
181	3.86	-22.5	42	27	Giro frontal medial I
694	3.77	-9	-31.5	39	Corteza cingulada medial I
	3.51	-9	-45	48	Precúneo I
250	3.75	-30	54	-4.5	Giro orbitofrontal superior I
141	3.74	0	33	25.5	Corteza cingulada anterior I
59	3.70	-13.5	48	33	Giro frontal superior I
109	3.63	7.5	-51	18	Precúneo D
98	3.57	-22.5	-64.5	-7.5	Giro lingual I

I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 4. Áreas relacionadas con la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptivos para la vcDFT, EA y controles.

Precisión interoceptiva					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
1396	5.06	60	-10.5	-4.5	Giro temporal superior D
6972	4.86	30	-45	-15	Giro fusiforme D
	4.71	22.5	-19.5	-22.5	Giro parahipocampal D
19732*	4.77	-30	13.5	-21	Giro frontal inferior, pars orbitalis
	4.65	-37.5	16.5	-13.5	Ìnsula I
	4.62	-19.5	-16.5	-18	Hipocampo I
83	4.59	18	-64.5	58.5	Giro parietal superior D
1174	4.36	21	61.5	12	Giro frontal superior D
	4.17	27	55.5	-6	Giro orbitofrontal superior D
	3.52	36	42	19.5	Giro frontal medial D
165	3.98	48	-31.5	45	Supramarginal D
1076	3.92	10.5	-37.5	37.5	Corteza cingulada medial D
	3.48	-6	-36	36	Corteza cingulada medial I
261	3.67	-40.5	-64.5	28.5	Giro angular I
95	3.57	7.5	42	-19.5	Giro recto D
Aprendizaje interoceptivo					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
2138*	4.23	-31.5	16.5	-21	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	4.19	-42	25.5	-18	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	3.96	-40.5	36	-16.5	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
140	3.81	-10.5	-27	42	Corteza cingulada medial I
193	3.81	60	-6	0	Giro temporal superior D
165	3.75	25.5	58.5	-12	Giro frontal superior, orbital medial D
346	3.60	31.5	-45	-13.5	Giro fusiforme D
513	3.57	-28.5	-55.5	-10.5	Giro fusiforme I
57	3.41	-21	-18	-16.5	Hipocampo I
Conciencia interoceptiva					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
408	4.36	55.5	-7.5	-3	Giro temporal superior D
	4.03	52.5	4.5	-7.5	Polo temporal, Giro temporal superior D
6553*	4.30	-28.5	13.5	-22.5	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	4.14	-25.5	-1.5	-16.5	Amígdala I
1573	4.12	3	40.5	22.5	Corteza cingulada anterior D
3035	4.09	25.5	3	-27	Amígdala D
	4.02	19.5	-3	-13.5	Hipocampo D
	3.97	21	-16.5	-19.5	Giro parahipocampal D
709	4.04	-49.5	-12	-34.5	Giro temporal inferior I
224	3.78	28.5	54	-13.5	Giro frontal medial, parte orbital D

155	3.66	22.5	19.5	-6	Putamen D
158	3.58	7.5	61.5	-13.5	Giro frontal medial, parte orbital D
52	3.51	24	42	37.5	Giro frontal superior D
83	3.42	7.5	9	-3	Caudado D

I: izquierdo/a, D: derecho; *Clúster seleccionado para realizar los análisis de semilla (sección 4.3.4.3).

Tabla suplementaria 5. Áreas relacionadas con la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptivos para vcDFT.

Conciencia interoceptiva					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
2355	4.39	37.5	-46.5	-24	Giro fusiforme R
	4.04	22.5	-21	-22.5	Giro parahipocampal D
1334	4.36	-48	-45	13.5	Giro temporal medio I
	3.91	-39	-64.5	25.5	Giro angular I
3065	4.33	-19.5	-18	-18	Hipocampo I
	4.24	-37.5	-58.5	-22.5	Giro fusiforme I
	4.06	-21	-30	-19.5	Giro parahipocampal I
1443	4.05	60	-12	-6	Giro temporal superior D
393	3.95	9	-36	36	Corteza cingulada medial D
105	3.77	21	-60	57	Giro parietal superior D
197	3.75	43.5	-67.5	4.5	Giro temporal medio D
243	3.65	-55.5	-34.5	-21	Giro temporal inferior I
179	3.62	-22.5	45	27	Giro frontal medial I
211	3.62	-48	-10.5	-13.5	Giro temporal medio I
324	3.59	-6	57	10.5	Giro frontal medial superior I
103	3.59	25.5	19.5	-4.5	Putamen D
125	3.48	30	12	-13.5	Ínsula D
97	3.43	31.5	46.5	16.5	Giro frontal medial D
	3.40	25.5	52.5	18	Giro frontal superior D
Aprendizaje interoceptivo					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
474	3.90	-27	-64.5	-12	Giro fusiforme I
93	3.81	12	-28.5	42	Corteza cingulada medial D
77	3.74	25.5	-63	54	Giro parietal superior D
147	3.67	-9	-19.5	40.5	Corteza cingulada medial I
67	3.47	28.5	57	-12	Giro frontal medial, parte orbital D
Conciencia interoceptiva					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenada**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	

1131	4.65	-25.5	-69	-10.5	Giro fusiforme I
1611	4.58	10.5	-27	42	Corteza cingulada medial D
	4.28	-6	-16.5	40.5	Corteza cingulada medial I
2434	4.51	-21	-19.5	-21	Giro parahipocampal I
	3.90	-22.5	13.5	0	Putamen I
	3.85	-28.5	1.5	-22.5	Amígdala I
928	4.23	24	-64.5	-12	Giro fusiforme D
513	4.16	7.5	40.5	7.5	Corteza cingulada anterior I
288	3.95	58.5	-1.5	6	Giro Heschl D
633	3.84	-51	-13.5	-28.5	Giro temporal inferior I
101	3.78	15	-70.5	49.5	Giro parietal superior D
79	3.72	21	-18	-22.5	Giro parahipocampal D
59	3.49	22.5	18	-3	Putamen D

I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 6. Áreas relacionadas con la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptivos para EA.

Precisión interoceptiva					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
6931	4.31	16.5	-6	-18	Giro parahipocampal D
	4.26	60	-12	-4.5	Giro temporal superior D
	3.99	-16.5	-9	-18	Hipocampo I
	3.91	-37.5	-21	-19.5	Giro fusiforme I
871	3.79	13.5	64.5	12	Giro frontal superior medial D
746	3.77	-51	-18	-4.5	Giro temporal medio I
	3.47	-51	-3	-3	Giro temporal superior I
85	3.70	48	-31.5	46.5	Supramarginal D
124	3.67	3	6	-4.5	Caudado D
57	3.66	21	-61.5	58.5	Giro parietal superior D
246	3.49	-21	31.5	51	Giro frontal medial I
158	3.46	-33	42	-18	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
Aprendizaje interoceptivo					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
1187	3.62	-27	9	-22.5	Polo temporal, Superior Giro temporal superior I
	3.85	25.5	6	-33	Giro parahipocampal D
530	3.69	25.5	55.5	-12	Giro frontal medial, parte orbital D

270	3.48	60	-10.5	-7.5	Giro temporal superior D
	3.31	51	-13.5	-13.5	Giro temporal medio D
85	3.37	30	-48	-4.5	Giro fusiforme D
Conciencia interoceptiva					
Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
8358	4.78	16.5	-4.5	-21	Giro parahipocampal D
	4.40	48	9	-16.5	Polo temporal, Giro temporal superior D
4304	4.38	-25.5	13.5	-24	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	4.03	-28.5	4.5	-24	Polo temporal, Giro temporal superior I
4506	4.03	15	64.5	13.5	Giro frontal medial superior D
	3.93	16.5	16.5	60	Área motora suplementaria D
	3.87	3	42	21	Corteza cingulada anterior D
657	3.75	24	21	1.5	Putamen D
	3.56	4.5	7.5	-3	Caudado D
134	3.69	-49.5	-12	-34.5	Giro temporal inferior I

I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 7. Áreas obtenidas de los análisis de conectividad para vcDFT, EA, LFI y controles para las tres dimensiones.

Precisión interoceptiva						
	Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
	N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I [-28.5 15 -21]	26	4.5	72	-24	6	Giro temporal superior D
	128	4.53	-24	-18	-15	Hipocampo I
		3.91	-33	-30	-9	Hipocampo I
		3.77	-15	-9	-24	Giro parahipocampal I
	19	4.26	6	57	-12	Giro frontal superior, orbital medial D
	38	3.93	27	12	-30	Giro parahipocampal D
		3.83	27	6	-24	Giro temporal superior D
	14	3.85	9	24	54	Área motora suplementaria D
	13	3.71	60	3	-21	Giro temporal medio D
Hipocampo I [-18 -15 -19.5]	107	5.10	-18	60	3	Giro frontal superior I
		3.39	-3	63	-3	Giro frontal medial, pars orbitalis I
	112	4.65	-39	-78	33	Giro occipital medio I
	54	4.24	51	-75	21	Giro temporal medio D
		3.51	36	-75	30	Giro occipital medio D
	31	4.22	-27	15	-24	Giro frontal inferior, pars orbitalis I

	13	3.74	-27	-36	-15	Giro fusiforme I
	36	3.39	-6	-24	0	Tálamo I
	17	3.58	48	18	21	Giro frontal inferior, pars triangularis D
	12	3.55	-48	-45	36	Giro supramarginal I
	18	3.53	12	-54	36	Precúneo D
Ínsula I [-37.5 16.5 -13.5]	31	4.74	-24	-12	-15	Hipocampo I
	146	4.74	-45	15	-9	Ínsula I
	12	3.88	66	3	9	Opérculo rolándico D
		3.39	69	-3	15	Giro postcentral D
Aprendizaje interoceptivo						
	Clúster N° vóxeles	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
			X	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I 1 [-31.5 16.5 -21]	49	4.71	0	57	-12	Giro frontal medial, pars orbitalis I
	51	3.69	-27	-42	-6	Giro parahipocampal I
Front Inf Orb I 2 [-42 25.5 -18]	147	4.97	-15	-9	-15	Hipocampo I
		4.90	-21	-15	-21	Hipocampo I
		3.78	-33	-27	-12	Hipocampo I
	14	3.86	15	-39	-9	Giro parahipocampal D
	29	3.59	-39	0	3	Ínsula I
Front Inf Orb I 3 [-40.5 36 -16.5]	536	5.29	-48	15	-9	Polo temporal superior I
		5.01	-42	12	-18	Polo temporal superior I
		4.99	-36	12	-6	Ínsula I
	63	3.62	27	-6	-3	Globo pálido D
		3.56	39	6	-3	Ínsula D
	38	3.78	-63	-33	18	Giro temporal superior I
Conciencia interoceptiva						
	Clúster	**Coordenadas**				**Regiones**
	N° vóxeles	**Pico *t***	**X**	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I [-28.5 13.5 -22.5]	37	4.12	-24	-15	-15	Hipocampo I
		3.87	-30	-21	-21	Giro parahipocampal I

I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 8. Áreas obtenidas del análisis de conectividad para vcDFT para las tres dimensiones.

Precisión interoceptiva						
	Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
	N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
Hipocampo I [-18 -15 -19.5]	10	3.59	-18	60	3	Giro frontal superior I

Ínsula I [-37.5 16.5 -13.5]	22	4.64	-45	12	-9	Ínsula I
		3.83	-39	18	-12	Ínsula I
Aprendizaje interoceptivo						
	Clúster N° vóxeles	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
			X	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I 1 [-31.5 16.5 -21]	16	4.18	0	57	-12	Giro frontal medial, pars orbitalis I
Front Inf Orb I 2 [-42 25.5 -18]	27	4.35	-21	66	9	Giro frontal superior I
Front Inf Orb I 3 [-40.5 36 -16.5]	18	4.13	33	0	-6	Putamen D
	19	3.91	-48	15	-9	Giro temporal superior I
Conciencia interoceptiva						
	Clúster N° vóxeles	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
			X	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I [-28.5 13.5 -22.5]	26	4.39	-45	18	42	Giro frontal medial I
		3.67	-39	9	48	Giro frontal medial I
	32	3.99	-9	51	39	Giro frontal medial superior I
		3.91	-18	48	36	Giro frontal superior I
		3.89	-6	57	30	Giro frontal medial superior D

I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 9.Áreas resultantes del análisis de conectividad para EA para las tres dimensiones.

Precisión interoceptiva						
	Clúster N° vóxeles	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
			X	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I [-28.5 15 -21]	25	4.53	-18	18	-18	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	19	4.20	27	15	-33	Giro temporal superior D
Hipocampo I [-18 -15 -19.5]	11	3.86	-27	15	-27	Giro temporal superior I
	14	3.73	-15	60	0	Giro frontal superior medial I
	14	3.51	-36	-75	30	Giro occipital medio I
Ínsula I [-37.5 16.5 -13.5]	10	3.67	-45	15	-12	Ínsula I
Aprendizaje interoceptivo						
	Clúster N° vóxeles	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
			X	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I 2	87	4.21	-21	-15	-21	Hipocampo I
		4.17	-15	-6	-18	Amígdala I

[-42 25.5 -18]		3.75	-33	-27	-12	Hipocampo I
	21	4.13	-30	-36	-9	Giro parahipocampal I
Front Inf Orb I 3 [-40.5 36 -16.5]	204	4.52	-39	15	-3	Ínsula I
		4.04	-45	15	-12	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
		3.63	-27	18	-15	Ínsula I
	14	3.91	-51	-45	27	Giro supramarginal I
Conciencia interoceptiva						
	Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
	N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
Amígdala I [-25.5 -1.5 -16.5]	13	4.21	-30	-30	-12	Hipocampo I
Front Inf Orb I [-28.5 13.5 -22.5]	39	4.26	-33	-21	-18	Hipocampo I
		4.01	-24	-15	-21	Hipocampo I

I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 10. Áreas resultantes del análisis de conectividad para LFI para las tres dimensiones.

Precisión interoceptiva						
	Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
	N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I [-28.5 15 -21]	36	3.97	-27	-3	-18	Amígdala I
	16	3.92	-39	6	-21	Hipocampo temporal superior I
Hipocampo I [-18 -15 -19.5]	16	3.94	-21	66	3	Giro frontal superior I
Insula L [-37.5 16.5 -13.5]	17	4.51	69	-3	15	Giro postcentral D
	11	3.82	-21	-9	-15	Hipocampo I
	18	3.58	-42	15	0	Ínsula I
Aprendizaje interoceptivo						
	Clúster		**Coordenadas**			**Regiones**
	N° vóxeles	**Pico *t***	**X**	**Y**	**Z**	
Front Inf Orb I 2 [-42 25.5 -18]	27	4.53	-30	-27	-12	Hipocampo I
	39	4.07	12	-36	-6	Giro lingual D
		3.49	6	-42	3	Giro lingual D
Front Inf Orb I 3 [-40.5 36 -16.5]	28	4.09	24	-6	-3	Globo pálido D
Conciencia interoceptiva						
	Clúster	**Pico *t***	**Coordenadas**			**Regiones**
	N° vóxeles		**X**	**Y**	**Z**	

Amígdala I [-25.5 -1.5 -16.5]	42	4.81	27	-60	-9	Giro fusiforme D
		3.69	24	-51	-3	Giro lingual D
		3.40	15	-63	-3	Giro lingual D
	15	4.77	36	-75	-12	Giro fusiforme
	21	4.53	9	-51	0	Giro lingual D
	23	4.26	45	54	-6	Giro frontal medial, pars orbitalis D
	49	4.12	-12	15	-15	Giro recto I
		3.77	-21	15	-15	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
		3.71	-27	21	-21	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	38	3.92	-54	-24	45	Giro supramarginal I
		3.59	-36	-30	48	Giro postcentral I
		3.55	-45	-27	57	Giro postcentral I
	12	3.55	54	-24	12	Giro temporal superior D

I: izquierdo/a, D: derecho.

Anexo IIII

Tabla suplementaria 1. Información demográfica de la muestra de los pacientes que fueron incluidos en los análisis de imágenes.

Muestra del análisis de imágenes	LFI	vcDFT	EA	Controles	Estadística	Valores *p*	Valores *p* post-hoc[c]
n (hombres/mujeres)	15 (7/8)	20 (11/9)	15 (2/13)	19 (8/11)	LFI[a]: x^2 (1): 0.07 vcDFT[a]: x^2 (1): 0.65 EA[a]: x^2 (1): 3.34	.79 .42 .07	
Edad[*§]	61.87 (6.66)	69.10 (9.68)	74.00 (8.73)	67.84 (7.76)	F(3,65)[b]: 5.36	.002	LFI: .11 vcDFT: .94 EA: .10
Educación[*§]	12.87 (3.62)	14.15 (4.52)	11.87 (3.48)	15.16 (3.40)	F(3,65)[b]: 2.40	.08	

*Los valores están expresados como media (desviación estándar); § en años; [a] comparación a través de Chi-cuadrado de Pearson; [b] comparación a través de ANOVA entre grupos; [c] Prueba de Dunnet contra controles.

Tabla suplementaria 2. Áreas de atrofia para la vcDFT y EA obtenidas de la comparación de MBV con controles.

Atrofia de vcDFT						
N° voxeles por clúster	**Regiones**	**Coordenadas**			**Pico *t***	**Pico z**
		X	**Y**	**Z**		
1129	Giro angular D	30	-63	43.5	6.83	5.44
	Giro inferior parietal D	37.5	-54	52.5	4.00	3.61
22615	Giro frontal medial orbital D	7.5	57	-9	6.36	5.17
	Giro frontal medio I	-36	42	15	5.48	4.64
	Giro frontal superior orbital I	-28.5	52.5	-1.5	5.33	4.55
16081	Giro fusiforme D	24	-40.5	-12	5.45	4.62

	Giro temporal superior D	55.5	-4.5	-1.5	5.28	4.52
	Hipocampo D	19.5	-13.5	-18	5.28	4.51
1295	Giro occipital superior I	-21	-70.5	37.5	5.30	4.53
	Giro angular I	-45	-63	24	4.09	3.68
	Giro occipital medio I	-31.5	-78	21	3.86	3.51
2883	Corteza cingulada media I	-6	-10.5	42	5.27	4.51
	Corteza cingulada media D	7.5	-16.5	45	4.96	4.30
533	Giro frontal superior medial orbital D	30	43.5	-15	5.05	4.36
227	Giro parietal inferior I	-39	-39	39	5.00	4.33
250	Giro temporal superior I	-51	-3	-10.5	4.39	3.90
	Giro temporal medio I	-57	-15	-4.5	3.67	3.36
Atrofia de EA						
N° voxeles por clúster	**Regiones**	**Coordenadas**			**Pico *t***	**Pico z**
		X	**Y**	**Z**		
2155	Amígdala D	25.5	-4.5	-15	4.84	4.15
2420	Giro fusiforme D	25.5	-42	-12	4.62	4.00
245	Giro frontal superior D	24	10.5	58.5	4.36	3.82
1004	Hipocampo I	-27	-9	-21	4.21	3.72
215	Insula D	46.5	4.5	-6	4.10	3.64
764	Giro fusiforme I	-37.5	-51	-13.5	3.96	3.54
72	Giro frontal medial I	-28.5	33	31.5	3.78	3.40

I: izquierdo/a, D: derecho.

Tabla suplementaria 3. Correlaciones considerando las regiones dentro de las máscaras del MSLBV.

	vcDFT		**EA**	
Regiones obtenidas para confianza	**r**	***p* valores***	**r**	***p* valores***
Giro frontal inferior orbital D	-0.33	.060	-0.41	.030
Giro frontal superior orbital D	-0.32	.060	-0.42	.030

Giro olfatorio D	-0.31	.060	-0.39	.030
Parahipocampo D	-0.28	.080	-0.35	.040
Giro frontal inferior orbital I	-0.39	.060	-0.41	.030
Giro frontal superior orbital I	-0.34	.060	-0.42	.030
Giro olfatorio I	-0.33	.060	-0.41	.030
Parahipocampo I	-0.33	.060	-0.35	.040
Regiones obtenidas para apuesta				
Giro frontal inferior opercular D	-0.51	.002	-0.52	.002
Giro frontal inferior orbital D	-0.61	< .001	-0.65	< .001
Giro frontal inferior, pars triangularis D	-0.59	< .001	-0.59	< .001
Giro frontal medial D	-0.52	.002	-0.55	.001
Giro de Heschl D	-0.50	.002	-0.6	< .001
Ínsula D	-0.52	.002	-0.62	< .001
Giro postcentral D	-0.30	.060	-0.47	.006
Giro precentral D	-0.48	.004	-0.50	.003
Putamen D	-0.44	.006	-0.45	.008
Opérculo rolándico D	-0.45	.005	-0.52	.002
Polo temporal superior D	-0.52	.002	-0.56	.001
Giro temporal superior D	-0.56	.002	-0.63	< .001
Giro frontal inferior opercular I	-0.44	.007	-0.5	.003
Giro frontal inferior orbital I	-0.50	.002	-0.64	< .001
Giro frontal inferior, pars triangularis I	-0.53	.002	-0.57	< .001
Giro frontal medial I	-0.54	.002	-0.62	< .001
Giro de Heschl I	-0.46	.005	-0.66	< .001
Ínsula I	-0.49	.003	-0.59	< .001
Giro postcentral I	-0.35	.029	-0.45	.007
Giro precentral I	-0.46	.005	-0.53	.002
Putamen I	-0.41	.011	-0.47	.006
Opérculo rolándico I	-0.42	.009	-0.50	.003
Polo temporal superior I	-0.36	.025	-0.41	.015
Giro temporal superior I	-0.46	.005	-0.66	< .001

I: izquierdo/a, D: derecho; *corrección por FDR.