



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**TOMA DE DECISIONES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: UN ESTUDIO
ELECTROFISIOLÓGICO Y NEUROPSICOLÓGICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

ELISA AZCÁRRAGA GUIROLA

DIRECTOR DE TESIS: Lic. Rodolfo Solís Vivanco

REVISOR DE TESIS: Dra. Alicia Vélez García

TUTOR EXTERNO: Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo

SINODALES:

Mtra. Irma Zaldivar Martínez

Dra. Alejandra E. Ruiz Contreras

Dra. Maura J. Ramírez Flores

® Facultad
de Psicología

MÉXICO, D.F.

2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el gran amor y apoyo incondicional que siempre me han brindado. Gracias por ser un gran ejemplo en mi vida.

A mi hermano por su solidaridad, apoyo y cariño, pues siempre que lo he necesitado ha estado junto a mí para darme su mano.

A mi abuela Elisa por escucharme siempre que he necesitado, por los sabios consejos que me ha dado y por su apoyo y cariño invaluable.

A mis abuelos por su ejemplo, cariño y apoyo.

A Shanti, Ma. Andrea, Sofía, Ana Elena y Paulina quienes han sido como mis hermanas y siempre me han acompañado y apoyado tanto en los buenos momentos, como en los difíciles.

A Ma. Fernanda, Olimpia, Pamela, Almasi y Sebastian por ser excelentes amigos, por compartir una etapa maravillosa en mi vida, por todos los momentos de felicidad que vivimos en la carrera, por su compañía y su apoyo.

A mis compañeros y amigos del Instituto Nacional de Neurología por todos los momentos que me han hecho reír, por su apoyo en la realización de este estudio y por sus sabios comentarios.

A la Dra. Yaneth Rodríguez por abrirme las puertas de su laboratorio y brindarme todo el apoyo que necesitaba para realizar este proyecto.

A mi director de tesis por guiar pacientemente en cada etapa de mi proyecto de titulación, por su dedicación, tiempo, escucha y consejos.

A los pacientes y controles por su amable participación en esta investigación.

Al Instituto Nacional de Neurología por brindarme la oportunidad de realizar mi servicio social y proyecto de titulación dentro de sus instalaciones, y por el conocimiento que adquirí dentro de éstas.

A la UNAM por la excelente formación académica y personal que me ha brindado. Ha sido un orgullo pertenecer a esta magnífica casa de estudios.

DEDICATORIA

A mis padres quienes gracias a su apoyo he logrado cumplir esta meta.

A mi amiga Paulina pues con su gran ejemplo me enseñó que lo importante en esta vida es sonreír.

A los pacientes con Esclerosis Múltiple quienes día a día luchan contra esta enfermedad.

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
I. TOMA DE DECISIONES.....	9
Definición	9
Papel de las Funciones Ejecutivas en la Toma de Decisiones.....	11
Papel de las Emociones en la Toma de Decisiones: "El marcador somático"	12
Mecanismos Cerebrales de la Toma de Decisiones.....	14
El Estudio Experimental de la Toma de Decisiones: Tarea de Apuestas de Iowa.....	20
Potenciales Relacionados a Eventos en la Toma de Decisiones: P3b y FRN	22
Implicaciones Clínicas de la Toma de Decisiones	27
II. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	31
Definición	32
Epidemiología.....	32
Etiopatogenia.....	34
Manifestaciones Clínicas.....	34
Diagnóstico.....	37
Pronóstico	38
Tratamiento	38
Trastornos Cognitivos.....	39
III. TOMA DE DECISIONES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE	43
IV. JUSTIFICACIÓN.....	45
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	46
VI. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	46
VII. OBJETIVO GENERAL.....	46
Objetivos específicos	46
VIII. METODOLOGÍA	47
Hipótesis Principal	47
Variables	48
Diseño	49
Muestra	49
Procedimiento.....	51

Instrumentos	51
Análisis de datos.....	57
IX. RESULTADOS	58
Datos demográficos y clínicos	58
Pruebas filtro: CASI y BDI.....	59
Toma de Decisiones	59
Funciones Ejecutivas.....	70
PREs y Funciones Ejecutivas.....	72
X. DISCUSIÓN	76
XI. CONCLUSIONES.....	83
Toma de Decisiones	83
Funciones Ejecutivas.....	84
PREs y Funciones Ejecutivas.....	84
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

RESUMEN

Introducción. La toma de decisiones (TD) es un proceso adaptativo que facilita la elección de alternativas favorables. Los principales procesos cognitivos involucrados son las funciones ejecutivas (FE) (memoria de trabajo, planeación y flexibilidad cognitiva). Los pacientes con esclerosis múltiple (EM) presentan deficiencias en la TD pues tienden a tomar elecciones desfavorables. Sin embargo, se desconocen las fases específicas de la TD que podrían estar afectadas en estos pacientes. **Objetivo.** Evaluar, mediante potenciales relacionados a eventos, la TD y estimar su asociación con algunas FE (memoria de trabajo, planeación y flexibilidad cognitiva) en pacientes con EM. **Método.** Se evaluaron 16 pacientes con EM y 19 sujetos control. Se aplicó un paradigma experimental de TD bajo riesgo y se obtuvieron los componentes P3b y FRN (*feedback related negativity*). Se administró una batería neuropsicológica para evaluar FE. Se utilizó U de Mann-Whitney y ANOVAs de medidas repetidas para comparar medias y correlaciones de Spearman para la asociación entre TD y FE. **Resultados.** Los pacientes tendieron a realizar más elecciones desfavorables a lo largo de la tarea de TD ($p=0.021$). En las pruebas neuropsicológicas se encontraron diferencias en la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) (respuestas perseverativas ($p=0.05$)) y la Torre de Londres (tiempo total ($p=0.038$)). La retroalimentación de la elección (ganancia, pérdida y nada) demostró un efecto en la amplitud de P3b ($p=0.027$) y FRN ($p<0.001$). La interacción retroalimentación-grupo fue significativa en la amplitud de FRN ($p=0.033$). La latencia de P3b, posterior a la presentación de las opciones, se correlacionó con la elección de alternativas favorables ($p=0.047$) y con los aciertos ($p=0.032$), errores ($p=0.048$) y respuestas perseverativas ($p=0.050$) del WCST. Las latencias de FRN se correlacionaron con los aciertos del WCST (Ganancia: $p=0.030$; Pérdida: $p=0.092$; y Nada: $p=0.005$). **Discusión.** Los pacientes con EM mostraron deficiencias en la TD. Dicho déficit puede deberse a una menor sensibilidad ante las pérdidas. Las correlaciones de P3b y FRN con algunas FE (flexibilidad cognitiva y planeación) sugieren que la TD y las FE son procesos asimétricamente relacionados.

INTRODUCCIÓN

La toma de decisiones (TD) es un proceso adaptativo que facilita la elección de opciones favorables, estima resultados y determina futuras decisiones (Ernst y Paulus, 2005; Martínez, Sánchez, Bechara y Román, 2006; Paulus, 2005). La TD se divide en tres etapas: 1) Evaluación de las alternativas, 2) Ejecución de la acción y 3) Procesamiento de los resultados (Ernst y Paulus, 2005; Paulus, 2005).

Los principales procesos cognitivos implicados en la TD son las funciones ejecutivas (FE), como la memoria de trabajo, la planeación y la flexibilidad cognitiva (Brand, Roth-Bauer, Driessen y Markowitsch, 2008; Manes et al., 2002; Tranel y Damasio, 2000). Las emociones también juegan un papel muy importante en este proceso pues simplifican y aceleran el proceso de elección, guiando las decisiones del sujeto (Bechara, 2004; Martínez et al., 2006; Paulus, 2005). Dentro de las estructuras cerebrales que participan en los procesos cognitivos y emocionales de la TD destacan: la amígdala (procesamiento emocional), la corteza prefrontal ventromedial (estimación de consecuencias), la corteza prefrontal dorsolateral (funciones ejecutivas) y la corteza cingulada anterior (inhibición de conductas) (Bechara y Reimann, 2010).

El estudio experimental de la TD se basa en tareas en las que se generan condiciones de incertidumbre, recompensa y castigo. Una de las pruebas más utilizada es la Tarea de Apuestas de Iowa diseñada por Bechara, A. Damasio, H. Damasio y Anderson (1994).

Las técnicas electrofisiológicas, como los Potenciales relacionados a eventos (PREs), han sido herramientas valiosas en el estudio de la TD. Se ha observado la presencia de los componentes P3b y FRN en paradigmas experimentales de TD. La P3b es un componente centro-parietal positivo que aparece entre los 300-400 ms después de la presentación del estímulo. La FRN es un componente fronto-central negativo que ocurre a los 250 ms después de la retroalimentación de la respuesta del sujeto. Ambos componentes se han relacionado con el procesamiento de evaluación de pérdida y ganancia (Kamarajan et al., 2009).

La esclerosis múltiple (EM), enfermedad desmielinizante autoinmune, provoca alteraciones en la TD, así como déficit sensitivos, motores, cognitivos y emocionales (Carreto, Bowakim y Acebes, 2001; Micheli, Nogués, Asconapé, Fernández y Biller, 2002). La EM se manifiesta principalmente en adultos jóvenes, inicia entre los 20 y los 40 años de edad y se presenta 2 a 3 veces con más frecuencia en mujeres que en hombres (Fernández, 2010).

Estudios conductuales en los que se utiliza la Tarea de apuestas de Iowa (IGT), demuestran que la TD se ve comprometida en la EM (García et al., 2008; Nagy et al., 2006; Roca et al., 2008; Simioni et al., 2009). La ejecución de los pacientes es inferior a la realizada por sujetos sanos y se caracteriza por una tendencia a realizar elecciones desventajosas (p.ej. preferencia a elegir las cartas desfavorables en la IGT), sin importar las consecuencias futuras (García et al., 2008).

El objetivo de la presente investigación fue describir mediante PREs (componentes P3b y FRN) la TD en pacientes con EM, y estimar su asociación con algunas FE (memoria de trabajo, planeación y flexibilidad cognitiva).

El estudio de la TD en pacientes con EM, mediante PREs y pruebas neuropsicológicas de FE, brindará información novedosa e importante para conocer mejor el perfil neuropsicológico de este padecimiento.

I. TOMA DE DECISIONES

Definición

Una decisión es una elección entre posibilidades, cuyos componentes son: 1) Alternativas: opciones o estrategias disponibles para tomar la decisión; 2) Creencia: estimación de la probabilidad de que ocurra un resultado preciso, si elegimos una alternativa en particular; y 3) Consecuencias: beneficios o pérdidas subjetivas que experimenta el sujeto como resultados de la elección de una alternativa, las cuales dependen de las metas y de los valores personales (Smith y Kosslyn, 2008).

La toma de decisiones (TD) es un proceso adaptativo, dinámico e interactivo que facilita la elección de la alternativa más favorable, estima las consecuencias futuras de dicha acción y determina las futuras elecciones del sujeto (Ernst y Paulus, 2005; Martínez et al., 2006; Paulus, 2005).

La TD comprende una serie de conductas complejas que tienen en común una estructura básica: *input* (estímulo)-procesamiento-*output* (acción)-retroalimentación (Ernst y Paulus, 2005). El *input* se refiere a la presentación de los estímulos (alternativas), los cuales representan una posible recompensa o castigo. El procesamiento es la valoración de las alternativas y la formación de las preferencias. El *output* son las acciones llevadas a cabo por el sujeto para elegir una opción. La retroalimentación es la experiencia y evaluación de los resultados obtenidos.

La TD puede ser estudiada como un proceso temporal y funcional que implica tres etapas (ver Figura 1.1): 1) Evaluación: el sujeto determina las preferencias entre las alternativas con base en los valores emocionales que establece; 2) Ejecución: elección y ejecución de las acciones requeridas para llevar a cabo la elección; y 3) Procesamiento de los resultados: experimentación y evaluación de los resultados obtenidos. Durante las tres etapas los sujetos generan y procesan señales fisiológicas que guiarán sus elecciones. Sin embargo, en la última fase las señales fisiológicas generadas por las diferencias encontradas entre los resultados estimados y los experimentados, modifican los valores establecidos en la primera etapa. En esta última fase el sujeto aprende de sus resultados,

gracias a la retroalimentación que recibe después de su elección (Ernst y Paulus, 2005; Paulus, 2005).

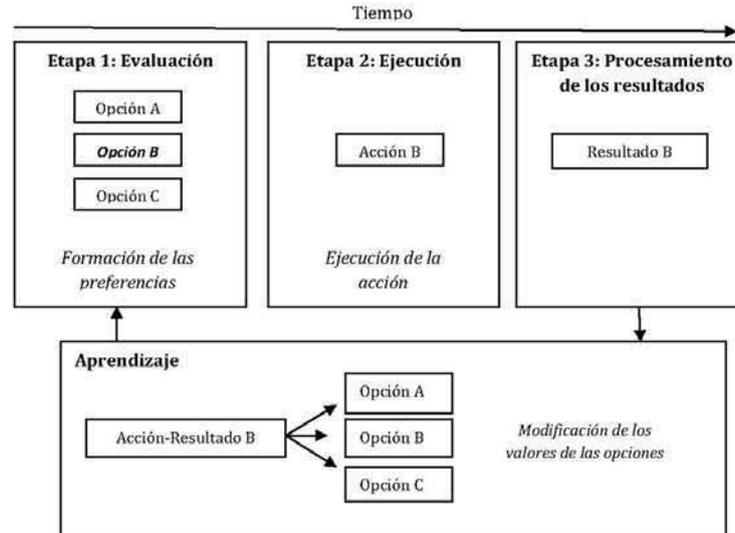


Figura 1.1 Etapas de la TD

1) Evaluación de las opciones (opción A, B y C) y formación de las preferencias (opción B); 2) Ejecución de una acción (acción B); 3) Procesamiento de los resultados obtenidos (resultado B): con base en los resultados el sujeto modifica sus valores y preferencias. Fuente: Ernst y Paulus (2005).

Desde una perspectiva neurocientífica, se han identificado dos tipos de TD: la TD bajo ambigüedad (contexto incierto) y la TD bajo riesgo (elección segura vs elección riesgosa) (Labudda, 2009). Estos dos tipos de TD varían en la cantidad de información disponible acerca de las consecuencias de la elección y de las probabilidades de que éstas sucedan. En la TD bajo ambigüedad, las consecuencias y sus probabilidades están implícitas y el sujeto que toma la decisión debe inferir las características de las alternativas, procesando la retroalimentación de sus elecciones previas (Bechara, 2004; Labudda et al., 2009). En cambio, en la TD bajo riesgo, como en muchas decisiones que se toman en la vida diaria, se cuenta con información acerca de las posibles consecuencias y de sus probabilidades (Bechara, 2004; Labudda et al., 2009).

Papel de las Funciones Ejecutivas en la Toma de Decisiones

Las fases involucradas en la TD ponen en juego diversos procesos cognitivos que permiten al individuo procesar los estímulos de las diversas alternativas, recordar experiencias anteriores y estimar las consecuencias de sus elecciones (Martínez et al., 2006). Los principales procesos implicados son las funciones ejecutivas (FE) (Brand et al., 2008; Manes et al., 2002; Tranel y Damasio, 2000). Las FE son procesos cognitivos superiores que permiten a la persona llevar a cabo una conducta independiente, propositiva, creativa y socialmente adaptada (Lezak, Howieson y Loring, 2004). Algunas de las FE que juegan un papel importante en la TD son la *memoria de trabajo* (Clark, Cools y Robbins, 2004; Ernst y Paulus, 2005; Martínez et al., 2006), la *flexibilidad cognitiva* (Clark et al., 2004; Martínez et al., 2006) y la *planeación* (Clark et al., 2004; Ernst y Paulus, 2005; Wilson y Keil, 1999).

La *memoria de trabajo* (MT) se entiende como un sistema de retención y almacenamiento temporal de la información para la solución de un problema o una operación mental (Baddeley, 1992, 2003). Se ha determinado que la TD depende de la MT pues en adultos sanos el desempeño en tareas de TD se asocia con la capacidad de MT (Hinson, Jameson y Whitney, 2002). Además, pacientes con lesión derecha en la corteza prefrontal dorsolateral que presentan alteraciones en la MT muestran un pobre desempeño en las tareas de TD (Bechara, 2004). Las deficiencias en la TD pueden ocurrir por alteraciones en la MT, pues ésta interfiere con los procesos cognitivos necesarios para establecer una reacción afectiva anticipatoria que guíe las decisiones del sujeto (Bechara, 2004; Jameson, Hinson y Whitney, 2004; Martínez et al., 2006). En cambio, la MT no depende de la TD pues algunos sujetos pueden tener una MT normal sin importar la presencia o ausencia de alteraciones en la TD (Bechara, 2004; Brand et al., 2008). Muestra de ello es que pacientes con daño en la corteza prefrontal ventromedial presentan déficit severos en la TD, pero su MT es normal (Bechara, 2004).

La *planeación* es un proceso cognitivo de prospectiva temporal que utiliza la información sensorial otorgada por el medio y los recuerdos almacenados en la memoria, para generar representaciones mentales de una serie de conductas futuras (plan de acción)

que se llevarán a cabo para alcanzar una meta previamente establecida (Jódar, 2004; Wilson y Keil, 1999). Para llevar a cabo la planeación el sujeto debe ser capaz de evaluar las alternativas presentadas, tomar decisiones, desarrollar estrategias para establecer prioridades y organizar las ideas necesarias para desarrollar un marco conceptual que guíe el plan de acción (Lezak et al., 2004). De lo anterior se deduce una relación evidente entre TD y planeación, que ha sido confirmada por varios estudios. Se ha observado en sujetos con lesión prefrontal dorsolateral o prefrontal ventromedial la presencia de deficiencias en la TD y en tareas de planeación (Manes et al., 2002); y en sujetos drogodependientes (policonsumidores) se ha encontrado que aquellos con mejores habilidades para planear y resolver problemas presentan un mejor desempeño en pruebas de TD (Verdejo, 2006).

La *flexibilidad cognitiva* (nivel de perseveración) es la capacidad para utilizar la retroalimentación brindada por el medio para cambiar el criterio de seriación o clasificación, una vez concluida una tarea (Etchepareborda, 1997). Bechara (2004) indica que la flexibilidad cognitiva y la TD son procesos asimétricamente dependientes: Mientras que las deficiencias en la flexibilidad cognitiva afectan negativamente la TD, el déficit en TD no compromete a la flexibilidad cognitiva. Sin embargo, Toplak, Sorge, Benoit, West y Stanovich (2009), basados en un metaanálisis de 46 estudios de TD, sugieren una total independencia entre la flexibilidad cognitiva y el desempeño de tareas de TD.

Papel de las Emociones en la Toma de Decisiones: "El marcador somático"

Las emociones juegan un rol muy importante en la TD, pues guían las decisiones del sujeto a través de la simplificación y aceleración del proceso de elección, reducen la complejidad de la decisión y disminuyen el conflicto entre opciones similares (Bechara, 2004; Martínez et al., 2006; Paulus, 2005). Las características emocionales de las opciones determinan si la información de la probabilidad de que suceda un resultado específico influya o no en la elección. Aquellas alternativas cargadas de emoción reducen el impacto de la información de la probabilidad, dirigiendo la atención del sujeto a las posibles consecuencias (Smith y Kosslyn, 2008).

Dentro del estudio del papel de las emociones en la TD destaca la hipótesis del “marcador somático” de Damasio (1994). Esta hipótesis otorga un marco conceptual en el que se integran sistemas neuroanatómicos y procesos cognitivos y emocionales; y propone que la TD es un proceso guiado por señales fisiológicas (marcador somático) relacionadas con la homeostasis, las emociones y los sentimientos (Bechara, Damasio y Damasio, 2000).

Un marcador somático es una respuesta fisiológica (cambios autonómicos como conductancia de la piel, presión sanguínea, ritmo cardiaco, etc.) que refleja un estado emocional (positivo o negativo) y que surge de la anticipación de las posibles consecuencias de una elección. Estos cambios fisiológicos guían nuestras elecciones en un momento determinado, contribuyen en la elección de opciones ventajosas, facilitan la estimación de resultados futuros y permiten una conducta social apropiada (Bechara, 2004; Bechara y Damasio, 2005; García, Rodríguez, Vendrell, Junqué y Roig, 2008; Martínez et al., 2006). De acuerdo con el modelo, los marcadores somáticos pueden generarse a partir de dos tipos de eventos: 1) Los inductores primarios: estímulos que de modo innato o por medio del aprendizaje han sido asociados con estados placenteros o aversivos; y 2) Los inductores secundarios: entidades generadas después del recuerdo personal o hipotético de un evento emocional (Bechara, Damasio et al., 2000).

El planteamiento del marcador somático parte de algunas asunciones básicas: 1) El razonamiento y la TD dependen en muchos niveles de operaciones neurales, algunas de las cuales ocurren conscientemente y se basan en procesos cognitivos. Los procesos que se llevan a cabo cognitivamente surgen de representaciones sensoriales que se sustentan en la actividad coordinada de áreas corticales primarias; 2) Todos los procesos cognitivos dependen de algunos procesos básicos como la percepción, la atención, la MT y las emociones; 3) El razonamiento y la TD necesitan de la disponibilidad de conocimiento acerca de las situaciones (p.ej. información sobre las probabilidades de las consecuencias) y de las opciones para la acción, este conocimiento es almacenado en la corteza cerebral y en algunas estructuras subcorticales (p.ej. amígdala y estriado); y 4) El conocimiento puede ser clasificado en: innato (estados corporales, incluidos estados emocionales y procesos biorreguladores) y adquirido (conocimiento acerca de hechos,

sucesos y acciones (imágenes mentales)). La unión de estos dos tipos de conocimientos refleja la experiencia individual; la categorización de este conocimiento otorga la capacidad de razonamiento (Bechara et al., 2000).

Mecanismos Cerebrales de la Toma de Decisiones

Los procesos cognitivos y afectivos que intervienen en las etapas que conforman la TD involucran diferentes áreas cerebrales (ver Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Áreas cerebrales que participan en la TD

Procesos	Áreas cerebrales	Etapas de la TD		
		Evaluación	Ejecución	Procesamiento de resultados
<i>Cognitivos</i>	Corteza prefrontal dorsolateral	+++	++	+++
	Corteza cingulada anterior	+++	++	+
	Corteza parietal	+++	+	+++
<i>Afectivos</i>	Corteza prefrontal ventromedial/orbitofrontal	++	+	+++
	Corteza cingulada anterior	++	+	+++
	Ínsula	+++	++	+
	Amígdala	++	+	+++
	Estriado ventral	+	+++	+
<i>Otros</i>	Estriado dorsal	+	+++	+

Nota: El grado de participación de las áreas cerebrales es representado por el número de signos + (+ poca participación; ++ participación media; +++ mucha participación). Fuente: Metaanálisis realizado por Ernst y Paulus, (2005).

Etapa 1: Evaluación y valoración de las alternativas

Una serie de factores intervienen para que el sujeto determine sus preferencias entre distintas opciones: a) las características de los posibles resultados: valencia (positiva o negativa), saliencia (intensidad o magnitud), probabilidad (grado de certeza) y tiempo de obtención; b) los resultados obtenidos en experiencias similares previas; y c) el contexto interno y externo en donde se realiza la elección (p.ej. contexto social y afectivo). Cada uno de estos factores son modulados por circuitos neuronales específicos (Ernst y Paulus, 2005).

Para determinar las preferencias y simplificar la elección, el sujeto "edita" las diversas opciones (p.ej. ignorar las alternativas menos atractivas). La corteza prefrontal dorsolateral y la orbitofrontal intervienen en este proceso (Ernst y Paulus, 2005). La corteza prefrontal dorsolateral facilita la elección de recompensas a largo plazo (Doya, 2008) y participa en algunos procesos cognitivos esenciales en la TD y la MT (Manes, 2002; Martínez et al., 2006).

La corteza parietal participa en la formación de preferencias, pues interviene cuando el sujeto estima la probabilidad de que ocurra un resultado preciso, si se elige una alternativa en particular (Ernst y Paulus, 2005). Mediante el uso de resonancia magnética funcional (RMF) se ha observado en tareas de TD actividad neuronal en la corteza parietal cuando los participantes (adultos sanos) llevan a cabo los cálculos necesarios para estimar la probabilidad de que ocurran los resultados deseados (Ernst et al., 2004).

La corteza cingulada anterior se encuentra involucrada en la anticipación de las consecuencias de la elección (expectativa) (Doya, 2008; Martínez et al. 2006), en el procesamiento de incertidumbre (Ernst y Paulus, 2005; Martínez et al. 2006) y en la detección del conflicto (Martínez et al., 2005).

La corteza prefrontal ventromedial interviene en la estimación de las consecuencias a largo plazo, participa en la adquisición de la información necesaria para establecer estrategias de acción (Fellows, 2006) e integra los diversos factores implicados en la TD

(información sensorial, mnemónica y emocional) (Bechara, Tranel y Damasio, 2000; Martínez et al., 2006). Esta región integra las experiencias anteriores (información mnemónica) con la información actual (sensorial), proporcionando la integración de las relaciones aprendidas entre situaciones complejas y estados internos (emociones). La información sensorial, los estados emocionales y la información mnemónica son integrados gracias a la información procedente de la amígdala, el hipotálamo y el tallo cerebral (Martínez et al., 2006).

Las emociones juegan un papel importante en la valoración de las alternativas, pues a cada opción se le atribuye un valor afectivo que puede determinar la elección del sujeto. Algunas estructuras del sistema límbico como la amígdala, la ínsula, la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior, se encargan de asignar un significado emocional a los estímulos ambientales (Ernst y Paulus, 2005; Simón, 1997). Por otro lado, los mecanismos límbicos emocionales colaboran con las funciones anticipatorias y planificadoras de la corteza prefrontal (Simón, 1997).

La corteza orbitofrontal, la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial participan en la formación e integración de los marcadores somáticos (Bechara, A. Damasio et al., 2000; Bechara, 2004; Ernst y Paulus, 2005; Martínez et al., 2006). La amígdala, encargada de procesar y codificar las señales emocionales, junto con la ínsula y el estriado ventral, contribuyen en la generación de respuestas vegetativas (marcadores somáticos) (Bechara, 2004; Ernst y Paulus, 2005; Martínez et al., 2006). Los marcadores somáticos envían señales que retroalimentan estructuras corticales (corteza orbitofrontal, corteza somatosensorial y corteza cingulada anterior). Por último, la saliencia emocional del estímulo es procesada por la amígdala, la corteza orbitofrontal (Smith y Kosslyn, 2008) y el estriado ventral, particularmente el núcleo *accumbens* (Ernst y Paulus, 2005).

Etapa 2: Elección y ejecución de la acción

El objetivo en esta etapa es ejecutar una serie de acciones para obtener la alternativa preferida. La planeación juega un papel importante durante esta etapa, pues el sujeto requiere inhibir ciertas conductas, determinar una secuencia de acciones, establecer submetas, monitorear errores y calcular el tiempo de sus actos (Ernst y Paulus, 2005).

En dicha fase participan mecanismos cerebrales que se encargan de iniciar, monitorear y completar las acciones. La corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal intervienen en el control y selección de conductas adecuadas, y monitorean y controlan los procesos de evaluación e inhibición de respuestas (Martínez et al, 2006). Ante la presencia de incertidumbre, la corteza orbitofrontal promueve conductas exploratorias y de riesgo (Doya, 2008). Estudios en roedores sugieren una conexión entre amígdala y corteza cingulada anterior que guía la respuesta de elección con base en el valor de los resultados esperados y en el costo de ejecutar una acción en particular (Floresco y Ghods-Sharifi, 2007). También, se ha observado que la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal lateral participan en la detección del error pues guían las acciones compensatorias cuando éste se comete (Ernst y Paulus, 2005; Martínez et al., 2006).

La motivación es un factor importante para la ejecución de la acción, pues determina la dirección y la energía de la acción. El núcleo accumbens (componente del estriado ventral), la corteza prefrontal ventrolateral y la amígdala intervienen en la modulación de los aspectos motivacionales (Ernst y Paulus, 2005).

Etapa 3: Experimentación y valoración de los resultados obtenidos

Durante la última etapa el sujeto experimenta y evalúa los resultados obtenidos de su elección. Al igual que en la fase 1 (evaluación de las opciones), en esta última etapa se procesan las características físicas y emocionales del estímulo (participación de los marcadores somáticos) y se atribuyen valores a los resultados experimentados. La corteza prefrontal medial participa en la evaluación placentera de los resultados y en el rastreo de los resultados que representen una recompensa (Ernst y Paulus, 2005; Knutson, Fong, Bennett, Adams y Hommer, 2003). En cambio, la corteza cingulada

anterior interviene en el procesamiento de consecuencias negativas (Martínez et al., 2006; Knutson et al., 2003). Estudios con RMF en el que adultos sanos realizan una tarea de TD, se ha observado la activación de la corteza prefrontal medial cuando el sujeto anticipa una recompensa y actividad en la corteza cingulada anterior cuando se esperan consecuencias negativas (Knutson et al., 2003).

Durante la valoración el sujeto aprende de sus experiencias para formar una conducta adaptativa. Para ello, el individuo debe generar y procesar una serie de señales fisiológicas relacionadas a las diferencias encontradas entre los resultados estimados y los experimentados. Estas señales permiten al individuo vincular sus elecciones con los resultados obtenidos, dicha relación es básica para la siguiente TD pues permitirá modificar los valores que se establecen durante la primera fase (Paulus, 2005). El estriado ventral y la corteza orbitofrontal participan en el procesamiento de las diferencias encontradas (Ernst y Paulus, 2005). La corteza orbitofrontal mantiene en línea las recompensas y castigos experimentados para poderlos comparar con los resultados esperados (Frank, Scheres y Sherman, 2007).

La corteza prefrontal ventromedial interviene en el aprendizaje obtenido de la retroalimentación posterior a la elección (Wheeler y Fellows, 2008). Cuando una serie de eventos ocurren repetidamente en un periodo corto de tiempo y la retroalimentación sucede poco después de la respuesta del sujeto, se tiene como resultado un "aprendizaje asociativo". Las estructuras cerebrales que participan en dicho aprendizaje son la amígdala y el núcleo accumbens (Ernst y Paulus, 2005).

Bechara y Reimann (2010) proponen dos sistemas neuroanatómicos (ver Figura 1.2) que resumen los mecanismos cerebrales que participan en la TD: 1) Un sistema impulsivo o de la amígdala que otorga una respuesta motora o visceral rápida que indica placer o dolor como resultado inmediato de las posibles opciones; 2) Un sistema reflexivo o de la corteza prefrontal ventromedial que estima y anticipa las consecuencias futuras de nuestras elecciones; y genera respuestas emocionales que guían nuestras decisiones futuras. A su vez, este sistema requiere de tres subsistemas: el primero, integrado por la ínsula y la corteza somatosensorial, contribuye a la representación de patrones

somáticos de estados emocionales; el segundo, compuesto por la corteza prefrontal dorsolateral y el hipocampo, interviene en las FE necesarias para la TD; y un tercer sistema, en el que la corteza cingulada anterior y el cerebro basal anterior se encargan de la inhibición de conductas.

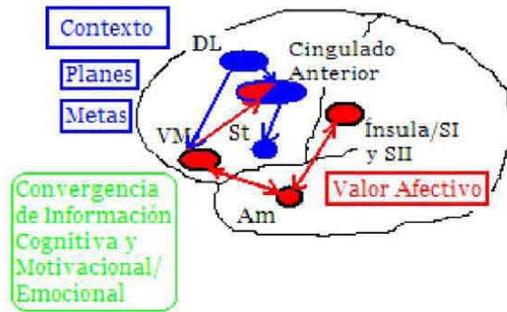


Figura 1.2 Modelo esquemático de los sistemas cerebrales implicados en la TD

Nota: Am, amígdala; DL, corteza prefrontal dorsolateral; St, estriado ventral; SI/II, cortezas somatosensoriales primaria y secundaria; VM, corteza prefrontal ventromedial/orbitofrontal. Fuente: Verdejo (2006).

La mayoría de las investigaciones acerca de los mecanismos cerebrales involucrados en la TD se basan en una perspectiva neuroanatómica. Sin embargo, cabe destacar la posible participación de algunos neurotransmisores. Se ha observado que la dopamina interviene en el aprendizaje asociativo (Ernst y Paulus, 2005; Rangel, Camerer y Montague, 2008; Wheeler y Fellows, 2008) y en el sistema de recompensa (corteza cingulada anterior) (Doya, 2008; Paulus, 2005). La serotonina influye en mecanismos emocionales e inhibitorios (Ernst y Paulus, 2005) y participa en el estriado dorsal y en la corteza prefrontal dorsolateral para facilitar la elección de recompensas a largo plazo (Doya, 2008). La acetilcolina se ha visto involucrada en tareas en las que interviene la memoria (Ernst y Paulus, 2005). La noradrenalina y la dopamina participan en procesos atencionales (Ernst y Paulus, 2005) y cuando existe incertidumbre en los resultados promueve conductas exploradoras y de riesgo (corteza orbitofrontal) (Doya, 2008).

El Estudio Experimental de la Toma de Decisiones: Tarea de Apuestas de Iowa

El estudio experimental de la TD se basa en tareas en las que el sujeto elige opciones a lo largo de varios ensayos. La prueba más utilizada es la Tarea de Apuestas de Iowa (IGT, por sus siglas en inglés *Iowa Gambling Task*) (Bechara et al., 1994) pues genera condiciones de incertidumbre, recompensa y castigo que se presentan durante cada elección. La IGT fue diseñada por Bechara et al. (1994) para demostrar la hipótesis del marcador somático en sujetos con lesión en la corteza prefrontal ventromedial, ya que dichos pacientes presentan déficit severo en la TD en contextos personales y sociales (Bechara, 2004).

La IGT consta de 100 ensayos divididos en 5 bloques. En cada ensayo se le presenta al sujeto cuatro cartas (A, B, C y D) y debe elegir una. Dependiendo de la carta seleccionada en cada ensayo puede recibir una ganancia (reforzador) o una pérdida (castigo). De las cuatro cartas mostradas, dos otorgan el mayor número de reforzadores (cartas favorables: C y D), mientras que las otras representan un mayor número de castigos (cartas desfavorables: A y B) (ver Figura 1.3). La constante elección de las cartas desfavorables lleva al sujeto a perder pues conceden altas ganancias inmediatas, pero un gran número de castigos. En cambio, las cartas favorables representan una mayor ganancia a largo plazo, ya que otorgan recompensas pequeñas pero constantes y un mínimo de castigos. La diferencia del número total de cartas favorables y desfavorables seleccionadas en cada bloque se toma como medida de la prueba: $[(C+D) - (A+B)]$.

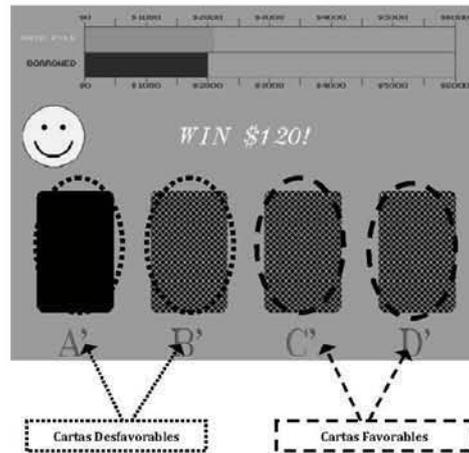


Figura 1.3 Representación gráfica de la IGT

Las dos barras que se encuentran en la parte superior de la pantalla representan la cantidad de dinero que ha ganado y debe el sujeto: *cash pile* (dinero acumulado o ganado) y *borrowed* (dinero prestado o en deuda). La "carita feliz" indica que el sujeto ha obtenido una ganancia, en este caso \$120 (*win \$120*). Las letras A y B (línea punteada) representan las cartas desfavorables, mientras que C y D las cartas favorables (línea con guiones). La carta A se encuentra coloreada de negro pues indica la elección que ha realizado el sujeto.

Fuente: Bechara, Damasio, Damasio y Anderson (1994).

La mayoría de los sujetos sanos, aproximadamente dos tercios, realizan sin dificultad la IGT y comienzan eligiendo las cartas desfavorables y alrededor del ensayo 40 eligen las cartas favorables (C y D) (Martínez et al., 2006). Se cree que una pobre ejecución en la IGT se debe a: a) Incapacidad o dificultad para generar marcadores somáticos (p.ej. respuestas de conductancia cutánea) (Damasio, 1994); b) Preferencia por opciones de alto riesgo; c) Incapacidad de estimar posibilidades de recompensa o castigo, o de aprender las relaciones entre estímulos y resultados; d) Hipersensibilidad a la recompensa; e) Insensibilidad al castigo; f) Problemas en las FE; y/o g) Desinhibición o problemas en el control de impulsos (Clark, Manes, Antoun, Sahakian y Robbins, 2003).

Dada la complejidad de la IGT, se han desarrollado otras tareas para aislar sus componentes, de forma que puedan analizarse por separado algunos aspectos cognitivos involucrados como la MT, la flexibilidad cognitiva, la impulsividad y/o el efecto o la preferencia del sujeto por alternativas que representen riesgo. Por ejemplo, la *Cambridge Gamble Task* (Rogers al. 1999) busca determinar el efecto de la elección de opciones riesgosas sobre la TD. En esta prueba los sujetos deben realizar un juicio probabilístico entre dos resultados mutuamente excluyentes y después realizar una apuesta basándose en dicho juicio. Una fortaleza de esta prueba es que los procesos de MT y aprendizaje son minimizados, pues toda la información necesaria para la TD y para determinar la apuesta es presentada visualmente, y cada uno de los ensayos son relativamente independientes al último (Manes et al., 2002). Se ha observado, una asociación significativa entre la ejecución de la IGT y el desempeño en la *Cambridge Gamble Task* (Monterosso, Ehrman, Napier, O'Brien y Childress, 2001 en Bechara, 2004).

Potenciales Relacionados a Eventos en la Toma de Decisiones: P3b y FRN

Las técnicas electrofisiológicas como los Potenciales relacionados a eventos (PREs) han sido herramientas valiosas en el estudio de la TD. Dichas técnicas registran de forma superficial y no invasiva la actividad eléctrica generada en el cerebro. Los PREs parten del electroencefalograma (EEG), que representa la suma de los eventos eléctricos generados por la actividad de las neuronas (potenciales de acción y potenciales postsinápticos), principalmente de la corteza cerebral (Pinel, 2001). Los PREs registran cambios de voltaje (μV) en la señal del EEG que están específicamente asociados a la respuesta cerebral (actividad postsináptica) correspondiente a un proceso sensorial, motor o cognitivo (Fabiani, Gratton y Coles, 2000; Luck, 2005).

Sus principales ventajas son: no invasiva, alta resolución temporal y bajo costo, permiten el estudio confiable y accesible de la dinámica de los procesos cerebrales (Fabiani et al., 2000; Luck, 2005). Por ejemplo, los PREs ofrecen una medida constante del procesamiento de un estímulo, incluso cuando no existe una respuesta conductual (Luck, 2005). Sin embargo, una de sus principales desventajas es la poca resolución espacial. En los PREs no se puede determinar una localización cerebral específica pues existen

muchos generadores internos que pueden explicar un patrón específico de PREs (Luck, 2005).

Los PREs han sido clasificados en exógenos y endógenos: a) Los PREs exógenos son determinados por las propiedades físicas del estímulo, son evocados por estímulos sensoriales (auditivos, visuales y somatosensoriales), se obtienen en zonas muy localizadas de la corteza cerebral y muestran latencias menores a 100 milisegundos (ms) y amplitudes constantes; b) Los PREs endógenos dependen de la interacción entre el sujeto y el evento, tienen latencias mayores que los exógenos, no se relacionan con las características físicas del estímulo y se asocian con factores como la atención, relevancia de la tarea o el estado del sujeto durante el procesamiento del estímulo (Fabiani et al., 2000).

Los PREs también se pueden agrupar con base en su latencia en ms, es decir, el tiempo de presentación después del estímulo (ver Figura 1.4): a) Potenciales evocados del tronco cerebral o tempranos, se presentan durante los 10 primeros ms y reflejan la transmisión de la información aferente a través de varios niveles en la trayectoria sensorial; b) Potenciales de latencia media, aparecen entre los 10 y los 100 ms posteriores al estímulo; c) Potenciales de latencia tardía o de la corteza, ocurren entre los 250 a 750 ms después de un evento. Cada potencial es denominado con base en su polaridad (P, positiva; N, negativa), su latencia (ms) (p.ej. P300) y/o su significancia funcional (p.ej. Negatividad de reorientación, RON) (Andreassi, 2007).

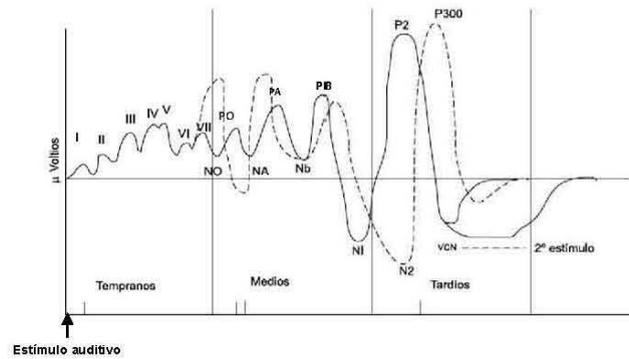


Figura 1.4 Ejemplo de potenciales evocados auditivos en humanos

Los PREs se observan como ondas (positivas o negativas) con una determinada amplitud (μV) y latencia (ms). Con base en sus latencias se pueden observar PREs tempranos (ondas I a VI), medios (No, Po, Na, Pa, Nb y Pb) y tardíos (N2, P300, VCN, etc.). Fuente Martínez (2002).

Uno de los PREs más investigados es la P300, potencial tardío de polaridad positiva y de distribución centro-parietal, que representa la respuesta eléctrica cerebral generada cuando un estímulo nuevo es detectado y/o los procesos atencionales que actualizan la representación mental de los estímulos ambientales (Polich, 2007). Puede subdividirse en dos subcomponentes: a) La P3a, que representa actividad frontal relacionada a procesos de control atencional; y b) La P3b, que indica actividad temporal-parietal asociada con procesos atencionales y de memoria (almacenamiento), encargados de actualizar la representación mental de los estímulos (Polich, 2007; Polich y Criado, 2006).

En paradigmas experimentales de TD, en adultos jóvenes sanos, se ha observado la presencia de los componentes P3b y FRN (por sus siglas en inglés *feedback related-negativity*, negatividad relacionada a la retroalimentación), los cuales se pueden observar en la Figura 1.5 (Cutmore y Muckert, 1998; Hewiget al., 2006; Kamarajan et al., 2009; Martin y Potts, 2009; Masaki, Takeuchi, Ghering, Takasawa y Yamasaki, 2006; Mennes, Wouters, Bergh, Lagae y Stiers, 2008; Nieuwenhuis, Cohen y Aston-Jones, 2005). Ambos componentes se han relacionado con el procesamiento de evaluación de pérdida y ganancia (Kamarajan et al., 2009).

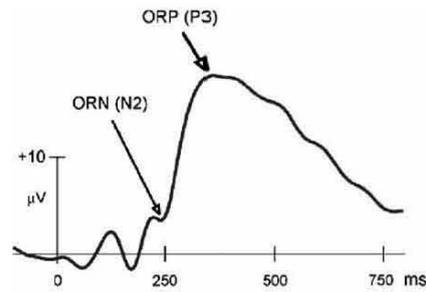


Figura 1.5 FRN (ORN o N2) y P3b (ORP) en el electrodo Cz en una tarea de TD

Fuente: Kamarajan, Porjesz, Rangaswamy, Tang, Chorlian, Padmanabhapillai et al. (2009).

La P3b es un componente centro-parietal positivo que, en paradigmas de TD, aparece entre los 300-400 ms después de la presentación de las opciones de elección (estímulos visuales) y/o de la retroalimentación (ganancia, pérdida o nada) del resultado obtenido. Se ha sugerido que el sistema noradrenérgico modula la aparición de la P3b durante el procesamiento de la información y del resultado obtenido de la TD (Nieuwenhuis et al., 2005). Cuando la aparición de la P3b se asocia al resultado es nombrada como ORP (por sus siglas en inglés *outcome-related positivity*, positividad relacionada al resultado) (Kamarajan et al., 2009). La P3b es considerada, respectivamente, como un indicador del procesamiento de evaluación de las opciones de elección (Martin y Potts, 2009; Nieuwenhuis et al., 2005) y como un índice del procesamiento de evaluación profunda de la valencia (pérdida/ganancia) y de la magnitud (chica/grande) del resultado (Kamarajan et al. 2009). Su amplitud aumenta ante la presencia de estímulos con relevancia motivacional y ante aquellos que representan recompensa, como se muestra en la Figura 1.6 (Cohen y Aston-Jones, 2005; Cutmore y Muckert, 1998; Kamarajan et al., 2009; Martin y Potts, 2009; Mennes et al., 2008; Nieuwenhuis et al., 2005).

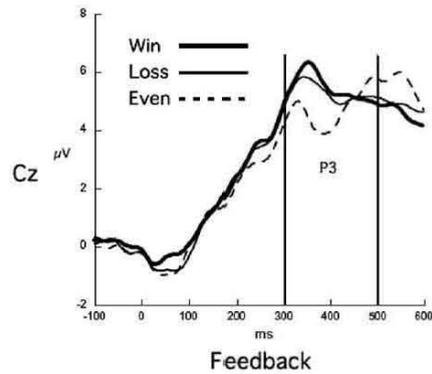


Figura 1.6 Componente P3b

Presencia de P3b en el electrodo Cz después de la retroalimentación (*feedback*) (ganancia, *win*; pérdida, *loss*; o nada, *even*) que se otorga después de una elección en una tarea de TD. Fuente: Martin y Potts (2009).

El potencial FRN es un componente negativo con distribución fronto-central que se genera en la corteza medial-frontal (Gehring, Willoughby, 2002 en Kamarajan et al., 2009) y probablemente en la corteza cingulada anterior (procesamiento de la recompensa) (Luu, Tucker, Derryberry, Reed y Poulsen, 2003 en Yeung, Holroyd y Cohen, 2005). En tareas de TD ocurre aproximadamente 250 ms después de la retroalimentación de la respuesta del sujeto (Hajcak, Moser, Holroyd y Simons, 2006; Kamarajan et al., 2009). La FRN es conocida como N2 (Mennes et al., 2008), MFN (por sus siglas en inglés *medial-frontal negativity*, negatividad medial-frontal) (Masaki et al., 2006), fERN (por sus siglas en inglés *feedback error related negativity*, retroalimentación de la negatividad relacionada al error) y ORN (por sus siglas en inglés *outcome-related negativity*, negatividad relacionada al resultado) (Kamarajan et al., 2009). Este componente refleja un proceso de evaluación temprana del factor motivacional (pérdida/ ganancia) del resultado obtenido después de una elección (ver Figura 1.7) (Kamarajan et al., 2009; Martin y Potts, 2009; Masaki et al., 2006; Yeung et al., 2005). Su amplitud aumenta y su latencia disminuyen cuando el resultado de la elección representa una ganancia monetaria grande (Kamarajan et al., 2009; Masaki et al., 2006).

Sin embargo, en algunos estudios presenta mayor amplitud cuando la retroalimentación de la respuesta es negativa (Pallares et al., 2008; Yeung et al., 2005).

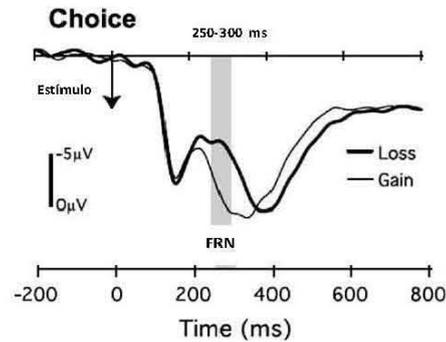


Figura 1.7 Componente FRN

Presencia de FRN en el electrodo Cz después de la retroalimentación (ganancia, *win* o pérdida, *loss*) que se otorga después de una elección (*choice*) en una tarea de TD. Fuente: Yeung, Holroyd, y Cohen (2005).

Implicaciones Clínicas de la Toma de Decisiones

A continuación, se mencionan algunas alteraciones psiquiátricas y/o neurológicas donde se muestran deficiencias en el proceso de TD.

Abuso de sustancias

Sujetos dependientes a sustancias (p.ej. alcohol, cocaína, opiáceos, etc.) presentan alteraciones en la TD pues no evalúan adecuadamente la magnitud de los resultados y tienden a realizar elecciones riesgosas donde la ganancia es rápida (Ernst y Paulus, 2005). Por ejemplo, adictos a opiáceos tienden a escoger las alternativas que representan un mayor riesgo en tareas de TD (Brand et al., 2008) y sujetos policonsumidores, incluso en situación de abstinencia, presentan una pobre ejecución en la IGT, ya que eligen constantemente las cartas desfavorables (ver Figura 1.8) (Verdejo, 2006; Verdejo, Aguilar de Arcos, Pérez-García, 2004).

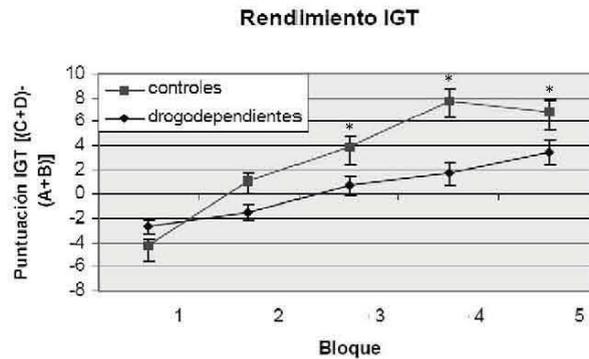


Figura 1.8 Ejecución de individuos policonsumidores y controles en la IGT

Los individuos drogodependientes rindieron por debajo de los controles en los bloques 2 al 5 de la IGT.

Nota: * $p \leq 0.05$ entre grupos. Fuente: Verdejo (2006).

Bechara et al., (2001) proponen que los sujetos drogodependientes son similares a los pacientes con daño prefrontal ventromedial: cuando se enfrentan a situaciones de decisión que implican la posible obtención de recompensas inmediatas, aun a riesgo de provocar consecuencias negativas en el futuro, tienden a elegir la recompensa inmediata y a ignorar las consecuencias futuras. Algunos estudios sugieren que las alteraciones en la TD en sujetos dependientes a sustancias pueden relacionarse con alteraciones premórbidas o al efecto neurotóxico de las drogas en el funcionamiento de la corteza prefrontal ventromedial (Verdejo et al., 2004)

Esquizofrenia

Pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones en todas las fases involucradas en la TD (Ernst y Paulus, 2005). Se considera que dichas deficiencias pueden deberse a dos factores: 1) Capacidad deficiente de detectar reforzadores; o 2) Déficit en el proceso de integración de la información afectiva y cognitiva, lo que impide al sujeto utilizar dicha información para guiar adecuadamente sus decisiones. Heerey, Bell-Warren y Gold (2008) apoyan la hipótesis de que las personas con esquizofrenia presentan alteraciones

en las habilidades de integración, lo que les impide asignar valores adecuados a las distintas opciones de elección.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) presentan alteraciones en la TD similares a la de sujetos con lesiones en la corteza prefrontal ventromedial: en tareas de TD tienden a realizar elecciones desventajosas, a pesar de que sus funciones intelectuales son normales (Cavedini, 2009; Cavedini, Riboldi, D'Annunciet al., 2002).

La ejecución de pacientes con TOC en pruebas de TD (p.ej. IGT) se caracteriza por la elección continua de alternativas desventajosas que representan una recompensa inmediata, sin tomaren cuenta las consecuencias negativas futuras. Las características del patrón de ejecución en la IGT sugieren una disfunción específica en la TD que no se asocia con la condición de ansiedad que caracteriza a este trastorno (Cavedini, Riboldi, D'Annunciet al., 2002). Se supone que el desempeño de estos pacientes en la IGT es similar a sus acciones en la vida diaria: la presencia continua de un pensamiento obsesivo que debe ser neutralizado por medio de una conducta compulsiva. En el caso de la IGT, la compulsión representa la elección de la recompensa inmediata (Cavedini, Riboldi, D'Annunciet al., 2002).

Algunos autores consideran que el pobre desempeño de los pacientes en las tareas de TD se relaciona con las alteraciones en el sistema serotoninérgico, que caracterizan a este trastorno (Da Rocha et al., 2008; Cavedini, Riboldi, D'Annunciet al., 2002).

Ludopatía

La ludopatía o juego patológico es un trastorno en el cual el sujeto experimenta un impulso persistente y recurrente de apostar, a pesar de ser consciente de sus consecuencias y del deseo de detenerse (Bahamón, 2006). Estos pacientes tienden a elegir alternativas que representan riesgo sin importar las consecuencias futuras (Brand et al., 2005; Cavedini, Riboldi, Keller, D'Annunciet y Bellodi, 2002). Se atribuyen a deficiencias en algunas FE (p.ej. flexibilidad cognitiva) y en el proceso de

retroalimentación (aprendizaje), asociados a un funcionamiento alterado de la corteza orbitofrontal y dorsolateral (Brand et al., 2005; Cavedini, Riboldi, Keller et al., 2002).

Lesiones cerebrales

Las lesiones en la corteza prefrontal, principalmente la región ventromedial y dorsolateral, pueden provocar trastornos en la TD. Por ejemplo, sujetos con lesión ventromedial tienden a realizar elecciones desventajosas pues no toman en cuenta la experiencia anterior de sus decisiones y no muestran reacciones somáticas anticipadoras cuando la nueva situación de elección se presenta (Martínez et al., 2006). En cambio, pacientes con lesiones dorsolaterales presentan deficiencias en la TD secundarias a alteraciones en las FE. Por ejemplo, se ha observado que las alteraciones en MT y planeación que presentan estos pacientes afectan su rendimiento en tareas de TD (Martínez et al., 2006).

Las lesiones en el sistema límbico también ocasionan déficits en el proceso de TD. Las lesiones en amígdala provocan alteraciones en la capacidad del sujeto para relacionar los aspectos afectivos con los estímulos a elegir (Martínez et al., 2006). Por otro lado, lesiones en la corteza cingulada anterior (región paralímbica) producen trastornos en el control conductual y en la capacidad de evaluar riesgos (Martínez et al., 2006).

Otras condiciones neurológicas

Se han observado alteraciones en la TD en algunas enfermedades neurológicas como epilepsia, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. Sujetos con epilepsia temporal presentan un bajo rendimiento en la IGT, que puede deberse a daño en el hipocampo (Labudda et al., 2009). Pacientes con Parkinson presentan un pobre desempeño en la IGT, el cual no se relaciona con alteraciones en las FE o a la presencia de síntomas depresivos (Mimura, Oeda y Kawamura, 2005). Sujetos con Huntington eligen pocas cartas favorables en la IGT pues presentan dificultades en aprender las contingencias de ganancia/pérdida de las cartas (Stout, Rodawalt y Siemers, 2001).

Las enfermedades que se han mencionado nos muestran que el déficit en la TD es un síntoma común en las alteraciones neurológicas y psiquiátricas. La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica que también cursa con dicho déficit. En las siguientes secciones se describirán las características de dicho padecimiento y sus deficiencias en el proceso de TD.

II. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Definición

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante de probable etiología autoinmune que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca, provocando déficits sensitivos, motores, cognitivos y emocionales (ver Figura 2.1) (Carretero, Bowakim y Acebes, 2001; Micheli, Nogués, Asconapé, Fernández y Biller, 2002).



Figura 2.1 Resonancia magnética cerebral-secuencia FLAIR de paciente con EM

Las áreas hipercintensas (flechas) muestran la presencia de placas desmielinizantes en la sustancia blanca del cuerpo calloso. Fuente: Haberland (2007).

Epidemiología

La tasa de prevalencia (número de casos vivos por cada 100,000 habitantes) de la EM varía geográficamente. Se cree que esta distribución geográfica se debe a factores genéticos, pues aquellos países con antecedentes escandinavos son los más afectados (Carretero et al., 2001). En los años 70 y 80, Kurtzke definió zonas de riesgo alto (prevalencia >30), medio (5-25) y bajo (<5). Posteriormente, al repetirse los estudios, se

ha observado aumentos muy llamativos, redefiniéndose las prevalencias en estas zonas de riesgo: >100, 50-100 y <50, respectivamente (ver Figura 2.2) (Fernández, 2010). A pesar de estas variaciones, se mantienen las diferencias en la distribución geográfica. Por ejemplo, se presentan frecuencias altas en países en latitudes norte y sur del Ecuador, con prevalencias que van desde 80 a 300 (Flores, 2007). En cambio, en África, Asia y América del Sur se estima una prevalencia de 5 (Poser, 1998 en Flores, 2007). En México, la EM es considerada como una enfermedad de baja prevalencia: 12-15 (Corona y Flores, 2009). En el mundo existen, aproximadamente, un millón de personas entre 17 y 65 años de edad con esta enfermedad (Cuevas, 2007).

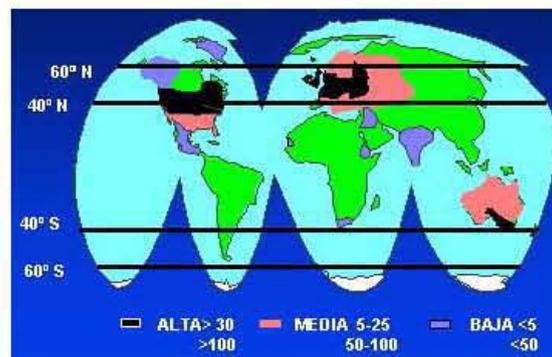


Figura 3.2 Distribución geográfica de la EM con base en los estudios de prevalencia
Fuente: Fernández (2010).

La edad de comienzo es entre los 20 y 40 años de edad (Fernández, 2010). Sin embargo, puede iniciar desde la infancia hasta la sexta década de vida (Cuevas, 2007). La susceptibilidad para contraer EM se ha asociado a factores ligados al sexo: se presenta 2 a 3 veces con más frecuencia en mujeres que en hombres (Fernández, 2009) y, durante la pubertad, entre los 13 y 15 años de edad esta diferencia aumenta al doble (Ghezzi, 2004, en Cuevas, 2007).

Los estudios epidemiológicos muestran que existe un factor genético de predisposición a la enfermedad compatible con una herencia poligénica. Mientras el riesgo de EM para la

población general es de 0.1 a 0.2%, familiares en primer grado poseen un riesgo de 3 a 5%. Hijos de madre y padre con EM presentan un riesgo de 30%, entre gemelos monocigotos existe una concordancia de 40% y entre gemelos dicigotos de 3 a 5% (Dyment, Ebers y Sadovnick 1999 en Fernández, 2010).

No se conoce con exactitud la tasa de mortalidad (número de fallecimientos al año por cada 100,000 habitantes) pero se calcula que en los Estados Unidos de América es de 1.3 y en algunos países, como España, es de 0.35 (Fernández, 2010). Los pacientes con EM con discapacidad severa presentan un riesgo de muerte 4.4 veces mayor que la población general (Cuevas, 2007).

Etiopatogenia

Los estudios epidemiológicos respaldan que la EM es el resultado de la interacción de una predisposición genética y de un factor ambiental, que originan una reacción autoinmune que provoca inflamación en el sistema nervioso central y desmielinización (Carretero et al., 2001). Se han postulado tres hipótesis que buscan explicar esta reacción autoinmune: 1) Existencia de una infección viral persistente; 2) Presencia de un proceso autoinmune con pérdida de la tolerancia hacia antígenos de mielina; y 3) Presencia de un fenómeno de mimica molecular entre antígenos virales y proteínas de mielina (Micheli et al., 2002).

Manifestaciones Clínicas

No existe un cuadro clínico característico de la EM, pues la sintomatología depende de la localización de las lesiones. Los síntomas por lo general aparecen en forma simultánea y pueden ser leves, moderados o severos.

Los datos clínicos más frecuentes son: a) Alteraciones de la sensibilidad: disminución de la sensibilidad profunda y parestesia o hipoestesia táctil, térmica o dolorosa; b) Alteraciones motoras: pérdida de la fuerza, paresias, parálisis francas, hiperreflexias osteotendinosas, reflejo de Babinsky positivo, incoordinación motora y temblor intencional; c) Disfunción del tronco cerebral: disartria, disfagia, parálisis facial,

nistagmo y vértigo; d) Alteraciones cerebelosas: ataxia; e) Alteraciones visuales: diplopía o pérdida de la agudeza visual; f) Síntomas autonómicos: afectación sobre la micción y función intestinal, alteraciones cardiovasculares y sexuales y trastornos del sueño; g) Trastornos afectivos: depresión y euforia; h) Fatiga exacerbada; y i) Atrofia muscular (Carretero et al., 2001; Rodríguez, González, Corona y Flores, 2010).

Además de los datos clínicos, existen síndromes neurológicos que son más comunes en la EM: a) La neuromielitis óptica, afectación simultánea o diferida de la vía óptica y de la médula espinal; b) Mielitis transversa, presencia de alteraciones vesicales y déficits sensoriales y motores; c) Oftalmoplejía internuclear, pérdida o limitación de la aducción de un ojo y nistagmo horizontal durante la aducción del ojo contra lateral; d) Síndrome piramidal, afectación en la vía piramidal que se caracteriza por debilidad muscular y espasticidad; e) Neuralgia del trigémino; f) Espasmo hemifacial; y g) Síndromes polisintomáticos sin alteraciones de la conciencia (Rodríguez et al., 2010).

En general el patrón típico de la EM se caracteriza por periodos activos de la enfermedad (brotes) y periodos libres de síntomas (remisión). El brote se define como el empeoramiento de los déficits neurológicos o la aparición de nuevos síntomas, que persisten por lo menos 24 horas en ausencia de fiebre. Se entiende por remisión como la mejoría o desaparición de los síntomas presentes al menos durante 24 horas, permaneciendo por lo menos un mes libre de síntomas.

Se han determinado cinco formas de evolución (ver Figura 2.3):

1. Recurrentes remitente (RR) o brote remisión (BR): Es la forma más frecuente, se presenta en un 83-90% de los casos (Carretero et al., 2001). Se caracteriza por la presencia de un brote cada dos o tres años seguido por un periodo de remisión completa o parcial que dura meses o años. Los brotes y las secuelas son más o menos reversibles.
2. Progresiva primaria (PP): Desde el inicio del padecimiento se presenta una progresión continua donde los déficits incrementan en número y gravedad. Durante la enfermedad se llegan a presentar mesetas ocasionales y breves

- periodos de mejoría. El 10% de los pacientes inician con brotes invalidantes que no responden al tratamiento (Carretero et al., 2001).
3. Progresiva secundaria (PS): Se caracteriza por iniciar como RR seguida de una progresión con o sin brotes ocasionales pero severos, mínimas remisiones y mesetas. El 50% de los casos de RR tras un periodo de 10 años evolucionan a una forma PS (Carretero et al., 2010).
 4. Progresiva recurrente (PR): Progresión desde el inicio de la enfermedad con agravamientos ocasionales con o sin recuperación. Se considera la forma menos frecuente de EM (Porras, Núñez, Plascencia, Quiñones y Sauri, 2007).
 5. Forma benigna (FB): Forma que permite al paciente preservar su capacidad funcional en todo el sistema neurológico, incluso 10-15 años después de la presentación de la enfermedad (Carretero et al., 2001).

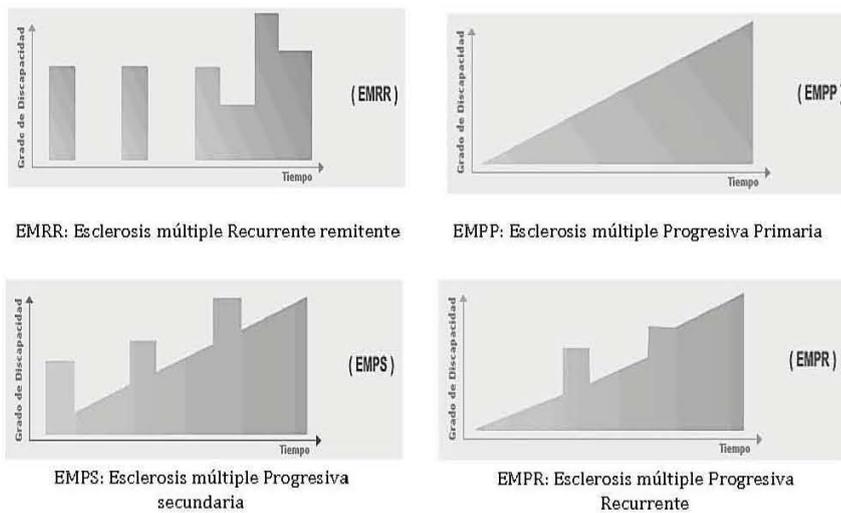


Figura 2.3 Representación esquemática de las distintas formas de evolución de la EM

Los diagramas representan la evolución en el tiempo de la enfermedad (sentido horizontal) y el grado de discapacidad neurológica (sentido vertical). Los rectángulos equivalen a brotes y las líneas ascendentes a progresión. Fuente: Carretero, Bowakim y Acebes (2001).

En la historia natural de la EM, la mayoría de los pacientes al inicio del padecimiento presentan recaídas agudas seguidas de periodos de recuperación. Sin embargo, con el paso del tiempo la enfermedad y la discapacidad progresan. El curso inicial de la EM influye en la evolución a largo plazo y en el grado de discapacidad. Se ha observado que el grado de discapacidad está directamente relacionado con el número de brotes en los primeros años de evolución (Rodríguez et al., 2010). El índice de progresión de la enfermedad es de 0.3 a 0.4% por año, mientras que la tasa de recaídas es de 0.8 al año. Se consideran dos mecanismos que explican el deterioro y la progresión: 1) La recuperación incompleta de los brotes trae consigo un deterioro progresivo; y 2) Las formas progresivas se caracterizan por un deterioro gradual (Rodríguez et al., 2010).

Diagnóstico

El diagnóstico de la EM se basa principalmente en la clínica y se complementa con los siguientes estudios: Imagen por Resonancia Magnética (IRM), Potenciales Evocados Multimodales (PEM) y estudios de laboratorio del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) para determinar la presencia de bandas oligoclonales (BOC) y el Índice de Producción de Inmunoglobulina Gamma (IgG). Actualmente los criterios de McDonald, establecidos en el 2004, son los más utilizados para determinar el diagnóstico. Dichos criterios toman en cuenta la diseminación de manifestaciones clínicas neurológicas en tiempo y espacio, la diseminación temporal y espacial de lesiones observadas en la IRM, las pruebas de laboratorio del LCR y los resultados de los PEM (Flores, 2007).

Para el diagnóstico diferencial se deben descartar la presencia de otras enfermedades desmielinizantes (p.ej. síndrome de Devic), enfermedades inflamatorias (p.ej. encefalopatías paraneoplásticas), enfermedades infecciosas (p.ej. VIH), enfermedades cerebrovasculares, enfermedades granulomatosas (p.ej. sarcoidosis), enfermedad Arnold-Chiar y leucodistrofias (Carretero, 2001).

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad es impredecible. Sin embargo, se ha observado que la edad temprana del diagnóstico, ser mujer y los síntomas de comienzo visuales y/o sensitivos son variables pronósticas favorables. Es decir, que la progresión de la enfermedad será lenta y se presentarán largos periodos de remisión y pocos brotes. En cambio, son factores de pronóstico desfavorable el ser hombre, edad de diagnóstico superior a los 40 años, síntomas de inicio motores y/o cerebelosos, la recurrencia precoz tras el primer brote y el curso progresivo de la enfermedad (Carretero et al., 2001; Cuevas, 2007).

El promedio de vida de los pacientes con EM es 7 años menor a la población general y la mortalidad incrementa con la discapacidad (Cuevas, 2007). Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones, enfermedades no relacionadas con la EM (p.ej. cáncer, diabetes, cardiopatías, etc.) y el suicidio (Carretero, 2001).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento están orientados a prevenir la discapacidad, reducir la frecuencia, severidad y duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad. Hoy en día el tratamiento se basa en tres ejes:

1. Tratamientos farmacológicos:

Los fármacos más utilizados son aquellos con base inmunológica (inmunomoduladores o inmunosupresores) pues evitan y retrasan los brotes. Actualmente, el Interferón β y el Acetato de Glatiramer son el tratamiento de elección para disminuir la aparición de nuevos brotes (Carretero et al., 2001).

2. Tratamiento sintomático y rehabilitador:

- El tratamiento sintomático busca atenuar algunas complicaciones que presentan los pacientes como: fatiga, depresión, alteraciones del sueño, espasticidad, fenómenos paroxísticos, ataxia e incontinencia vesical (Carretero et al., 2001).

- El tratamiento rehabilitador busca brindar al paciente recursos para mantener una vida independiente y productiva. Por ejemplo, la fisioterapia ayuda a mejorar las limitaciones físicas mediante el masaje y el ejercicio, y disminuye la progresión de la enfermedad. Además, los programas de ejercicio intervienen positivamente en la recuperación después de un brote (Flores, 2007).
- 3. La estrategia más efectiva en el manejo de la EM es la combinación de los tratamientos médicos con técnicas que buscan mejorar los aspectos sociales y psicológicos del paciente y sus familiares. La psicoterapia y el consejo individual y/o grupal ayudan a los pacientes y a sus familiares a sobrepasar sentimientos de depresión y ansiedad (Flores, 2007).

Trastornos Cognitivos

El 65% de los pacientes con EM presentan alteraciones cognitivas (Rao, 2004), incluso en etapas tempranas de la enfermedad (Nieto, Del Pino, Barroso, Olivares y Hernández, 2008). Los trastornos cognitivos progresan con la evolución de la enfermedad y aparecen en todas las formas de EM, siendo más frecuente en los pacientes con EMPS (Oreja y Lubrini, 2009; Rao, 2004).

Existe una fuerte asociación entre el déficit cognitivos y las lesiones cerebrales. Por ejemplo, alteraciones en las FE en pacientes con EM se relacionan con la severidad de las lesiones frontales (Foong et al., 1997). Se considera que estas alteraciones se deben a la pérdida de sustancia blanca y al daño axonal que presentan los pacientes al inicio de la enfermedad (Cuevas, 2007).

Se ha observado que algunos factores como la depresión, la ansiedad y la fatiga, llegan a influir sobre las funciones cognitivas de los pacientes (Simioni, Ruffieux Bruggimann, Annoni y Schlupe, 2007). Por ejemplo, la presencia de fatiga empeora la velocidad de procesamiento y la atención sostenida (Oreja y Lubrini, 2009).

El deterioro cognitivo tiene un impacto importante en las actividades de la vida diaria del paciente (p.ej. el trabajo, la conducción, la participación en actividades sociales y la

rehabilitación), llegando a afectar su calidad de vida (Pia, Ponziani, Siracusa y Sorbi, 2006; Rao, 2004).

Las principales deficiencias cognitivas que se manifiestan son de velocidad de procesamiento y atencionales, así como alteraciones de memoria, visoespaciales y de las FE (p.ej. resolución de problemas, razonamiento abstracto, planificación, MT y pérdida del control inhibitorio) (ver Arango, DeLuca y Chiaravalloti, 2007; Cuevas, 2007; Foong et al., 1997; González et al., 2006; Oreja y Lubrini, 2009; Nieto et al., 2008; Rao, 2004;). La presencia de déficits en el lenguaje no es frecuente, excepto en pacientes con una mayor afectación, en los que aparecen alteraciones en denominación y comprensión (Oreja y Lubrini, 2009).

Velocidad de procesamiento

Cerca de la mitad de los pacientes con EM muestran bradipsiquia (enlentecimiento de la velocidad de procesamiento) (Archibald y Fisk, 2001 en Oreja y Lubrini, 2009), incluso en las fases más tempranas de la enfermedad (Nieto et al., 2008). Para las personas con EM, la presencia de bradipsiquia implica más tiempo para entender instrucciones y/o para dar respuestas. Por ejemplo, en estudios con PREs los pacientes con EM muestran mayores tiempos de reacción y latencias tardías en la onda N1 y en el componente P300 (González et al., 2006). Se ha observado que estos déficits se asocian con la severidad de los síntomas y con los procesos de desmielinización (Oreja y Lubrini, 2009). Mayores alteraciones en la velocidad de procesamiento traen consigo menor rendimiento en el resto de los procesos cognitivos (Arnett y Forn, 2007).

Atención

Es uno de los procesos cognitivos más alterados en la EM y suele ser una de las primeras manifestaciones neuropsicológicas (Arango et al., 2007; Nieto et al., 2008). Las alteraciones en dicho proceso también se han detectado mediante PREs. Por ejemplo, se han observado latencias tardías en la onda N100, la cual se considera indicador de los procesos atencionales (Pelosi, Geesken, Holly, Hayward y Blumhardt, 1997). Se han encontrado déficits en los tres tipos de atención (selectiva, sostenida y dividida), aunque

se ha observado una mayor prevalencia de déficit en la atención sostenida (Arnett y Forn, 2007). Los problemas atencionales se encuentran en tareas que requieren un mayor esfuerzo cognitivo, principalmente en aquellas que involucran MT y velocidad de procesamiento (Arango et al., 2007). Se debe tomar en cuenta que la velocidad de procesamiento y la atención son funciones relacionadas, ya que se requiere un buen funcionamiento del sistema atencional para llevar a cabo operaciones cognitivas de forma rápida y eficaz (Arnett y Forn, 2007).

Memoria

Entre el 40 y el 60% de los pacientes con EM tienen alteraciones de memoria desde las etapas tempranas de la enfermedad (Nieto et al., 2008; Oreja y Lubrini, 2009; Rao, 2004). El 40% de los pacientes presentan una memoria episódica normal o el déficit es mínimo, el 30% presentan disfunción moderada y el 30% tienen déficits severos (Rao, 2004). Se ha observado que los pacientes con formas progresivas puntúan menos en los test de memoria episódica que aquellos con forma RR (Oreja y Lubrini, 2009).

Se han observado alteraciones en la memoria a largo plazo, en la codificación y en el recuerdo de experiencias personales y sucesos específicos, relacionados a un déficit en la recuperación de la información. Sin embargo, se discute si las alteraciones se deben a un problema en la recuperación o en el almacenamiento (Arango et al., 2007; Oreja y Lubrini, 2009; Rao, 2004). También, se han encontrado deficiencias en el recuerdo inmediato de información verbal y visoespacial (Arnett y Forn, 2007; Oreja y Lubrini, 2009).

Habilidades Visoespaciales

Las alteraciones visoespaciales son uno de los síntomas que se observan comúnmente en el perfil neuropsicológico de los pacientes con EM (Arango et al., 2007; Rao, 2004). Los pacientes suelen presentar un bajo desempeño en aquellas pruebas que miden dichas habilidades (p.ej. Test de Orientación de Líneas de Benton) (Arango et al., 2007). Dentro de las habilidades visoespaciales que se encuentran alteradas están el reconocimiento, la percepción y la discriminación de objetos (Rao, 2004). En las personas con EM es difícil

determinar la presencia de dichos déficits pues muchos pacientes, cerca del 50%, presentan alteraciones visuales primarias secundarias a neuritis óptica (Arango et al., 2007; Rao, 2007).

Funciones Ejecutivas

Las FE como la MT, la resolución de problemas, el razonamiento abstracto, la planificación y el control inhibitorio, se ven alteradas hasta en un 19% de los pacientes con EM (Archibald y Fisk, 2000 en Oreja y Lubrini, 2009).

En pruebas que miden MT como el *Paced Auditory Serial Test* (PASAT) y la prueba de Retención de Dígitos Inversos, WAIS-III (Wechsler, 1997), los pacientes con EM obtienen puntajes significativamente más bajos que los sujetos sanos (Arango et al., 2007). Las alteraciones en MT se observan desde las etapas iniciales de la enfermedad (Pelosi et al., 1997; Roca et al., 2008;). Por ejemplo, en estudios con PREs en paradigmas de MT se ha encontrado que pacientes en estadios tempranos presentan latencias tardías en la onda N200 y menores amplitudes en el componente P300 (Pelosi et al., 1997). Algunos autores consideran que las alteraciones en MT pueden afectar la memoria a largo plazo verbal (Arnett y Forn, 2007).

Los pacientes con EM presentan un pobre desempeño en tareas que evalúan resolución de problemas, razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva (Arnett y Forn, 2007). Por ejemplo, en el Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST), que se utiliza como medida de flexibilidad cognitiva, los pacientes presentan dificultades para formar nuevos conceptos y para cambiar los parámetros preestablecidos de atención (Rao, 2004). También, se ha observado un pobre desempeño en tareas que evalúan planeación (p.ej. la Torre de Londres) (Arango et al., 2007), incluso en etapas tempranas de la EM (Roca et al., 2008).

A nivel conductual, se observa en los pacientes con EM falta de control inhibitorio, pues llegan a presentar reacciones inmediatas e incluso socialmente inadecuadas (p.ej. hipersexualidad, verborrea, etc.) (Arnett y Forn, 2007). Este hecho trae consigo importantes consecuencias en las relaciones afectivas y sociales del paciente.

III. TOMA DE DECISIONES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se ha encontrado que la ejecución de los pacientes con EM en pruebas de TD, como la IGT, es sensiblemente inferior a la realizada por sujetos sanos (ver García et al., 2008; García, Enseñat, Sánchez y Roig, 2009; Kleeberg, Briggimann y Annoni, 2004; Nagy et al., 2006; Roca et al., 2008; Simioni et al., 2008; Simioni et al., 2009). Al inicio de la prueba (bloque 1), tanto pacientes como controles comienzan eligiendo las cartas desfavorables como resultado del proceso de exploración (García et al., 2008). Sin embargo, durante el desarrollo de la tarea las diferencias en la ejecución son más evidentes: los sujetos con EM tienden a elegir las cartas desfavorables, mientras que los sujetos sanos eligen con más frecuencia las cartas favorables (ver Figura 3.1). Se ha observado que el desempeño de los sujetos con EM en la IGT es similar a la de pacientes con lesión en corteza prefrontal ventromedial: sus elecciones son guiadas por el resultado inmediato sin importar las pérdidas o ganancias futuras (Nagy et al., 2006).

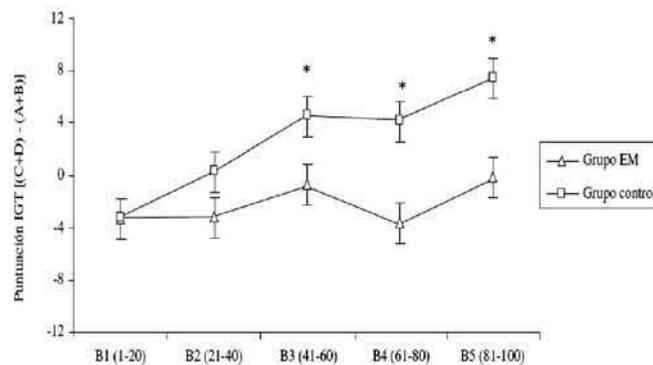


Figura 3.1 Ejecución de un grupo de pacientes con EM y de un grupo control a lo largo de los cinco bloques que conforman la IGT

Nota: * $p \leq 0.05$ entre grupos. Fuente: García, Rodríguez, Vendrell, Junqué y Roig (2008).

Al parecer la TD se encuentra preservada en las etapas tempranas de la enfermedad, ya que los sujetos con EM en estadios tempranos aprenden a evitar las cartas desfavorables en la IGT (Simioni et al., 2008). En cambio, pacientes con mayor tiempo de evolución

presentan un menor desempeño, pues tienden a elegir las cartas desfavorables (Kleeberg, 2004). Por otro lado, pacientes con discapacidad leve también muestran alteraciones en la TD ya que durante la ejecución de la IGT seleccionan constantemente las cartas desfavorables (Kleeberg, 2004; Simioni et al., 2009;). Asimismo, la ejecución en la IGT de pacientes que se encuentran estables es mejor que la de pacientes que han sufrido un brote, incluso 15 meses después de éste. Lo que indica una relación entre las exacerbaciones típicas de la enfermedad y las alteraciones en la TD (Simioni et al., 2008).

En algunos estudios se ha encontrado una asociación entre el desempeño de la IGT y la forma de evolución de la enfermedad. Pacientes con EMPP presentan una menor ejecución que pacientes con EMPS. Sin embargo, ambos tipos de EM tienden a elegir más cartas desfavorables que sujetos sanos (García et al., 2009). También se ha observado que el perfil de ejecución en la IGT se asocia con la presencia de depresión (Simioni et al., 2008) y el bienestar emocional (Kleeberg et al., 2004; Simioni et al. 2008).

Sin embargo, Simioni et al. (2009) encontraron en un grupo de pacientes con poca discapacidad que la tasa de recaídas, la progresión de la enfermedad y los cambios cognitivos y emocionales, no se relacionan con el pobre desempeño en la IGT. Estos hallazgos indican que las alteraciones en la TD pueden aparecer como un déficit aislado en la EM (Simioni et al., 2009).

Por otro lado, varios estudios concuerdan en que el desempeño de los pacientes en la IGT no se relaciona con la edad (Kleeberg et al., 2004; Roca et al., 2008;), el sexo (Roca et al., 2008; Simioni et al., 2008) o el desempeño en algunas tareas de FE (p.ej. WCST, Fluidez Verbal y Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo) (Kleeberg et al., 2004; Nagy et al., 2006; Roca et al., 2008; Simioni et al., 2008; Simioni et al., 2009).

Se cree que el déficit en la TD en la EM se deba a la dificultad o incapacidad de invertir aprendizaje previos (García et al., 2009), dificultades para modificar o extinguir respuestas que previamente eran recompensadas (García et al., 2008), problemas para aprender las contingencias propias de la tarea; Kleeberg et al., 2004; Nagy et al., 2006;), y/o con la incapacidad de generar marcadores somáticos ante un evento emocional (Kleeberg et al., 2004; Nagy et al., 2006).

IV. JUSTIFICACIÓN

La TD es un proceso adaptativo que facilita la elección de alternativas favorables, estima las consecuencias de la elección y determina decisiones futuras. Los principales procesos cognitivos implicados son la MT, la planeación y la flexibilidad cognitiva. Las alteraciones en la TD repercuten en la capacidad de la persona para desarrollar una vida independiente, autónoma y socialmente adaptada.

Se sabe que la EM, enfermedad neurológica desmielinizante que se presenta en adultos jóvenes en edad productiva, provoca deficiencias en la TD, ocasionando que los sujetos tiendan a realizar elecciones desfavorables.

Es importante mencionar que el estudio de la TD en la EM se ha llevado mediante tareas experimentales como la IGT. No existen estudios que analicen la TD en pacientes con EM mediante PREs, lo cual brindaría información relevante acerca del curso temporal de los procesos neurofisiológicos asociados con la TD y permitiría conocer cuál de las fases de la TD (evaluación, ejecución y/o procesamiento de los resultados) se encuentra alterada en dicho padecimiento.

A pesar de los estudios neuropsicológicos que se han llevado a cabo, existe controversia acerca del papel que desempeñan las FE en la TD en pacientes con EM. También se desconoce si las diferentes fases de la TD se relacionan con las fallas en FE observadas en estos pacientes.

El estudio de la TD en la EM con PREs y pruebas de neuropsicológicas de FE (MT, planeación y flexibilidad cognitiva) determinará si existe alguna asociación entre la TD y las FE en la EM, y brindará evidencia electrofisiológica relevante para conocer mejor el perfil neuropsicológico de este padecimiento.

Es importante identificar la presencia de alteraciones en la TD en pacientes con dicha enfermedad, pues favorecerá el diagnóstico neuropsicológico y la planificación de programas de intervención neuropsicológica adecuados.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TD es un proceso que ha sido estudiado mediante la IGT y PREs. Sujetos sanos tienden a elegir las opciones favorables en dicha prueba y en estudios con PREs se observan los componentes P3b y FRN. La TD en la EM se ha estudiado únicamente por medio de la IGT y se ha observado que los pacientes muestran alteraciones en dicho proceso, pues tienden a elegir las alternativas desfavorables.

Sin embargo, la relación entre FE y TD en la EM no es clara, no se sabe cuál de las fases de la TD se encuentra alterada en la EM, y se desconoce si dichas fases se asocian con las alteraciones en FE que se observan en este padecimiento.

VI. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Qué características tendrán los componentes P3b y FRN en un paradigma de TD bajo riesgo en pacientes con EM?

¿Se asociarán las características de los componentes electrofisiológicos de TD (P3b y FRN) con MT, planeación y flexibilidad cognitiva en pacientes con EM?

VII. OBJETIVO GENERAL

Evaluar, mediante el uso de PREs, el proceso de TD y estimar su asociación con MT, planeación y flexibilidad cognitiva en pacientes con EM.

Objetivos específicos

1. Comparar amplitud y latencia del componente P3b en un paradigma de TD bajo riesgo, entre un grupo de pacientes con EM y un grupo de sujetos sanos.
2. Comparar amplitud y latencia del componente FRN en un paradigma de TD bajo riesgo, entre un grupo de pacientes con EM y un grupo de sujetos sanos.
3. Comparar los puntajes de las pruebas neuropsicológicas de FE de los pacientes con EM y un grupo de sujetos sanos.

4. Correlacionar las características de los componentes electrofisiológicos (amplitud y latencia) P3b y FRN con los puntajes obtenidos por los pacientes con EM en las pruebas neuropsicológicas de FE (MT, planeación y flexibilidad cognitiva).

VIII. METODOLOGÍA

Hipótesis

Los pacientes con EM expresan diferencias en los componentes P3b y FRN con respecto a sujetos sanos en tareas que evalúan TD.

Existe una correlación entre los componentes obtenidos (P3b y FRN) y algunas FE (MT, planeación y flexibilidad cognitiva).

Hipótesis Específicas

1. El grupo de EM presenta amplitudes y latencias diferentes en el componente P3b en comparación con sujetos sanos.
2. El grupo de EM presenta amplitudes y latencias diferentes en el componente FRN en comparación con sujetos sanos.
3. El grupo de EM presenta menores puntajes en las pruebas de FE (MT, planeación y flexibilidad cognitiva) en comparación con sujetos sanos.
4. Los puntajes de las pruebas de FE (MT, planeación y flexibilidad cognitiva) correlacionan con las características de los componentes electrofisiológicos (amplitud y latencia) de P3b y FRN.

Variables

Variable Independiente

Pacientes con EM

Definición conceptual: Enfermedad progresiva desmielinizante de probable etiología autoinmune que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca (Carretero et al., 2001; Micheli et al., 2002).

Definición operacional: EM diagnosticada, por un neurólogo, con base en los criterios de McDonald (2004).

Variables Dependientes

Toma de Decisiones

Definición conceptual: Proceso adaptativo que facilita la elección de la alternativa más favorable entre dos o más opciones, estima las consecuencias futuras de dicha acción y determina las futuras elecciones del sujeto (Ernst y Paulus, 2005; Martínez et al., 2006; Paulus, 2005).

Definición operacional: Amplitudes y latencias de los componentes P3b y FRN, obtenidos en el paradigma de TD bajo riesgo. Así como tiempos de reacción y el índice de TD (diferencia del número total de cartas favorables y desfavorables seleccionadas en cada bloque de la tarea experimental).

Memoria de trabajo

Definición conceptual: Sistema de retención y de almacenamiento temporal de la información para la solución de un problema o una operación mental (Baddeley, 1992, 2003).

Definición operacional: Puntuación total en la prueba de Retención de Dígitos Inversos, WAIS-III (Wechsler, 1997).

Planeación

Definición conceptual: Proceso cognitivo que genera representaciones mentales de una serie de conductas futuras que se llevarán a cabo para alcanzar una meta previamente establecida (Wilson y Keil, 1999).

Definición operacional: Número total de movimientos, tiempo de iniciación y tiempo total obtenidos en el Test de la Torre de Londres (Shallice, 1982).

Flexibilidad cognitiva

Definición conceptual: Nivel de perseveración o capacidad para usar la retroalimentación del medio para cambiar el criterio de seriación o clasificación una vez concluida una tarea (Etchepareborda, 1997).

Definición operacional: Total de ensayos aplicados, total de aciertos, total de errores, respuesta perseverativas, errores perseverativos y errores no perseverativos obtenidos en la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Berg, 1948).

Diseño

Estudio transversal, cuasi-experimental y descriptivo.

Muestra

Se realizó un muestreo intencional no probabilístico. La muestra estuvo conformada por un grupo experimental de 18 pacientes con diagnóstico de EM tratados en el Instituto Nacional de Neurología "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS) y por un grupo control de 19 sujetos sanos (similares al grupo experimental en edad y escolaridad).

Criterios de inclusión

Grupo experimental

1. Diagnóstico de EM.
2. Firma del consentimiento informado.
3. Estar en fase remitente: haber transcurrido al menos un mes desde la remisión del último brote a la fecha del estudio.
4. Sexo indistinto.
5. Mayores de edad (18- 65 años).
6. Escolaridad mínima de 6 años.

Grupo control

1. Firma de consentimiento informado.
2. Sexo indistinto.
3. Mayores de edad (18-65 años).
4. Escolaridad mínima de 6 años.

Criterios de exclusión para ambos grupos

1. Contar con algún diagnóstico de trastorno psiquiátrico o neurológico en el momento de la evaluación. En el caso del grupo experimental, diagnóstico neurológico adicional a EM.
2. Drogadicción o alcoholismo reportados por el sujeto en el momento del estudio y en el caso de los pacientes corroborado en el expediente clínico.
3. Depresión moderada o severa: puntuación mayor o igual a 17 en el Inventario de Depresión de Beck (Jurado et al. 1998).
4. Deterioro cognitivo global: puntuación menor a 80 en el Instrumento de Evaluación de Habilidades Cognitivas (CASI) (Teng, 1999).
5. Alteraciones motoras o visuales que pudieran afectar la ejecución de la tarea.

Criterios de Eliminación para ambos grupos

1. Descontinuación del estudio por parte del sujeto.
2. Exceso de artefactos en el EEG.

Procedimiento

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo del INNN. En todos los casos se invitó a los sujetos a participar y se les pidió que firmaran un consentimiento informado en donde se explicaba el propósito y procedimiento del estudio, se garantizaba la privacidad y confidencialidad de los datos y se indicaba que la participación era voluntaria. Una vez firmado el consentimiento, se realizaba una entrevista estructurada para registrar datos demográficos (edad, fecha de nacimiento, sexo y escolaridad) y clínicos (tipo de EM, tiempo de evolución, tiempo de diagnóstico, tratamiento y antecedentes patológicos relevantes). Después de la entrevista se les realizaba el EEG para obtener los PREs mientras llevaban a cabo un paradigma de TD bajo riesgo y posteriormente se aplicaba la batería de pruebas neuropsicológicas. El EEG y la aplicación de las pruebas se realizaban en la misma sesión, la cual duraba aproximadamente 2 horas.

Instrumentos

Potenciales Relacionados a Eventos

Paradigma de toma de decisiones

El paradigma era presentado en el monitor de una computadora por medio del software STIM 2 (Neuroscan Inc.). El diseño de la tarea de TD se basó en el paradigma utilizado por Martin y Potts (2009).

En cada ensayo se presentaban dos cartas que contenían premios y castigos monetarios hipotéticos. El sujeto debía elegir una de ellas presionando el botón 1 (carta izquierda) o

el botón 2 (carta derecha) de un tablero de respuestas. La presentación de las cartas duraba el tiempo que el sujeto se tomara en realizar su elección.

Una de las cartas contenía ocasionalmente grandes ganancias pero elegir constantemente dicha opción significaba una mayor pérdida ya que los castigos eran grandes y frecuentes (cartas desfavorables). La otra carta representaba una mayor ganancia (cartas favorables) pues ofrecía recompensas pequeñas pero constantes y los castigos eran pequeños e infrecuentes. Las cartas favorables ofrecían recompensas pequeñas (\$50) y pérdidas que iban de bajas a moderadas (\$5, \$25 y \$50), mientras que las cartas desfavorables contenían ganancias grandes (\$150) y pérdidas moderadas a altas (\$100, \$125 y \$150). Ambas opciones tenían cartas neutras en las que no se ganaba ni perdía. Después de que los participantes elegían una carta eran retroalimentados con la cantidad ganada o pérdida o con la palabra "nada" (no ganaron, ni perdieron). La retroalimentación se daba 2000 ms después de la elección del sujeto y tenía una duración de 2000 ms. El siguiente ensayo iniciaba a los 2000 ms post-retroalimentación (ver Figura 8.1).

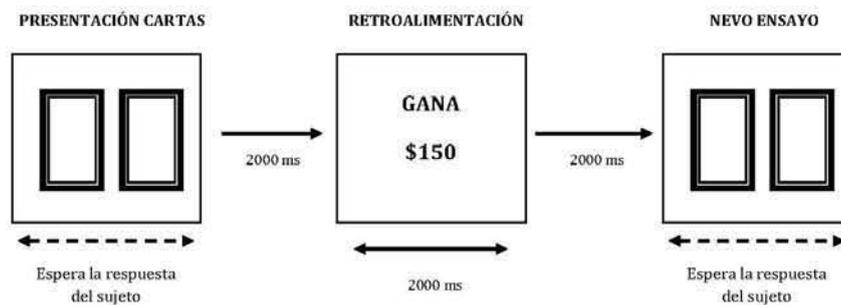


Figura 8.1 Paradigma experimental de TD

Se presentaron 10 bloques de 30 ensayos cada uno, para obtener un total de 300 estímulos. Cada ensayo empezaba con la presentación de las dos cartas, de lado izquierdo se encontraban las cartas desfavorables y del lado derecho las favorables. Dicha localización cambiaba azarosamente en cada bloque.

Al inicio de la tarea se le indicaba a los sujetos que al terminar intercambiarían los puntos ganados por un premio, por lo que era importante que maximizaran sus ganancias. En ningún momento del estudio se les comentaba la naturaleza de las cartas. Al finalizar cada bloque se les mencionaba la cantidad de puntos ganados. Al final de la tarea los sujetos canjeaban los puntos acumulados los puntos ganados por un premio (p.ej. dulces, película, etc.).

Registro electrofisiológico

Se utilizó el software SCAN 4.3 para llevar a cabo un registro EEG continuo y digitalizado a 500 Hz, con un ancho de banda en línea de 0.5-30 Hz y un ancho de banda fuera de línea de 1-30 Hz. Se usó una gorra Electrocap con 19 electrodos de estaño colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958) (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1 y O2) y dos electrodos para el registro de movimientos oculares (HEOG y LEOG), los cuales sirvieron para el rechazo fuera de línea de artefactos oculares. La tierra se colocó en una región frontal en la línea media: aproximadamente 2 cm abajo de Fz. Se usaron como referencia electrodos cortocircuitados colocados en los lóbulos de las orejas. Las épocas analizadas fueron de 1000 ms ligados con la presentación de las cartas (200 ms previos a 800 ms posteriores) y de 1000 ms ligados con la retroalimentación (200 ms previos a 800 ms posteriores). Todas las épocas fueron corregidas respecto a línea base (periodo previo a la presentación del estímulo) y tendencia lineal. Se rechazaron aquellas épocas con amplitudes de $\pm 50 \mu\text{V}$. Para la obtención de los componentes se llevó a cabo promediación de las épocas en función al tiempo.

Componentes P3b y FRN

El proceso de evaluación de las opciones de elección se analizó mediante la amplitud media y la latencia del componente P3b -pico positivo máximo entre los 311 y 450 ms después de la presentación de las cartas-. Las amplitudes medias se obtuvieron de los electrodos de línea media (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz y P4) y la latencia del electrodo Pz. Se analizaron en promedio 150 épocas ligadas a la presentación de las cartas para obtener dicho componente.

Para estudiar el proceso de evaluación del resultado, los PREs se analizaron por separado con base en la retroalimentación (pérdida, ganancia o nada) y se utilizaron las amplitudes medias y las latencias de los componentes FRN -pico negativo máximo entre los 200 y 310 ms post-retroalimentación- y P3b -pico positivo entre 311 y 500 ms post-retroalimentación-. Las amplitudes medias se obtuvieron de los electrodos de línea media. La latencia de FRN se obtuvo respecto al electrodo Cz y la de P3b respecto a Pz. Para obtener estos componentes se obtuvieron en promedio 140 épocas ligadas a la retroalimentación de ganancia o pérdida, y 30 épocas ligadas a la retroalimentación de nada.

Batería de Pruebas Neuropsicológicas

La batería neuropsicológica estuvo conformada por dos pruebas filtro y tres de funciones ejecutivas.

Pruebas filtro

- Instrumento de Evaluación de Habilidades Cognitivas (CASI por sus siglas en inglés, *Cognitive Assessment Screening Instrument*) (Teng, 1999):

El CASI es una prueba de tamizaje globalmente reconocida pues otorga una evaluación cuantitativa rápida y sencilla de algunas capacidades cognitivas como atención, concentración, orientación, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, habilidades lingüísticas, construcción visual, fluidez, abstracción y juicio (McCurry et al., 1999). La administración y clasificación del instrumento es fácil, el tiempo de aplicación típico es de 15 a 20 minutos. El puntaje de los reactivos se otorga en función de las respuestas del sujeto. La calificación de la prueba es la suma de los puntajes obtenidos en cada uno de los ítems, con un rango de puntuación de 0 a 100. A menor calificación, mayor alteración cognitiva. El Punto de corte para sujetos sanos con una escolaridad mínima de 6 años es de 80 (Teng, 1999).

- Inventario de Depresión de Beck (BDI por sus siglas en inglés, *Beck Depression Inventory*) (Beck, 1987):

Examina la presencia de depresión mediante enunciados de auto-reporte. Consta de 21 ítems y cada uno de ellos se relaciona con los síntomas característicos de la depresión: estado de ánimo decaído, sentimientos de fracaso, trastornos del apetito, indecisión y deterioro laboral (Lezak et al. 2004). El puntaje de cada reactivo va de 0 (ausencia del síntoma) a 3 (mayor grado de severidad). La calificación de la prueba es la suma de las puntuaciones de cada uno de los ítems que la conforman. A mayor calificación, mayor presencia de síntomas depresivos: puntajes entre 17 y 29 indican presencia de depresión moderada y puntuaciones entre 30 y 63 depresión severa (Jurado et al. 1998).

Pruebas de funciones ejecutivas

- Prueba de Retención de Dígitos Inversos, WAIS-III (Wechsler, 1997):

La retención de dígitos inversos es una tarea que otorga una medida de memoria de trabajo (Lezak et al., 2004). En esta prueba se le indica al sujeto que repita verbalmente y en orden inverso una secuencia de números. Cuando la secuencia es repetida correctamente, el examinador lee una nueva serie más larga. La tarea termina cuando el sujeto falla al repetir dos secuencias consecutivas de la misma amplitud. Para la calificación de dicha sub-prueba se otorga un punto por cada reactivo correcto: el puntaje total mínimo es 0 y el máximo es 14.

- Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST por sus siglas en inglés, *Wisconsin Card Sorting Task*) (Berg, 1948):

Evalúa la flexibilidad cognitiva, la capacidad para cambiar los parámetros preestablecidos de atención y la formación de conceptos (Ardilla y Rosselli, 2007; Peña-Casanova, Gramunt y Gich, 2004). La prueba cuenta con cuatro tarjetas estímulo y 128 de respuestas. Las cartas varían según el color, el número y la forma. El sujeto debe clasificar cada carta con una de las tarjetas estímulo con base en un criterio (color, forma o número), éste debe ser deducido por él. El objetivo es obtener el mayor número de aciertos (cartas clasificadas correctamente). En cada ensayo se le indica al sujeto si su respuesta es correcta o no y con base en esta retroalimentación debe determinar el criterio de clasificación. La tarea termina al completar 6 categorías o al haber colocado las 128 cartas.

- Test de la Torre de Londres (Shallice, 1982):

Evalúa la capacidad de planificación ejecutiva (Peña-Casanova et al., 2004). El material de la prueba consiste en dos tablas con tres clavijas cada una y tres bolas de colores (roja, verde y azul). El examinador realiza un diseño con las tres bolas en una de las tablas con el objetivo de que el sujeto copie el mismo modelo, empleando el mínimo número de posibles movimientos y moviendo una bola a la vez. Con estas dos condiciones el sujeto debe planear sus movimientos para lograr el diseño deseado. Existe un límite de 20 movimientos y un tiempo máximo de 2 minutos para la realización de cada diseño (ítem), en total son 12 ítems. La calificación de la prueba toma en cuenta el número total de movimientos que realiza el sujeto para copiar el diseño del examinador, el tiempo total que tarda en iniciar el primer movimiento (tiempo de iniciación) y el tiempo que tarda en copiar el diseño (tiempo total).

Análisis de datos

Las variables demográficas y clínicas se estudiaron mediante un análisis descriptivo (medias y desviaciones estándar) y se compararon entre los grupos mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para el análisis del perfil conductual total de la TD (medias y DE del índice de TD y de las medias de los tiempos de reacción). También se tomaron en cuenta las diferencias entre grupos en su ejecución (índice de TD) por bloques en la tarea. Para ello se realizó un análisis de varianza (ANOVA) mixto con los bloques (10 niveles) como factores intra-grupos y el grupo (EM y control) (2 niveles) como factor entre-grupos.

Las diferencias en las amplitudes y latencias de los componentes electrofisiológicos entre los grupos (P3b y FRN) se determinaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) mixto. Para el ANOVA de la amplitud de P3b (evaluación de las opciones), se tomaron como factor intra-grupos los electrodos de línea media (9 niveles: F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz y P4) y como factor entre-grupos el grupo (2 niveles: experimental y control). La diferencia en las medias de la latencia de P3b (evaluación del resultado) se analizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para las amplitudes de P3b y FRN (evaluación del resultado), se consideraron como factores intra-grupos la retroalimentación (3 niveles: ganancia, pérdida y nada) y los electrodos de línea media (9 niveles: F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz y P4) y como factores entre-grupos el grupo (2 niveles: experimental y control). Para el análisis de las latencias de P3b y FRN se tomaron como factores intra-grupos la retroalimentación (3 niveles: ganancia, pérdida y nada) y como factores entre-grupos el grupo (2 niveles: experimental y control).

Todos los análisis post-hoc de las interacciones entre factores inter e intra grupos se realizaron mediante la prueba Bonferroni. En todos los análisis de ANOVA mixto se llevó a cabo la corrección de Greenhouse-Geisser como corrección del principio de esfericidad.

Para determinar las diferencias de los puntajes de las pruebas neuropsicológicas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. La relación de las variables electrofisiológicas y neuropsicológicas se obtuvo mediante un análisis de correlación de Spearman.

El valor de significancia para todos los análisis estadísticos se estableció en $p \leq 0.05$.

Todos los análisis de datos se llevaron a cabo con el paquete estadístico PASW Statistics 18.

IX. RESULTADOS

Fueron evaluados 19 sujetos control (13 mujeres y 6 hombres) y 18 pacientes con EM (12 mujeres y 6 hombres) (grupo experimental). Sin embargo, del grupo experimental se excluyeron del análisis de datos a dos pacientes (mujeres) pues no cumplían con todos los criterios de inclusión.

Datos demográficos y clínicos

La edad y escolaridad media de los pacientes fue de 39.4 (DE=12.6) y 14.7 (DE=4.2) años, respectivamente; la edad y escolaridad promedio del grupo control fue de 38.3 (DE=10.3) y 15.4 (DE=3.3) años (p=NS).

De los 16 pacientes con EM cuyos datos fueron analizados, 9 (56%) presentaron EMRR, 4 (25%) EMPS y 3 (19%) EM no definida (en el momento del estudio no se había determinado el tipo de EM). La media de tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la realización del estudio fue de 8.9 años (DE=7.0, mínimo=0.33, máximo=25), el promedio del tiempo de diagnóstico, en el momento del estudio, fue de 6 años (DE=4.7, mínimo=0.33, máximo=18) y el tiempo promedio del último brote (meses transcurridos entre el último brote y la evaluación) fue de 17.1 meses (DE=16.7, mínimo=2, máximo=48).

De los pacientes que participaron, 13 recibían tratamiento inmunomodulador (7 recibían Interferón β , 5 Acetato de Glatiramer y 1 Natalizumab), 2 tratamiento inmunodepresor

(Ciclofosfamida y Azatriopina) y 1 no se encontraba recibiendo tratamiento médico en el momento del estudio.

Pruebas filtro: CASI y BDI

El promedio del puntaje total obtenido en el CASI por los pacientes de EM fue de 90.4 (DE=3.3) y por el grupo control de 94.3 (DE=3.5) (U=63, p=0.003). A pesar de la diferencia significativa entre dichos puntajes, ninguno de los pacientes presentó deterioro cognitivo global. Las medias de los puntajes totales del BDI fueron 7.8 (DE=7.6) para el grupo de EM y 6.2 (DE=4.4) para el grupo control (p=NS).

Toma de Decisiones

Perfil Conductual

Los pacientes con EM seleccionaron más cartas desfavorables (\bar{x} índice de TD=2.5, DE=4.7) que el grupo control (\bar{x} índice de TD=6.7, DE=5.9) (U=82.5, p=0.021) (ver Figura 9.1).

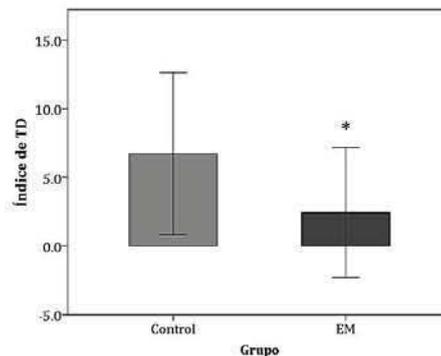


Figura 9.1 Medias±DE de los índices de TD de pacientes (EM) y controles

Nota: * p=0.021

El análisis de ANOVA mixto (2-Grupo x 10-Bloque) utilizado para analizar las diferencias entre la ejecución (Índice de TD) de pacientes con EM y controles a lo largo de los 10 bloques mostró un efecto significativo del factor grupo ($F(1,33)=5.74$, $p=0.022$) (ver Figura 9.2). Como se aprecia en la Figura, los pacientes con EM rindieron por debajo de los controles a lo largo de la tarea. Las pruebas post-hoc mostraron que estas diferencias alcanzaban significancia estadística en los bloques 2 (DM (Diferencia de Medias)=5.76, $p=0.016$), 5 (DM=6.78, $p=0.047$) y 10 (DM=7.51, $p=0.018$).

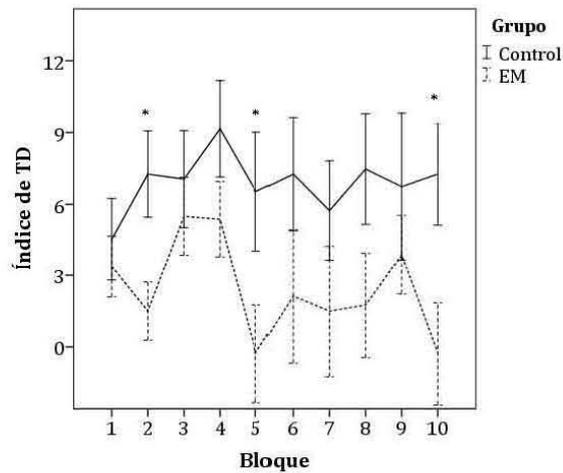


Figura 9.2 Medias \pm EE del Índice de TD del grupo de EM y control a lo largo de los diez bloques que conforman la tarea

Nota: * $p<0.05$

La media de los tiempos de reacción en la tarea de TD obtenida por el grupo de EM fue de 1771.0 ms (DE=997.8) y por el grupo control fue de 1518 ms (DE=783.5) ($p=NS$).

PREs: P3b y FRN

Evaluación de las opciones: amplitudes y latencias de P3b

La amplitud media (μV) y la latencia (ms) de P3b, en el electrodo Pz, fue de 2.31 μV (DE=1.57) y 374.1 ms (DE=53.3) para el grupo de EM y de 2.66 μV (DE=1.56) y 377.3 ms (DE=40.3) para el grupo control (ver Figura 9.3).

No se encontraron diferencias significativas en las amplitudes medias y latencias de P3b entre pacientes y controles. Así mismo, ninguna de las interacciones fue significativa.

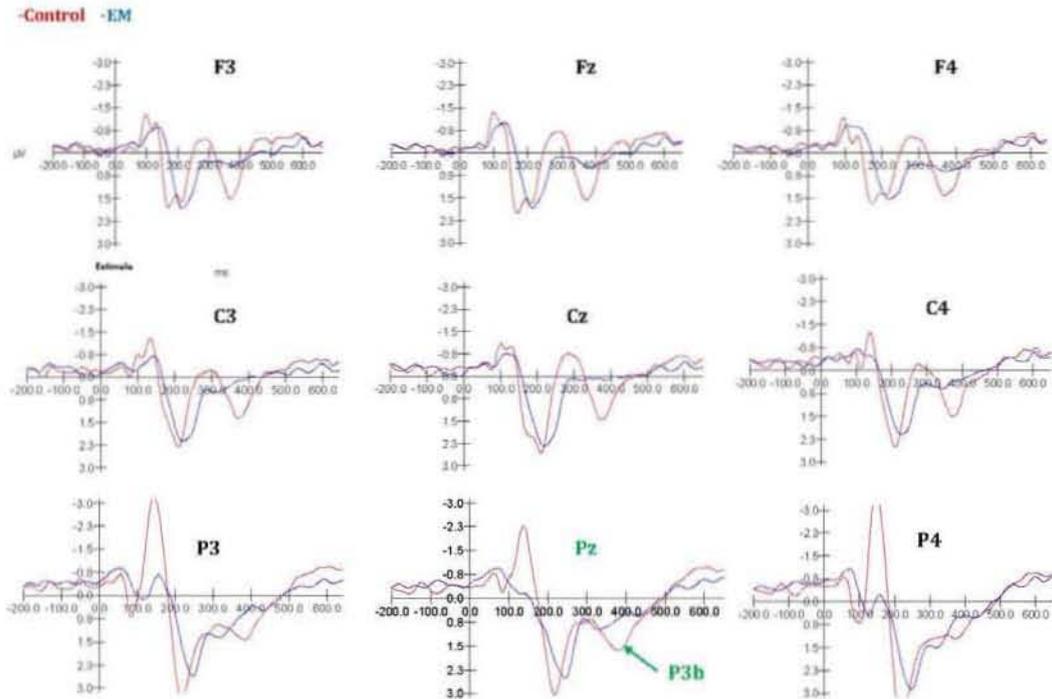


Figura 9.3 Evaluación de las opciones: amplitudes y latencias de P3b. PREs posteriores a la presentación de las cartas (opciones) para cada grupo (EM y control) en los electrodos de línea media. Nota: En Pz se señala el componente P3b.

*Evaluación del resultado: amplitudes y latencias de FRN y P3b*FRN

Para fines descriptivos en la Tabla 9.1 se muestran las amplitudes y latencias medias de FRN, en el electrodo Cz, obtenidas por cada grupo según la retroalimentación (ganancia, pérdida y nada) (ver Figuras 9.6, 9.7 y 9.8).

Tabla 9.1 Medias±DE de amplitudes y latencias medias de FRN en Cz

RETROALIMENTACIÓN	Grupo control		Grupo EM	
	AMPLITUD (μ V)	LATENCIA (ms)	AMPLITUD (μ V)	LATENCIA (ms)
Ganancia	0.26 (2.39)	275.1 (24.4)	-0.25 (1.26)	251.4 (40.8)
Nada	-1.91 (2.16)	273.0 (27.5)	-1.91 (2.16)	268.0 (31.8)
Pérdida	-1.71 (1.81)	277.5 (26.0)	-0.16 (1.48)	251.3 (42.3)

No se encontraron diferencias en las amplitudes medias de FRN, en los tres tipos de retroalimentación (ganancia, nada y pérdida), entre los pacientes y controles.

Sin embargo, se presentó un efecto significativo del factor retroalimentación ($F(2,66)=18.07$, $p<0.0001$). Como se aprecia en la Figura, las amplitudes de FRN varían según el tipo de retroalimentación: después de la retroalimentación de ganancia se presentaron las amplitudes más altas mientras que después de la retroalimentación de nada las más bajas (ver Figura 9.4). Esta afirmación se corrobora pues en la comparación por pares (con corrección de Bonferroni) se obtuvieron diferencias significativas en las amplitudes de ambos grupos entre ganancia-nada ($DM=2.02$, $p<0.0001$) y nada-pérdida ($DM=1.32$, $p=0.004$).

La interacción retroalimentación-grupo también fue significativa ($F(2,66)=3.72$, $p=0.033$). La prueba post-hoc mostró diferencias significativas en las amplitudes de los sujetos controles entre las tres condiciones de retroalimentación: ganancia-nada ($DM=2.82$, $p<0.0001$), ganancia-pérdida ($DM=1.5$, $p=0.002$) y pérdida-nada ($DM=1.32$, $p=0.040$). En cambio, las amplitudes obtenidas por los pacientes no mostraron diferencias significativas.

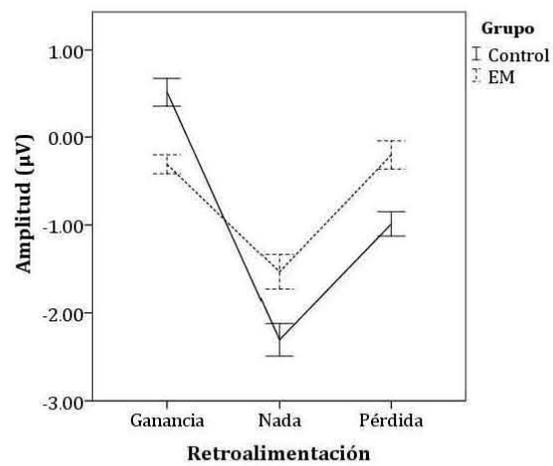


Figura 9.4 Medias \pm EE de la amplitud (μ V) de FRN respecto al factor Retroalimentación (ganancia, pérdida o nada), para cada uno de los grupos (EM y control)

En el análisis de las latencias de FRN, se encontró un efecto significativo del factor grupo ($F(1,33)=4.27, p=0.047$): los pacientes presentaron latencias más tempranas que los controles (ver Figura 9.5). La retroalimentación y la interacción retroalimentación-grupo tampoco presentaron significancia estadística.

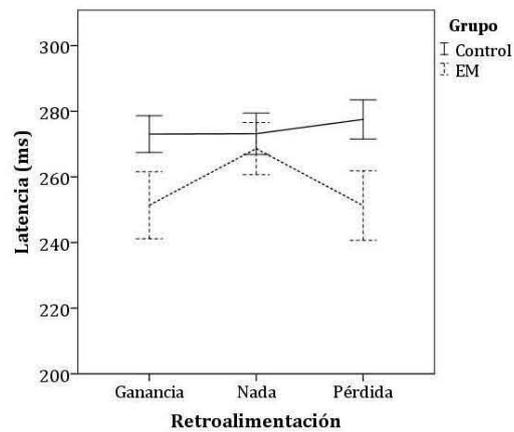


Figura 9.5 Medias \pm EE de la latencia (ms) de FRN respecto al factor Retroalimentación (ganancia, pérdida o nada), para cada uno de los grupos (EM y control)

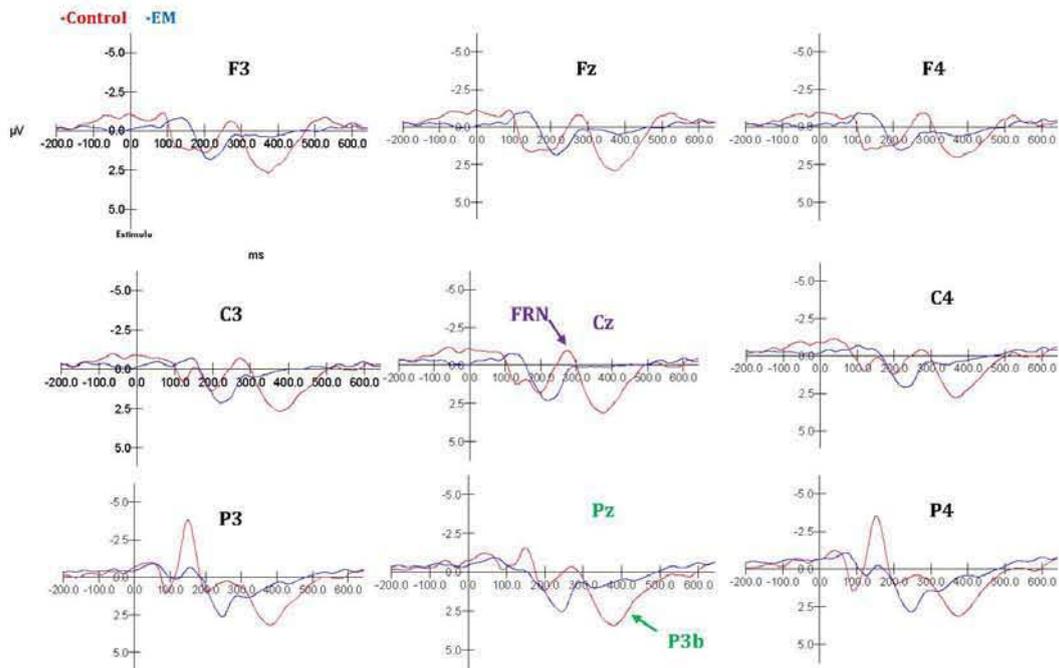


Figura 9.6 Evaluación del resultado de Ganancia: amplitudes y latencias de FRN y P3b
PRÉs posteriores a la retroalimentación de ganancia para cada grupo (EM y control) en los electrodos de línea media.
Nota: En Cz se señala el componente FRN y en Pz el componte P3b.

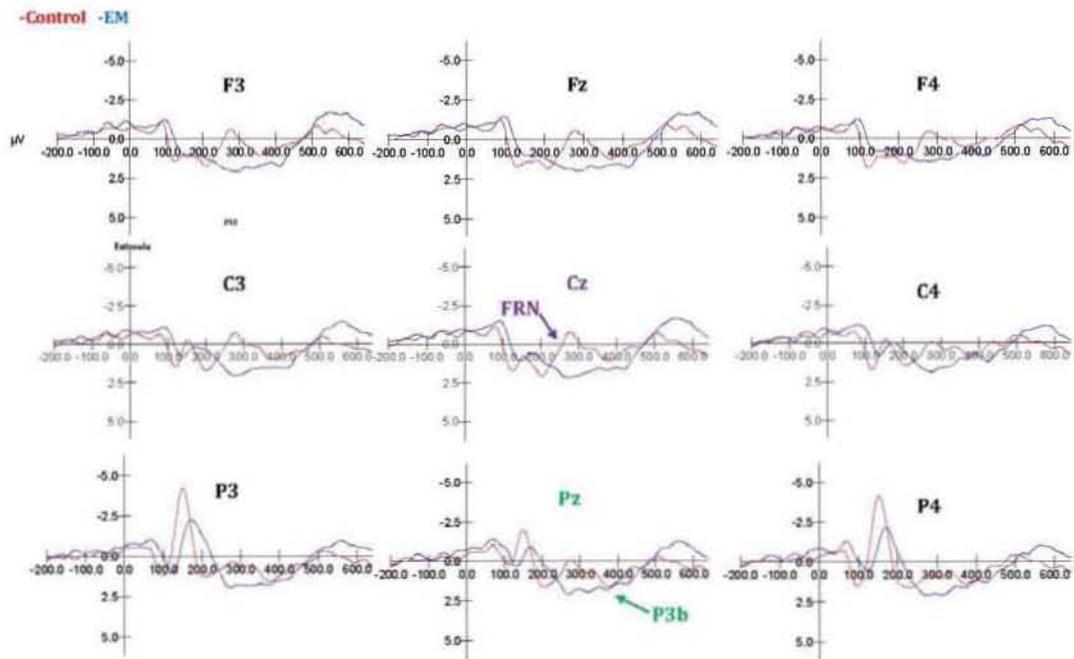


Figura 9.7 Evaluación del resultado de Pérdida: amplitudes y latencias de FRN y P3b
 PREs posteriores a la retroalimentación de pérdida para cada grupo (EM y control) en los electrodos de línea media.
 Nota: En Cz se señala el componente FRN y en Pz el componte P3b.

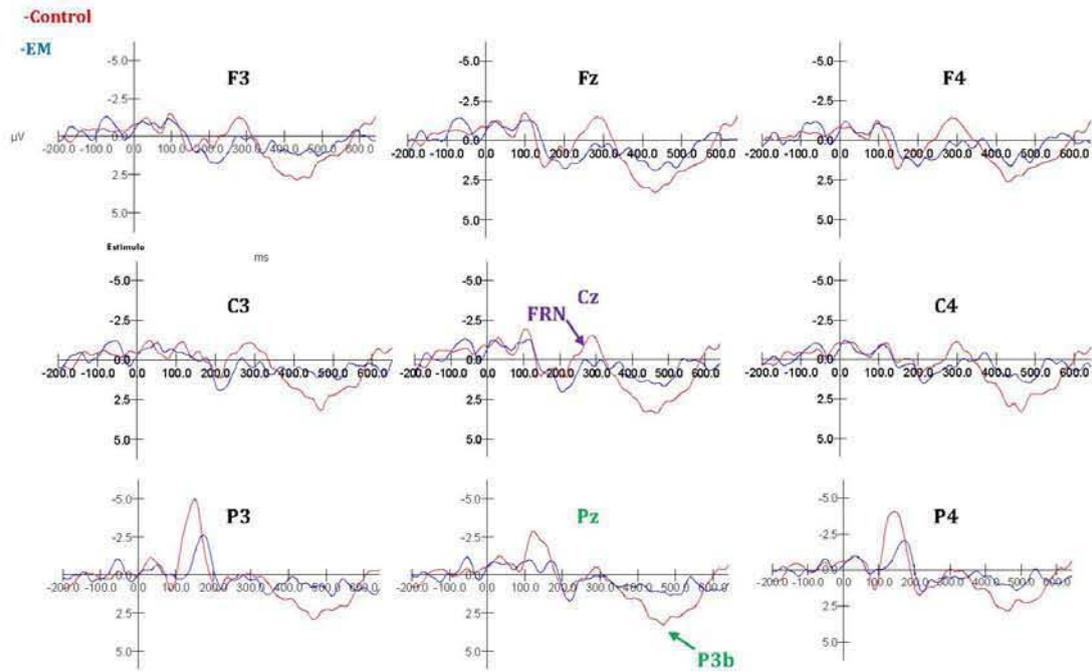


Figura 9.8 Evaluación del resultado de Nada: amplitudes y latencias de FRN y P3b
PREs posteriores a la retroalimentación de nada para cada grupo (EM y control) en los electrodos de línea media.
Nota: En Cz se señala el componente FRN y en Pz el componte P3b .

P3b

Por motivos descriptivos, en la tabla 9.2 se muestran las amplitudes y latencias medias de P3b, en el electrodo Pz, obtenidas por cada grupo según la retroalimentación (ganancia, pérdida y nada) (ver Figuras 9.6, 9.7 y 9.8).

Tabla 9.2 Medias±DE de amplitudes y latencias medias de P3b en Pz

RETROALIMENTACIÓN	Grupo Control		Grupo EM	
	AMPLITUD (µV)	LATENCIA (ms)	AMPLITUD (µV)	LATENCIA (ms)
Ganancia	4.39 (2.90)	395.9 (52.6)	4.09 (2.54)	380.70 (93.8)
Nada	5.20 (3.31)	421.8 (58.1)	4.01 (3.38)	412.10 (56.8)
Pérdida	2.89 (1.99)	389.5 (63.4)	4.34 (4.28)	368.13 (46.8)

No se encontraron diferencias significativas en las amplitudes de P3b entre el grupo de EM y el control. Sin embargo, el factor retroalimentación mostró un efecto significativo ($F(2,66)=4.13, p=0.027$). Como se observa en la Figura, las amplitudes varían según el tipo de retroalimentación: los sujetos controles obtuvieron la amplitud más alta después de la retroalimentación de nada y la más baja después de la retroalimentación de pérdida (ver Figura 9.9). También se observó una tendencia en la interacción entre la retroalimentación y el grupo ($F(2,66)=3.15, p=0.059$). La prueba post-hoc mostró diferencias significativas en las amplitudes de los sujetos controles entre pérdida-nada ($DM= 2.23, p=0.007$); no se encontraron diferencias entre ganancia-nada y ganancia-pérdida. No se observaron diferencias significativas en las amplitudes obtenidas por los pacientes con EM.

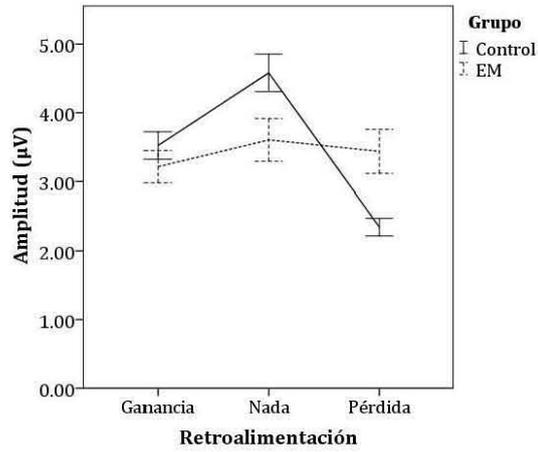


Figura 9.9 Medias \pm EE de la amplitud (μ V) de P3b respecto al factor Retroalimentación (ganancia, pérdida o nada), para cada uno de los grupos (EM y control)

En el análisis de las latencias de P3b no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de EM y el control. Tampoco se encontró un efecto significativo del factor grupo o de la interacción entre retroalimentación y grupo.

Funciones Ejecutivas

Memoria de trabajo

En la Prueba de Retención de Dígitos Inversos el grupo de EM obtuvo un puntaje total promedio de 4.4 (DS=1.5) y el grupo control de 5.4 (DE=1.9) (p=NS).

No se presentaron correlaciones significativas entre la Prueba de Retención de Dígitos Inversos y las variables del perfil conductual de TD.

Flexibilidad Cognitiva

Los puntajes promedios obtenidos por los pacientes de EM y los sujetos controles en el WCST se muestran en la tabla 9.3. De las variables analizadas del WCST, únicamente se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas perseverativas.

Tabla 9.3 Medias±DE de los puntajes obtenidos en el WCST por el grupo de EM y el grupo control

Variabes del WCST	Grupo EM	Grupo control	U	p
Total de ensayos	110.9 (23.8)	99.7 (18.8)	117	0.227
Total de aciertos	69.0 (13.7)	70 (10.1)	126	0.389
Total de errores	41.7 (26.5)	29.4 (23.3)	117	0.246
Total de respuestas perseverativas	24.6 (18.1)	13 (7.3)	93	0.05
Total de errores perseverativos	21.0 (14.6)	11.8 (6.9)	98	0.073
Total de categorías	3.9 (2.0)	4.9 (2.2)	105	0.084

Ninguna de las variables del WCST se correlacionó con las variables del perfil conductual de la tarea de TD.

Planeación

En la tabla 9.4 se muestran los puntajes obtenidos en el Test de la Torre de Londres por pacientes y controles. El tiempo total fue el único puntaje que presentó una diferencia significativa entre los grupos.

Tabla 9.4 Medias \pm DE de los puntajes obtenidos en el Test de la Torre de Londres por el grupo de EM y el grupo control

Variables de la Torre de Londres	Grupo EM	Grupo Control	U	p
No. total de movimientos	37.3 (17)	27.5 (16.7)	101	0.094
Tiempo Inicio (s)	66.2 (63.4)	61.8 (34.4)	140	0.703
Tiempo Total (s)	328.6 (113.2)	254.5 (85.9)	89.5	0.038

Ninguno de los puntajes analizados en el Test de la Torre de Londres se correlacionó significativamente con las variables del perfil conductual de la tarea de TD.

PREs y Funciones Ejecutivas

Evaluación de las opciones: amplitudes y latencias de P3b

La amplitud media de P3b en Pz (posterior a la presentación de las opciones) obtenida por los pacientes de EM se correlacionó significativamente con el índice de TD ($r_s=0.51$, $p=0.042$) (ver Figura 9.10). Ninguna de las otras variables analizadas se correlacionó significativamente con la amplitud de P3b.

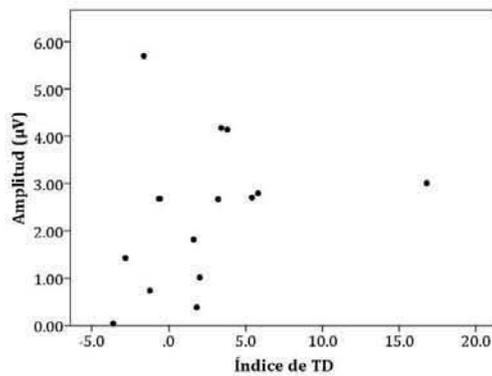


Figura 9.10 Gráfico de dispersión entre la amplitud (µV) media de P3b en Pz y el índice de TD de EM
Nota: $p=0.042$

La latencia media de P3b en Pz se correlacionó significativamente con los puntajes de los pacientes de EM en algunas de las variables medidas en el WCST: total de aciertos ($r_s=-0.537$, $p=0.032$), total de errores ($r_s=0.502$, $p=0.048$) y total de respuestas perseverativas ($r_s=0.498$, $p=0.05$) (ver Figuras 9.11, 9.12 y 9.13). La latencia de P3b no se correlacionó significativamente con el resto de las variables estudiadas.

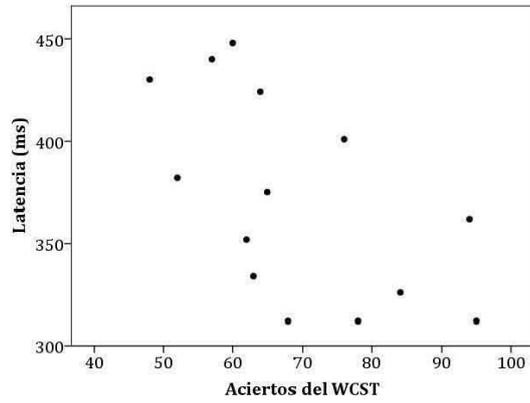


Figura 9.11 Gráfico de dispersión entre la latencia (ms) media de P3b en Pz y el número de aciertos en el WCST de EM

Nota: $p=0.032$

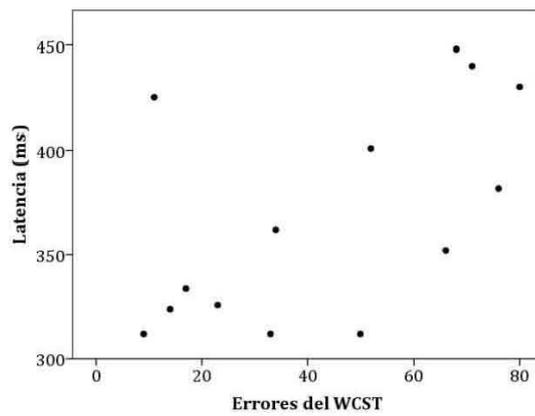


Figura 9.12 Gráfico de dispersión entre la latencia (ms) media de P3b en Pz y el número de errores en el WCST de EM

Nota: $p=0.048$

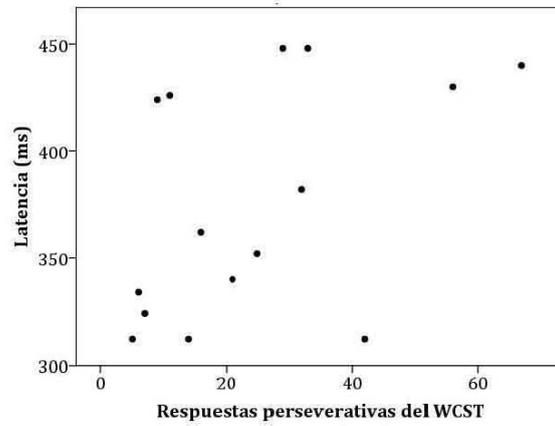


Figura 9.13 Gráfico de dispersión entre la latencia (ms) media de P3b en Pz y el número de respuestas perseverativas en el WCST de EM

Nota: $p=0.05$

Evaluación del resultado: amplitudes y latencias de FRN y P3b

FRN

Las latencias de FRN en Cz, posteriores a la retroalimentación de ganancia y nada, presentaron correlaciones significativas con el total de aciertos obtenidos por los pacientes de EM en el WCST (Ganancia: $r_s=0.542$, $p=0.03$ y Nada $r_s=0.67$, $p=0.005$) (ver Figuras 9.14 y 9.15). Ninguna de las otras variables analizadas se correlacionó significativamente con la amplitud o latencia de FRN.

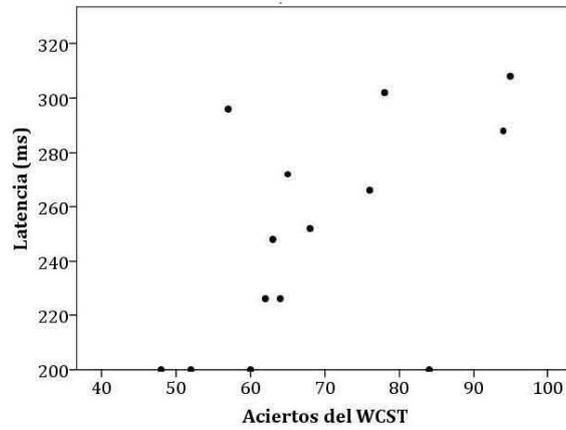


Figura 9.14 Gráfico de dispersión entre la latencia (ms) media, posterior a la retroalimentación de ganancia, de FRN en Cz y el número de aciertos en el WCST de EM

Nota: $p=0.03$

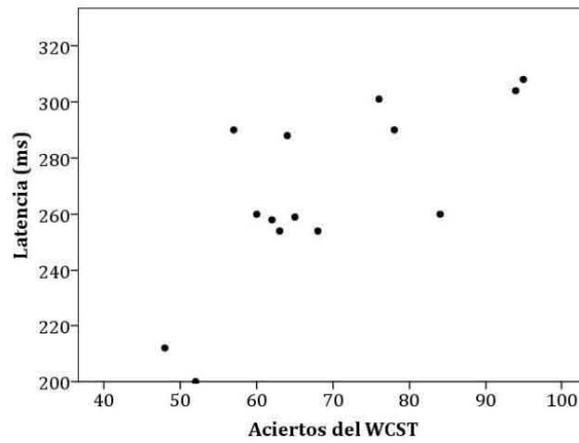


Figura 9.15 Gráfico de dispersión entre la latencia (ms) media, posterior a la retroalimentación de nada, de FRN en Cz y el número de aciertos en el WCST de EM

Nota: $p=0.005$

P3b

El total de movimientos realizados por los pacientes en el Test de la Torre de Londres se correlacionó con la amplitud de P3b en Pz, posterior a la retroalimentación de ganancia ($r_s = -0.685$, $p = 0.017$), y con su latencia en Pz, posterior a la retroalimentación de pérdida ($r_s = 0.567$, $p = 0.022$) (ver Figuras 9.16 y 9.17). La latencia o la amplitud de P3b no se correlacionaron significativamente con el resto de las variables analizadas.

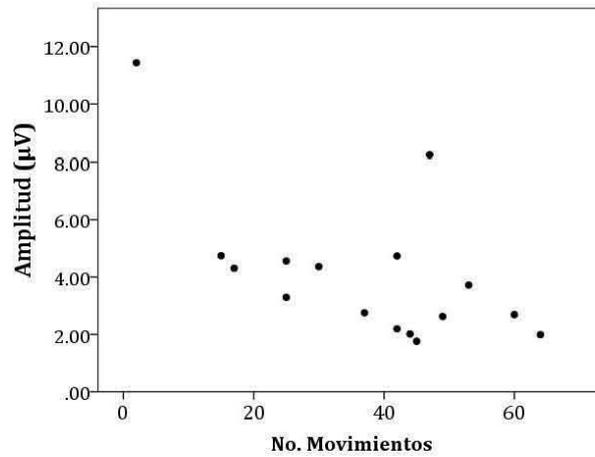


Figura 9.16 Gráfico de dispersión entre la amplitud (µV) media, posterior a la retroalimentación de ganancia, de P3b en Pz y el número de movimientos en el Test de la Torre de Londres de EM

Nota: $p = 0.017$

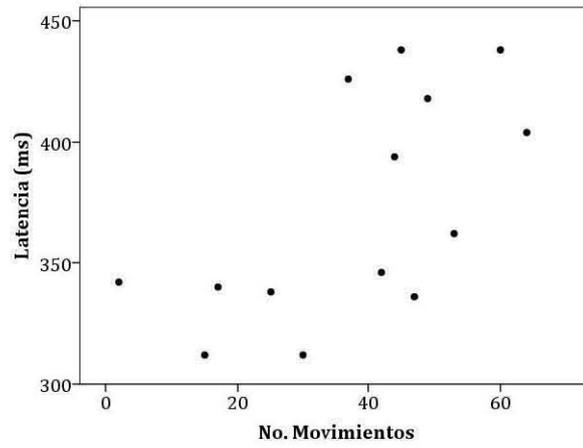


Figura 9.17 Gráfico de dispersión entre la latencia (ms) media, posterior a la retroalimentación de pérdida, de P3b en Pz y el número de movimientos en el Test de la Torre de Londres de EM
Nota: $p=0.022$

X. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que los pacientes con EM presentan un menor rendimiento en tareas que requieren TD, en comparación con sujetos sanos. En el presente estudio, los pacientes con EM obtuvieron el menor índice de TD pues eligieron más cartas desfavorables que los sujetos controles.

Las investigaciones sobre TD en pacientes con EM han mostrado resultados similares a los presentados previamente. García et al. (2008, 2009), Kleeberg et al. (2004), Nagy et al. (2006), Roca et al. (2008) y Simioni et al. (2009) han valorado, mediante pruebas neuropsicológicas (p.ej. la IGT), la TD en pacientes con EM y han observado que los pacientes muestran ejecuciones sensiblemente inferiores que los sujetos sanos. García et al. (2008) proponen que las alteraciones en la TD podrían deberse a dificultades para invertir el aprendizaje realizado anteriormente.

Por otro lado, el perfil de ejecución y el índice de TD de los pacientes con EM de este estudio indican que estos sí lograron invertir el aprendizaje previo. El índice de TD nos muestra que los pacientes seleccionaron más cartas favorables que desfavorables. El perfil de ejecución no presenta una tendencia de preferencia de elección, por lo que se considera que es ambiguo. Posiblemente el déficit en tareas de TD se deba a que los pacientes con EM presentan alteraciones en el control inhibitorio. Es decir, los pacientes aprenden las contingencias pero no logran controlar sus respuestas adecuadamente, por lo que perseveran en sus elecciones desventajosas, seleccionando más opciones desfavorables que sujetos sanos.

Desde una perspectiva neuroanatómica se considera que el déficit en la TD en los pacientes con EM se debe a la desconexión funcional entre corteza orbitofrontal y estructuras cortico-subcorticales, provocada por la afectación de sustancia blanca subcortical (García et al., 2008; García et al., 2009).

En cuanto a los PREs, las amplitudes y latencias del componente P3b -indicador del procesamiento de evaluación de las opciones de elección (Martin y Potts, 2009; Nieuwenhuis et al., 2005)- no presentaron diferencias significativas. Por lo tanto, las

discrepancias en la ejecución de la tarea de TD entre pacientes y controles no se deben a una alteración en el proceso de evaluación de las alternativas. Por otro lado, Martin y Potts (2009) proponen que el componente P3b refleja un procesamiento pre-respuesta de la evaluación de los riesgos. Los resultados de la presente investigación concuerdan con esta hipótesis, pues la latencia media de P3b en Pz, posterior a la presentación de las opciones, de pacientes (374 ms) y controles (377 ms) fue anterior a la elección conductual de las alternativas.

Las diferencias en las amplitudes medias de FRN entre pacientes y controles no fueron significativas. Sin embargo, el tipo de retroalimentación que recibió el sujeto (ganancia, pérdida o nada) determinó la amplitud de FRN, lo que concuerda con lo reportado en la literatura (Kamarajan et al., 2009; Masaki et al., 2006; Pallares et al., 2008; Yeung et al., 2005). Por otro lado, la interacción significativa entre retroalimentación y grupo (EM y control) indica que ambos factores influyen en la amplitud de este componente. Las similitudes de las amplitudes de FRN obtenidas por el grupo EM indican que los pacientes no diferencian claramente las pérdidas de las ganancias. Posiblemente presentan poca sensibilidad ante el castigo (pérdida) pues tienden a elegir más cartas desfavorables que los sujetos controles a lo largo de la tarea. Por otro lado, el análisis de las latencias de FRN mostró un efecto significativo del factor grupo. Los pacientes con EM tienden a presentar latencias más tempranas en comparación a los sujetos controles. Si los pacientes no diferencian claramente la pérdida de la ganancia, es posible que dicho déficit se refleje en un procesamiento más rápido pero erróneo.

FRN refleja un proceso de evaluación temprana del factor motivacional (pérdida/ganancia) del resultado obtenido después de una elección (Kamarajan et al., 2009; Martin y Potts, 2009; Masaki et al., 2006; Yeung et al., 2005). Las similitudes presentadas en las amplitudes del grupo de EM, muestran que los pacientes pueden presentar alteraciones en la evaluación temprana del resultado de una decisión.

Las amplitudes y latencias de P3b -índice del procesamiento de evaluación profunda del resultado (Kamarajan et al., 2009; Martin y Potts, 2009)- no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, las latencias de los pacientes tienden a ser más tempranas

que la de los sujetos controles. Por otro lado, el factor retroalimentación (ganancia, pérdida y nada) mostró un efecto significativo en las amplitudes de P3b. Se sabe que la presencia de estímulos con relevancia motivacional (p.ej. ganancia y pérdida) determina la amplitud de dicho componente (Cohen y Aston-Jones, 2005; Cutmore y Muckert, 1998; Kamarajan et al., 2009; Martin y Potts, 2009; Mennnes et al., 2008; Nieuwenhuis et al., 2005). Las similitudes de las amplitudes de P3b del grupo EM después de la retroalimentación de ganancia y pérdida, corroboran que los pacientes posiblemente presentan poca sensibilidad al castigo (pérdida). Si los pacientes con EM presentan alteraciones en la evaluación temprana del resultado (FRN), es posible que dichas deficiencias se reflejen en un procesamiento rápido y erróneo de evaluación profunda (valencia y magnitud) del mismo (P3b).

Dentro de las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes con EM se encuentra el déficit en las FE (Arango et al., 2007; Arnett y Forn, 2007; Oreja y Lubrini, 2009; Rao, 2004; Roca et al., 2008). En el presente estudio, los pacientes mostraron un menor rendimiento en la WCST (respuestas perseverativas) y en el Test de la Torre de Londres (tiempo total de ejecución). Dichos resultados concuerdan en que los pacientes con EM presentan deficiencias en tareas que requieren de planeación y flexibilidad cognitiva. Algunos autores señalan que las alteraciones de las FE en la EM podrían explicarse por la relación que existe entre estos déficits y el grado de lesiones que presenten los pacientes en la sustancia blanca frontal (Arnett y Forn, 2007; Foong et al., 1997; Roca et al., 2008).

Ninguno de los puntajes obtenidos por los pacientes con EM en las pruebas de FE (Prueba de Retención de Dígitos Inversos, WSCT y Test de la Torre de Londres) se correlacionó con las variables del perfil conductual de la tarea experimental de TD (tiempo de reacción e índice de TD). Varios estudios concuerdan en que el pobre desempeño de los pacientes con EM en tareas de TD (p.ej. la IGT) no se relaciona con la presencia de alteraciones en FE o a deterioro cognitivo global (Kleeberg et al., 2004; Nagy et al., 2006; Roca et al., 2008; Simioni et al., 2008; Simioni et al., 2009).

La correlación positiva de la amplitud de P3b, posterior a la presentación de las opciones, con la elección de cartas favorables (a mayor amplitud, mayor índice de TD) indica que la

evaluación de las opciones influye en la elección de alternativas ventajosas. Así mismo, la flexibilidad cognitiva se asocia con la evaluación de las opciones, pues la latencia de P3b correlacionó significativamente con algunos puntajes obtenidos por los pacientes en el WCST. Por ejemplo, se observó que la latencia se correlacionó negativamente con el número de aciertos (a menor latencia, mayor número de aciertos) y positivamente con el número de errores y respuestas perseverativas (a mayor número de errores y respuestas perseverativas, mayor latencia).

El proceso de evaluación temprana del resultado también se asoció con la flexibilidad cognitiva, pues se observó que las latencias de FRN posteriores a la retroalimentación (ganancia y nada) se correlacionaron positivamente con el número de aciertos obtenidos en el WCST por los pacientes (a mayor latencia, mayor número de aciertos). Posiblemente aquellos pacientes que obtuvieron un mayor número de aciertos y evitaron perseverar en el WCST, utilizaron eficazmente la retroalimentación brindada pues realizaron una adecuada evaluación temprana de los resultados obtenidos de sus elecciones. Por otro lado, estudios conductuales de TD en pacientes neurológicos (epilepsia) respaldan la asociación entre TD y flexibilidad cognitiva pues se ha encontrado que el grado de perseveración se asocia con la elección de opciones desfavorables en tareas de TD (Labudda, 2009).

La planeación se asoció con la evaluación profunda de los resultados obtenidos después de una elección. El total de movimientos realizados por los pacientes en el Test de la Torre de Londres se correlacionó negativamente con la amplitud de P3b, posterior a la retroalimentación de ganancia (a mayor amplitud, menor número de movimientos) y positivamente con la latencia de P3b, posterior a la retroalimentación de pérdida (a mayor latencia, mayor número de movimientos). Algunos estudios neuropsicológicos de TD en adicciones han mostrado que las habilidades de planeación se relacionan con la elección de alternativas favorables en tareas de TD (Brand et al., 2008).

Ninguna de las características de los componentes (amplitud y latencia) se correlacionaron con los puntajes de la Prueba de Retención de Dígitos Inversos.

Posiblemente el grado de MT que requería la tarea de TD utilizada en este estudio no es tan significativo para la evaluación del resultado (FRN y P3b).

Las correlaciones obtenidas entre los componentes P3b y FRN con algunas FE (flexibilidad cognitiva y planeación) respaldan la hipótesis de Bechara, Damasio, Tranel y Anderson (1998), que indica que la TD y las FE son procesos asimétricamente relacionados, como se expuso anteriormente.

Los resultados obtenidos en esta investigación señalan que el déficit en la TD de pacientes con EM podría deberse a deficiencias en el control inhibitorio y a una menor sensibilidad ante las pérdidas. Por otro lado, la evidencia electrofisiológica obtenida indica que esta población clínica puede presentar déficits en el procesamiento de evaluación de los resultados de una elección (etapa 3 del proceso de TD). Sin embargo, es importante llevar a cabo más estudios que aclaren la naturaleza de las alteraciones en TD en los pacientes con EM.

Una de las principales ventajas de la presente investigación es ser pionera en el estudio de la TD mediante PREs en pacientes con EM. Los resultados encontrados brindan evidencia electrofisiológica relevante para conocer mejor el proceso de TD y el perfil neuropsicológico de dichos pacientes. Por otro lado, el uso de PREs aportó ventajas importantes pues al ser una técnica no invasiva y de alta resolución temporal, representó un método de estudio confiable y accesible. Sin embargo, las limitaciones fueron la batería de pruebas neuropsicológicas pues sólo abarcó algunas FE y el tamaño de la muestra pues al ser pequeña impidió una mayor representatividad de esta población clínica.

Para estudios futuros se sugiere estudiar muestras grandes que incluyan diferentes formas de EM y utilizar una batería neuropsicológica amplia que abarque más FE y otros procesos cognitivos. El papel de las emociones en la TD es muy importante, se recomienda llevar a cabo investigaciones donde se comparen pacientes con EM con y sin desórdenes emocionales (p.ej. euforia y depresión).

XI. CONCLUSIONES

Toma de Decisiones

Perfil conductual

1. Los pacientes con EM muestran un menor rendimiento en tareas que evalúan TD, en comparación con sujetos sanos.
2. El déficit de la TD en pacientes con EM puede deberse a la presencia de alteraciones en el control inhibitorio.

PREs: P3b y FRN

1. Los componentes P3b y FRN representan procesos distintos dentro de la TD. P3b representa la evaluación pre-respuesta de las alternativas de elección y la evaluación profunda (valencia y magnitud) del resultado obtenido de dicha decisión. En cambio, FRN refleja la evaluación temprana del factor motivacional (pérdida/ ganancia) del resultado obtenido después de una elección.
2. La retroalimentación que recibe el sujeto después de su elección (ganancia, pérdida o nada) determina la amplitud de P3b y FRN.
3. Los pacientes con EM procesan de forma distinta las ganancias y las pérdidas, en comparación a sujetos sanos. Al parecer, los pacientes presentan menor sensibilidad a las pérdidas (castigos).
4. Las similitudes de las amplitudes de FRN (posteriores a la retroalimentación de ganancia y pérdida) en los pacientes con EM, muestran que esta población clínica puede presentar alteraciones en el procesamiento de evaluación temprana del resultado obtenido de una elección (etapa 3 del proceso de TD).
5. Las similitudes de las amplitudes de P3b (posteriores a la retroalimentación de ganancia, nada y pérdida) en los pacientes con EM, muestran que pueden presentar déficit en el procesamiento de evaluación profunda del resultado obtenido de una decisión (etapa 3 del proceso de TD).

Funciones Ejecutivas

1. Los pacientes con EM presentan alteraciones en algunas FE, tales como planeación y flexibilidad cognitiva.
2. El perfil conductual de los pacientes con EM en las tareas de TD no se correlaciona con la ejecución en pruebas de FE.

PREs y Funciones Ejecutivas

1. La evaluación de las opciones (P3b) se asocia con el proceso de elección y con la flexibilidad cognitiva.
2. La evaluación temprana del resultado (FRN) se asocia con la flexibilidad cognitiva.
3. La evaluación profunda del resultado (P3b) se asocia con la capacidad de planeación.
4. Las correlaciones de los PREs con algunas FE (flexibilidad cognitiva y planeación) apoyan la hipótesis que indica que la TD y las FE son procesos asimétricamente relacionados.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arango, J. DeLuca, J. y Chiaravalloti, N. (2007). "El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple". *Psicothema*; 19,1:1-6.
2. Arnett, P. y Forn, C. (2007). "Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple". *Revista de Neurología*; 44, 3:1666-172.
3. Ardilla, A. y Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología Clínica*. México: Manual Moderno.
4. Andreassi, J. (2007). *Psychophysiology, Human behavior and physiological response*. Londres: Lawrence Erlbaum Associates.
5. Baddeley, A. (1992). "Working memory". *Science*; 255:556-559
6. Baddeley, A. (2003). "Working memory: looking back and looking forward". *Nature Reviews, Neuroscience*; 4:829-839.
7. Bahamón, M. (2006). "Juego patológico: revisión de tema". *Rev.colomb.psiquiatri*; 35(3): 381-400.
8. Bechara, A. (2004). "The role emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage". *Brain and Cognition*; 55:30-40.
9. Bechara, A. y Damasio, A. (2005) "The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision". *Games and Economic Behavior*; 52:336-372.
10. Bechara, A. Damasio, H. y Damasio, A. (2000). "Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex". *Cerebral Cortex*; 10:295-307.
11. Bechara, A. Damasio, A. Damasio, H. y Anderson, S. (1994). "Insensitivity to future consequences following damage to human frontal cortex". *Cognition*; 50:7-15.
12. Bechara, A. Damasio, H. Tranel, D. y Anderson, S. (1998). "Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex". *Journal of Neuroscience*; 18:428-437.
13. Bechara, A. Dolan, S. Denburg, N. Hindes, A. Anderson, S. y Nathan, P. (2001). "Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers". *Neuropsychology*; 39: 376-89.
14. Bechara, A. y Reimann, M. (2010). "The somatic marker framework as a neural theory of decision-making: Review, conceptual comparisons, and future neuroeconomic research". *Journal of Economic Psychology*; 31(5): 767-776.
15. Bechara, A. Tranel, D. y Damasio, H. (2000). "Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions". *Brain*; 123: 2189-2202.
16. Beck, A. (1987). *Beck Depression Inventory*. San Antonio, USA: Psychological Corporation.
17. Berg, E. (1948). "A simple objective technique for measuring flexibility in thinking". *J Gen Psychol*; 39:15-22.
18. Brand, M. Roth-Bauer, M. Driessen, M. y Markowitsch, H. (2008) "Executive functions and risky decision-making in patients with opiate dependence". *Drug and Alcohol Dependence*; 97: 64-72.
19. Carretero, J. Bowakim, W. y Acebes, J. (2001). "Actualización: esclerosis múltiple". *Medifam*; 11:516-529.

20. Cavedini, P. (2009). *Decisional processes in obsessive-compulsive spectrum disorders, from neuropsychology to clinical implications*. Tesis Doctoral. Amsterdam: Maastricht University.
21. Cavedini, P. Riboldi, G. D'Annuncci, A. Belotti, P. Cisima, M. y Bellodi, L. (2002) "Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes". *Neuropsychologia*; 40:205-211.
22. Cavedini, P. Riboldi, G. Keller, R. D'Annuncci, A. y Bellodi, L. (2002). "Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients" *Biological Psychiatry*, 51:334-341.
23. Clark, L. Cools, R. y Robbins, T. (2004). "The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision-making and reversal learning". *Brain and Cognition*; 55: 41-53.
24. Corona, T. y Flores, J. (2009). "Esclerosis múltiple (EM) en América Latina". *Revista Española de Esclerosis Múltiple*; 12:5-8.
25. Cuevas, C. (2007). *Fronteras en la Esclerosis Múltiple*. México: Planeación y Desarrollo Editorial, S.A. de C.V.
26. Cutmore, R. y Muckert, T. (1998). "Event-related potentials can reveal differences between two decision-making groups". *Biological Psychology*; 47:159-179.
27. Damasio, A. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Grosset/Putnam.
28. Da Rocha, F. Malloy, L. Vassalo, N. Romano, A. De Marcoa, L. y Correea, H. (2008). "Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive-compulsive disorder" *Behavioral Brain Research*; 195(1):159-63.
29. De Andrés, C. (2003). "Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento". *Rev Neuro*; 36 (11):1058-1064.
30. Doya, K. (2008). "Modulators of decision making" *Nature neuroscience*; 11(4): 410-416.
31. Ernst, M. Nelson, E. McClure, E. Monk, C. Munson, S. Eshel, N. Zarahn E. Leibenluft, E. Zametkin, A. Towbin, K. Blair, J. Charney, D. y Pine, D. (2004). "Choice selection and reward anticipation: an fMRI study". *Neuropsychologia*; 42(12):1585-1597.
32. Ernst, M. y Paulus, M. (2005). "Neurobiology of Decision Making: A Selective Review from a Neurocognitive and Clinical Perspective". *Biological Psychiatry*; 58:597-604.
33. Etchepareborda, M. (1997). "Evaluación neurocognitiva". *Revista de Neurología*; 25(141):709-714.
34. Fellows, L. (2006) "Deciding how to decide: ventromedial frontal lobe damage affects information acquisition in multi-attribute decision making". *Brain*; 129: 944-952.
35. Fabiani, M. Gratton, G. y Coles, M. (2000). "Event-Related brain potentials". En Cacioppo, J. Tassinary, L. y Berntson, G. (Eds.). *Handbook of psychophysiology*. (pp.53-84). Nueva York: Cambridge University Press.
36. Fernández, O. (2010). "Epidemiología". En Corona, T. y Flores, J. (Eds.). *Esclerosis Múltiple*. (pp- 5-25). México: Editorial Médica Panamericana.
37. Flores, J. (2007). *Manual de Esclerosis Múltiple para Médicos y Pacientes*. México: AC Producciones.

38. Floresco, S. y Ghods-Sharifi, S. (2007). "Amygdala-prefrontal cortical circuitry regulates effort-based decision making". *Cerebral Cortex*; 17:251-260.
39. Foong, J. Rozewicz, L. Quaghebeur, G. Davie, C. Kartsounis, L. Thompson, A. Miller, D. y Ron, M. (1997). "Executive function in multiple sclerosis, the role of frontal lobe pathology". *Brain*; 12:15-26.
40. Frank, M. Scheres, A. y Sherman, S. (2007). "Understanding decision-making deficits in neurological conditions: insights from models of natural action selection". *Phil. Trans. R. Soc. B*; 362:1641-1654
41. García, A. Rodríguez, P. Vendrell, P. Junqué, C. y Roig, T. (2008). "Disfunción orbitofrontal en la esclerosis múltiple: Iowa Gambling Task". *Psicothema*; 20(3):445-449.
42. García, A. Enseñat, A. Sánchez, R. y Roig, T. (2009). "Evaluación de la toma de decisiones en dos forma evolutivas de la esclerosis múltiple". *Neurología*;24(2):94-97.
43. González, J. Vázquez, M. Vaquero, E. Duque, P. Borges, M. Gamero, M. Gómez, C. e Izquierdo, G. (2006). Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neuroscience*, 7(39).
44. Haberland, C. (2007). *Clinical neuropathology: text and color atlas*. Nueva York, Nueva York: Demos.
45. Hajcak, G., Moser, J., Holroyd, C. y Simons, R. (2006). "The feedback-related negativity reflects the binary evaluation of good versus bad outcomes". *Biological Psychology*; 71: 148-154.
46. Heerey, E. Bell-Warren, K. y Gold, JM. (2008) "Decision-making impairments in the context of intact reward sensitivity in schizophrenia". *Biol Psychiatry*; 64 (1):62-69.
47. Hewig, J. Trippe, R. Hecht, H. Coles, M. Holroyd, C. y Miltner, W. (2006). "Decision-Making in Blackjack: An electrophysiological Analysis". *Cerebral Cortex*; 17:865-8777.
48. Hinson, J. Jameson, T. y Whitney, P. (2002). "Somatic markers, working memory, and decision making". *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*; 2:341-353.
49. Jameson, T. Hinson, J. y Whitney, P. (2004). "Components of working memory and somatic markers in decision making". *Psychonomic Bulletin & Review*; 11(3):515-520.
50. Jurado, S. Villegas, M. Méndez, L. Rodríguez, F. Loperena, V. y Varela, R. (1998). "La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para residentes de la ciudad de México". *Salud Mental*; 21(3):26-31.
51. Jódar, M. (2004). "Funciones cognitivas del lóbulo frontal". *Revista de Neurología*; 39(2):178-182.
52. Kamarajan, C., Porjesz, B., Rangaswamy, M., Tang, Y., Chorlian, D., Padmanabhapillai, A. Saunders, R., Pandey, AK. Roopesh, BN., Manz, N. Stimus, AT. y Begleiter, H. (2009). "Brain signatures of monetary loss and gain: Outcome-related potentials in a single outcome gambling task". *Behavioral Brain Research*; 197:62-76. Kleeberg, J. Bruggimann, L. Annoni, J. Van Melle, G.
53. Bogousslavsky, J y Schluep, M. (2004). "Altered Decision-Making in Multiple Sclerosis: A Sign of Impaired Emotional Reactivity?" *Ann Neurol*; 5(6):787-795.

54. Labudda, K. Frigge, K. Horstmann, S. Aengenend, J. Woermann, F. Ebner, A. Markowitscha, H. y Branda, M. (2009). "Decision making in patients with temporal lobe epilepsy". *Neuropsychologia*; 47:50-58.
55. Lezak, M., Howieson, M. y Loring, D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. United States of America: Oxford, Press.
56. Luck, S. (2005). *An Introduction to the event-related potential technique*. The MIT Press.
57. Manes, F. Sahakian, B. Clark, L. Rogers, R. Antoun, N. Aitken, M. y Robbins, T. (2002). "Decision-making process following damage to the prefrontal cortex". *Brain*; 125:624-639.
58. Martin, L. y Potts, G. (2009). "Impulsivity in decision-making: An event-related investigation". *Personality and Individual Differences*; 46:303-308.
59. Masaki, H. Takeuchi, S. Gehring, W. Takasawa, N. y Yamasaki, K. (2006). "Affective-motivational influences on feedback-related ERPs in a gambling task". *Brain Research*; 1105:110-12
60. Martínez, A. (2002) "Potenciales evocados auditivos de larga latencia (PEALL)". *Universitas Psychologica*; 1(1):67-80.
61. Martínez, J. Sánchez, J. Bechara, A. y Román, F. (2006). "Mecanismos cerebrales de la toma de decisiones". *Revista de Neurología*; 42,7:411-418.
62. Mccurry, S. Edland, S. Teri, L. Kukull, J. McCormick, W. Larson, E. (1999). "The cognitive abilities screening instrument (CASI): Data from cohort of 2524 cognitively intact elderly". *International Journal of Geriatric Psychiatry*; 14:882-888.
63. Mennes, M. Wouters, H. Bergh, B. Lagae, L. y Stiers, P. (2008). "ERP correlates of complex decision making in a gambling paradigm: Detection and resolution of conflict". *Psychophysiology*, 45:714-720.
64. Micheli, F. Nogués, M. Asconapé, J. Fernández Pardal, M. y Biller, J. (2002). *Tratado de Neurología Clínica*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, S.A.
65. Mimura, M. Oeda, R. Kawamura, M (2006). "Impaired decision-making in Parkinson's disease" *Parkinsonism & Related Disorders*; 12(3):169-175.
66. Nagy, H. Bencsik, K. Rajda, C. Benedek, K. Beniczky, S. Kéri, S. y Vécsei, L. (2006). "The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis". *Journal of the International Neuropsychological Society*; 12:559-565.
67. Nieuwenhuis, S. Cohen, J. y Aston-Jones, G. (2005). "Decision Making, the P3, and the Locus Coeruleus-Norepinephrine System". *Psychological Bulletin*; 131(4):510-532.
68. Nieto, A. Del Pino, M. Barroso, J. Olivares, T. y Hernández, M. (2008). "Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas". *Psicothema*; 20(4):583-588.
69. Oreja, C. y Lubrini, G. (2009). "Deterioro cognitivo en esclerosis múltiple". *Revista española de esclerosis múltiple*; 12:9-16.
70. Paulus, M. (2005). "Neurobiology of decision-making: Quo vadis?" *Cognitive Brain Research*, 23:2-10

71. Pallares, J. Cucurell, D. Cunillera, T. García, R. Pueyo, A. Münte, T. y Rodríguez, A. (2008). "Human oscillatory activity associated to reward processing in a gambling task". *Neuropsychologia*;46:241-248.
72. Pelosi, L. Geesken, JM. Holly, M. Hayward, M. y Blumhardt, LD. (1997) "Working memory impairment in early multiple sclerosis, Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy". *Brain*; 120, 2039-2058.
73. Peña-Casanova, J. Gramunt, N. y Gich, J. (2004). *Test Neuropsicológicos*. España: Masson.
74. Pia, M. Ponziani, G. Siracusa, G. y Sorbi, S. (2001) "Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis, A reappraisal after 10 years". *Arch Neurol*; 58:1602-1606.
75. Pinel, J. (2001). *Biopsicología*. (4ª Ed.). España: Pearson Educación, S.A.
76. Polich, J. (2007). "Updating P3000: An integrative theory of P3a and P3b". *Clinical Neurophysiology*; 118:2128-2148.
77. Polich, J. y Criado, J. (2006). "Neuropsychology and neuropharmacology of P3a y P3b". *International Journal of Psychophysiology*; 60:172-185.
78. Knutson, B. Fong, G. Bennett, S. Adams, C. y Hommer, D. (2003). "A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI". *Neuro Image*; 18(2):263-272.
79. Rangel, A. Camerer, C. y Montague, R. (2008). "A framework for studying the neurobiology of value-based decision making". *Nature Reviews Neuroscience*;9:545-556.
80. Rao, S. (2004) "Cognitive Function in Patients with Multiple Sclerosis: Impairment and Treatment". *International Journal of MS Care*; 1:9-22.
81. Roca, M. Torralva, T. Meli, F. Fiol, M. Calcagno, ML. Carpintiero, S. De Pino, G. Ventrice, F. Martín, ME. Vita, L. Manes, F. y Correale, J (2008). "Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts". *Multiple Sclerosis*; 14:364-369.
82. Rodríguez, M. González, S. Corona, T. y Flores, J. (2010). "Epidemiología". En Corona, T. y Flores, J. (Eds.). *Esclerosis Múltiple*. (Pp.: 89-96). México: Editorial Médica Panamericana.
83. Rogers, R. Everitt, B. Baldacchino, A. Blackshaw, A. Swainson, R. y Wynne, K. (1999). "Dissociable deficits in the decision making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan depleted normal volunteers: Evidence for monoaminergic mechanisms". *Neuropsychopharmacology*; 20:322-339.
84. Shallice, T. (1982). "Specific impairments of planning". *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci*. 298:199-209.
85. Simioni, S. Ruffieux, C. Kleeberg, J. Bruggimann, L. Annoni, JM. y Schlupe, M. (2008). "Preserved decision making ability in early multiple sclerosis". *J Neurol*; 255:1762-1769.
86. Simioni, S. Ruffieux, C. Kleeberg, J. (2009). "Progressive decline of decision-making performances during multiple sclerosis". *Journal of the International Neuropsychological Society*; 15:291-295.

87. Simón, V. (1997). "La participación emocional en la toma de decisiones". *Psicothema*; 9(2):365-376.
88. Simioni, S. Ruffieux, C. Bruggimann, L. Annoni, JM. y Schluep, M. (2007) "Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis". *Swiss Med Wkly*;137:496-501.
89. Smith, E. y Kosslyn, S. (2008). *Procesos Cognitivos. Modelos y bases neurales*. Madrid: Pearson Educación, S.A.
90. Stout, J. Rodawalt, W. y Siemers, E. (2001) "Risky decision making in Huntington's disease" *Journal of the International Neuropsychological Society*;7(1):92-101.
91. Teng, E. (1999). *Manual of the Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) Versions E-1.0*. Los Angeles, CA: University of Southern School of Medicine.
92. Toplak, M. Sorge, G. Benoit, A. West, R. y Stanovich, K. (2010) "Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa gambling task performance, executive functions, and intelligence". *Clinical Psychology Review*;30(5):562-81.
93. Tranel, D. y Damasio, A. (2000). "Neuropsychology and behavioral neurology". En Cacioppo, J. Tassinari, L. y Berntson, G. (Eds.). *Handbook of psychophysiology*. (pp.119-141). Nueva York: Cambridge University Press.
94. Verdejo, A. (2006). *Funciones ejecutivas y toma de decisiones en drogodependientes: Rendimiento neuropsicológico y funcionamiento cerebral*. Tesis Doctoral. España: Universidad de Granada.
95. Verdejo, A. Aguilar de Arcos, F. y Pérez-García, M. (2004) "Alteraciones de los procesos de toma de decisiones vinculados al córtex prefrontal-ventromedial en pacientes drogodependientes". *Rev Neurol*; 38(7):601-606.
96. Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III) Administration and Scoring Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
97. Wheeler, E. y Fellows, L. (2008). "The human ventromedial frontal lobe is critical for learning from negative feedback". *Brain*; 131:1323-1331.
98. Wilson, R. y Keil, F. (1999) *The MIT encyclopedia of the cognitive sciences*. England: The MIT Press.
99. Yeung, N. Holroyd, C. y Cohen, J. (2005). "ERP correlates of feedback and reward processing in the presence and absence of response choice". *Cerebral Cortex*; 15:535-544.