



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Psicología**

**Análisis conceptual de la participación de sincicios neurales en el  
proceso de toma de decisiones**

**Que presenta:**

**Luis Ricardo Aparicio Zárate**

**Que para obtener el título de:**

**Licenciado en Psicología**

**Dr. Gabriel Gutiérrez Ospina**

**Ciudad Universitaria. CD. MX. 2022**



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 la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Psicología por hacer posible la meta de realizar mi formación académica profesional en sus instalaciones y de la mano de su personal y profesorado, a través de todo el repertorio de actividades escolares y extraescolares, que en conjunto han permitido mi crecimiento personal y profesional.

A Distribuidora Biolife S.A de C.V., por haberme otorgado la oportunidad de incursionar en actividades profesionales bajo un ambiente fértil para las ideas, y por proporcionarme los medios para realizar la presente tesis.

Al Instituto de Investigaciones Biomédicas por permitirme la continuación de mis estudios, la realización del servicio social, y la posibilidad de ampliar mis conocimientos.

A título personal

Al Dr. Gabriel Gutiérrez Ospina por el tiempo y esfuerzo dedicados, así como las reflexiones y enseñanzas imprescindibles para guiarme en la construcción de este proyecto; y a su apoyo que encontré absoluto y crucial para mi crecimiento profesional y personal, por ser un maestro y un amigo. Al Dr. Hugo Sánchez, por su disposición e interés en este trabajo, y por el esfuerzo entregado. A los doctores parte del sínodo, Óscar Zamora, Zeidy Muñoz y Laura Ramos por sus comentarios que han enriquecido mi trabajo y mi pensamiento.

A mis padres, por guiarme y ser mi apoyo siempre, por sus sacrificios, por hacerme posible llegar hasta este momento, y por acompañarme en este largo viaje de maduración y aprendizaje en la vida. A mi hermana por ser un motivo más en mi vida para seguir adelante.

A Viridiana, mi pareja, compañera y amiga; por tu amor, tu paciencia, y tu apoyo incondicional en todo sentido. Por estar conmigo y compartir mis sueños, por crecer juntos y junto a mi.

A mis compañeros, maestros y amigos del laboratorio, Dr. Jesús Ramírez, Dra. Margarita Chavarin, Mtro. Zan, Nuria, Ana Ramírez, Carlita y Cinthia. A mis amigos de la Facultad de Psicología, Magaly, Jaqueline, David, Edmundo, Pinzon, Ana, Julia, Sirio, Valeria; Y a mis amigos de toda la vida Oscar, Jesús, Nemo, Miguel, Axel, Miguel, Luis, Bryan por todos los muchos momentos valiosos y agradables en su compañía.

## Índice

Abreviaturas.....	4
Resumen .....	5
Justificación.....	6
Objetivos.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	10
Modelos de Toma de Decisiones.....	11
Modelos Macro-Anatómicos.....	11
Modelos Económico-Cognitivos.....	14
Modelos Matemático-Biofísicos.....	17
Sincronización celular.....	20
Propiedades de los ensamblajes celulares mediados por uniones comunicantes.....	22
Conexinas y Uniones Comunicantes en la codificación de información.....	25
Modelo de la participación de ensamblajes celulares en el proceso de acumulación durante la TDD.....	29
Aprendizaje y Eficiencia de la Toma de Decisiones.....	32
Aprendizaje y eficiencia de la TDD mediada por cambios sinapto-químicos.....	32
Aprendizaje y eficiencia de la TDD mediada por cambios sinapto-eléctricos.....	34
Conclusiones.....	37
Anexo 1. Modelos de la Toma de Decisiones.....	39
Anexo 2. Áreas cerebrales participantes en la Toma de Decisiones.....	51
Anexo 3. Neurotransmisores implicados en la Toma de Decisiones.....	60
Anexo 4. Elementos para la formación de valor de las alternativas.....	65
Anexo 5. Formación de valores.....	71
Anexo 6. Propiedades biofísicas de las uniones comunicantes.....	75
Anexo 7. Aprendizaje y Flexibilidad de la Toma de Decisiones.....	82
Referencias.....	87

## Abreviaturas

<b>ACh</b>	<b>Acetilcolina</b>
<b>AEN</b>	<b>Actividad eléctrica neuronal</b>
<b>CCA</b>	<b>Corteza Cingulada Anterior</b>
<b>CCP</b>	<b>Corteza Cingulada Posterior</b>
<b>CE</b>	<b>Corteza Estriada</b>
<b>CI</b>	<b>Corteza Insular</b>
<b>CMS</b>	<b>Corteza Motora Suplementaria</b>
<b>COF</b>	<b>Corteza Orbitofrontal</b>
<b>CP</b>	<b>Corteza Parietal</b>
<b>CPF</b>	<b>Corteza Prefrontal</b>
<b>CPFdl</b>	<b>Corteza Prefrontal dorsolateral</b>
<b>CPFom</b>	<b>Corteza Prefrontal Orbitomedial</b>
<b>CPFvm</b>	<b>Corteza Prefrontal ventromedial</b>
<b>CPM</b>	<b>Corteza Premotora</b>
<b>CPP</b>	<b>Corteza Parietal Posterior</b>
<b>DA</b>	<b>Dopamina</b>
<b>Ed</b>	<b>Estriado dorsal</b>
<b>Ev</b>	<b>Estriado ventral</b>
<b>GABA</b>	<b>Ácido Gamma-aminobutírico</b>
<b>GB</b>	<b>Ganglios Basales</b>
<b>M1</b>	<b>Corteza Motora Primaria</b>
<b>Nacc</b>	<b>Núcleo <i>Accumbens</i></b>
<b>NE</b>	<b>Norepinefrina</b>
<b>UC's</b>	<b>Uniones comunicantes</b>
<b>SNC</b>	<b>Sistema Nervioso Central</b>
<b>S1</b>	<b>Corteza Somatosensorial Primaria</b>
<b>TDD</b>	<b>Toma de de Decisiones</b>
<b>TP</b>	<b>Teoría Prospectiva</b>
<b>V1</b>	<b>Corteza Visual Primaria</b>
<b>V2</b>	<b>Corteza Visual Secundaria</b>
<b>V3</b>	<b>Corteza Visual Terciaria</b>
<b>V4</b>	<b>Corteza Visual Cuaternaria</b>
<b>V5</b>	<b>Corteza Visual Quinaria</b>
<b>V6</b>	<b>Corteza Visual Sexagenaria</b>
<b>5HT</b>	<b>Serotonina</b>

## Resumen

La toma de decisiones (TDD) la definimos como un proceso cognitivo que permite a los organismos deliberar y ejecutar o no las acciones en torno a circunstancias en las que se presentan dos o más alternativas posibles de respuesta, que pudiesen implicar la obtención de beneficios o la exposición/evitación a daños de distinta naturaleza. Hasta el día de hoy, a nivel celular, los principales modelos propuestos para explicar el proceso están basados en la teoría conexionista, que presume la comunicación de las neuronas a través de la liberación de diferentes neurotransmisores como resultado de patrones espacio-temporales específicos de activación neuronal, que sustentan la asignación de valores, comparación y en última instancia, la elección de una opción de respuesta sobre las demás. Sin embargo, existen inconsistencias con este marco teórico; por una parte los mecanismos subyacentes celulares de la TDD siguen siendo objeto de debate y sólo se han logrado consensos generales; por otra parte, modelos matemáticos sugieren que la transmisión química es insuficiente para procesar el volumen de información requerida por la TDD dada su complejidad. Estos hechos, junto con recientes avances en la exploración de las sinapsis eléctricas abren la posibilidad de explorar la posible participación de la formación de ensamblajes mediados por uniones comunicantes durante la TDD, y de explorar los beneficios que sus propiedades biofísicas permiten para el procesamiento de grandes volúmenes de información. En específico, se propone que la formación de ensamblajes celulares mediados por uniones comunicantes, favorece procesos tales como la sincronización de actividad eléctrica celular, reverberancia de los estímulos, reclutamiento celular; y en conjunto, la afinación de la información y la eficiencia de su procesamiento necesaria para la TDD y su aprendizaje conductual descrito como la disminución de latencia y la maximización de las respuestas.

## **Justificación**

La TDD es un proceso estudiado por distintas disciplinas, algunas con interés en el aspecto clínico y su relación con algunos desórdenes o trastornos; mientras que otras, buscan realizar descripciones interdisciplinarias más detalladas sobre dicho proceso.

Aunque existen modelos propuestos para explicar el proceso de TDD desde un enfoque neurobiológico, estos se han centrado en los mecanismos conexionistas únicamente. Sin embargo, estudios recientes mediante novedosas técnicas han demostrado la existencia de la relación entre la formación de ensamblajes celulares mediados por uniones comunicantes y la sincronización de actividad celular y neuronal, siendo este último una característica importante para la TDD. Al respecto, se ha propuesto que ello mejora el procesamiento de información impactando de manera positiva en el desempeño de los procesos cognitivos. Tales hechos, posibilitan plantear los posibles efectos que pudieran tener el establecimiento de comunicación eléctrica entre células pertenecientes a ensamblajes celulares que codifican la información durante la TDD; con especial interés en la sincronización neuronal inter-área e intra-área. Esta inserción teórica (sincronización celular) permitiría dar claridad a algunas de las inconsistencias encontradas en la explicación que brindan los modelos de neurociencias a la TDD.

## **Objetivos**

Realizar una revisión y análisis sobre las ideas expuestas en la literatura destacada en disciplinas como la psicología, la economía, las neurociencias y propuestas de origen matemático y biofísico respecto al estudio de TDD; procurando integrar dichas ideas en un modelo, siempre manteniendo la congruencia entre las ideas recuperadas. Adicionalmente, insertar de forma teórica la formación de ensamblajes celulares y la sincronización de actividad eléctrica de dichos ensamblajes en el modelo antes propuesto.

## Introducción

La toma de decisiones (TDD) es un proceso cognitivo, perteneciente a las “funciones ejecutivas”, que permite a los organismos deliberadamente o no, ejecutar conductas asociadas con circunstancias en las que se presentan dos o más alternativas posibles de respuesta. Se han propuesto diversos modelos macro-anatómicos que tratan de explicar la TDD presumiendo la existencia de una interacción secuencial regional que, al encadenar a diversas áreas cerebrales, conllevan a la integración de la información exteroceptiva e interoceptiva (Damasio, 2015; Rangel et al., 2008; Doya, 2008), permitiendo al organismo actuar en función de su estado interno y de las consecuencias pensadas de su acción. Sin embargo, estudios electrofisiológicos han mostrado que las áreas sensoriales, cognitivas y motoras permanecen activadas de manera simultánea y/o en paralelo, durante la resolución de una tarea de TDD (Cisek y Kalaska, 2005, 2010). Esta observación invalida el elemento central de los modelos de activación regional secuencial.

Por otro lado, los modelos propuestos a nivel económico-cognitivo suponen la subjetividad inherente de los organismos en la TDD. Estos modelos consideran el probable riesgo y/o consecuencia que faculta la ejecución de la TDD en función de la información interna del organismo. Ejemplo de estos modelos es la Teoría Prospectiva (TP) propuesta por Kahneman y Tversky (1979), que sugiere que el organismo crea una escala subjetiva de valores tanto positivos como negativos y dependiente de las necesidades requeridas. Aunque el modelo ha recibido apoyo conductual empírico (Speekenbrink y Shanks, 2013; Bernardoni et al., 2020), los sustratos celulares que subyacen dichos procesos no han sido aclarados.

Finalmente, los modelos matemático-biofísicos proponen que, ensambles neuronales inhibitorios y/o excitatorios son los responsables de la TDD (Wang, 2002). En estos modelos, grupos neurales ubicados en áreas cerebrales específicas reciben, mantienen y acumulan un volumen de información a favor de



una opción mediante ciclos de reverberación, hasta alcanzar un umbral preestablecido de decisión. Sin embargo, Sandler y Tsitolovsky (2008) debaten que, a través de simulaciones de dinámica de redes neuronales llevadas a cabo a partir de datos reales, sugieren que la comunicación química es insuficiente para explicar el volumen de procesamiento de información requerido para tomar una decisión. Además, estos modelos no incluyen la subjetividad inherente a los organismos, representada por los estados internos.

Desde el propio punto de vista, los modelos arriba descritos tienen aciertos y fallos de predicción mostrados por la evidencia empírica existente, en parte porque el fenómeno se aborda desde distintos niveles de organización; lo que sugiere que son representaciones parciales del proceso que pretenden explicar. Es por ello, que el objetivo de la presente tesis es el de generar una propuesta que unifique los hechos derivados a partir de los distintos niveles para generar un modelo dinámico, integral y robusto, cuyas predicciones sean capaces de describir la fenomenología de la TDD observada en cualquier nivel de organización. Adicionalmente, se propone que la formación de ensamblajes celulares mediante uniones comunicantes y la sincronización de su actividad eléctrica puede ayudar a la construcción del proceso de decisión.

En particular, se propone que la constante entrada de información y la reverberación de ésta, tiene dos consecuencias específicas; por una parte, permite el mantenimiento de la información en uso y por otra parte, facilita el reclutamiento celular. Ambas son beneficiadas por la construcción de ensamblajes neuronales mediados por uniones comunicantes, dando lugar a la subsecuente sincronización de actividad intra-área y favoreciendo de forma indirecta la sincronización inter-área, entre las áreas involucradas en la TDD (teoría macro-anatómica). Estas propiedades, en conjunto, favorecen la acumulación de información (Modelos de los circuitos neurales recurrentes) que representa la valoración subjetiva de las alternativas (teoría prospectiva); y favorecen el aumento del volumen de procesamiento de información. Finalmente, los circuitos

compiten hasta alcanzar un “umbral de decisión”; entendido como el punto en el cual “las neuronas de decisión, integran entradas y alcanzan un particular nivel de tasa de disparo, este evento desencadena una respuesta de todo o nada en neuronas descendentes y llevan a la generación de una respuesta conductual” pág 223 (Wang, 2008), -mismo que se propone por existir en la corteza premotora (CPM) y sus conexiones con la Corteza Motora (CM)-, generando así, una respuesta conductual.

Adicionalmente, se estudia a nivel fisiológico el posible impacto de la formación de ensambles y la sincronización celular subyacente en la plasticidad del proceso de TDD. De acuerdo con este objetivo, se hace la revisión de literatura para explicar cómo ante la repetición de una tarea de TDD, la formación de ensambles celulares pudiera facilitar la codificación, afinación, consolidación y evocación de la información.

## **Antecedentes**

Definimos la toma de decisiones (TDD) como un proceso cognitivo que permite a los organismos deliberadamente o no, ejecutar acciones en torno a circunstancias en las que se presentan dos o más alternativas posibles de respuesta que pudiesen implicar la obtención de beneficios o la exposición/evitación a daños de distinta naturaleza. Dada la importancia de las decisiones y de los resultados consecuentes de ellas para nuestra vida diaria, la TDD es un proceso esencial para la supervivencia y calidad de vida; un proceso altamente dinámico por los contextos en los que se llevan a cabo dichas decisiones, requiriendo de flexibilidad cognitiva. Los juicios utilizados para realizar la TDD son construidos con base en el desarrollo de preferencias, e influenciados por las características de valencia (positivos o negativos), saliencia (intensidad, magnitud), probabilidad (grado de incertidumbre), temporalidad (demora), número de opciones disponibles y contexto en el cual las decisiones son tomadas tal como estados afectivos y/o sociales (Ernst y Paulus, 2005), así como los estados internos particulares que determinan las necesidades del organismo, p. ej, información metabólica que define estados de hambre o saciedad (Symmonds et al. 2010); que en conjunto forman la asignación de valores subjetivos a las alternativas disponibles. Por todo ello, las decisiones tomadas son producto de un procesamiento complejo multivariable, que bien puede ser racional y/o intuitivo.

Dada la importancia de la TDD, diversos grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos a la construcción de modelos que permitan organizar de forma lógica y congruente la información y conocimiento generado mediante la investigación científica, procurando el entendimiento de los mecanismos que la subyacen y poniendo a prueba los mecanismos y relaciones hipotetizados. Estos modelos se enriquecen con conceptos aportados por diferentes disciplinas. Al respecto, Rangel (2008) explica que “la economía provee una rica clase de paradigmas de elección, modelos formales de las variables subjetivas que el cerebro necesita computar para tomar decisiones, y algunos protocolos

experimentales de cómo se miden estas variables” (p. 545), mientras que “la neurociencia provee el conocimiento del cerebro y las herramientas que permiten el estudio de los eventos neurales que subyacen a la TDD” (p. 545), así como la comunicación entre sus partes. Adicionalmente, la psicología, dota modelos formales sobre las pautas conductuales de aprendizaje utilizadas por los organismos que les permiten adquirir información a partir de la cual deciden; además, explora las reglas cognitivas que sesgan e influyen la valoración (Speekenbrink y Shanks, 2013). Finalmente, la ciencia computacional permite el desarrollo de modelos de simulación de la actividad neuronal (Polania et al. 2014; Wang, 2002, 2008), y de automatización del aprendizaje de la TDD (Grill-Spector et al., 2006).

### **Modelos de Toma de Decisiones**

Con el objetivo de organizar la información disponible en la literatura acerca de la TDD, en el presente trabajo se ha conducido a la clasificación en tres tipos de modelos considerando tres distintos niveles de organización. Así, podemos distinguir los modelos macro-anatómicos, económico-cognitivos y matemático-biofísicos. Algunos de los principales modelos pertenecientes a esta categorización son revisados individualmente en el Anexo 1.

#### ***Modelos Macro-Anatómicos***

Estos modelos, han establecido el inicio de la TDD desde la codificación sensorial de la información externa y/o interna, y recientemente, también proponen el aprendizaje según el valor de las consecuencias (Rangel. 2008), ampliando así el proceso de la TDD.

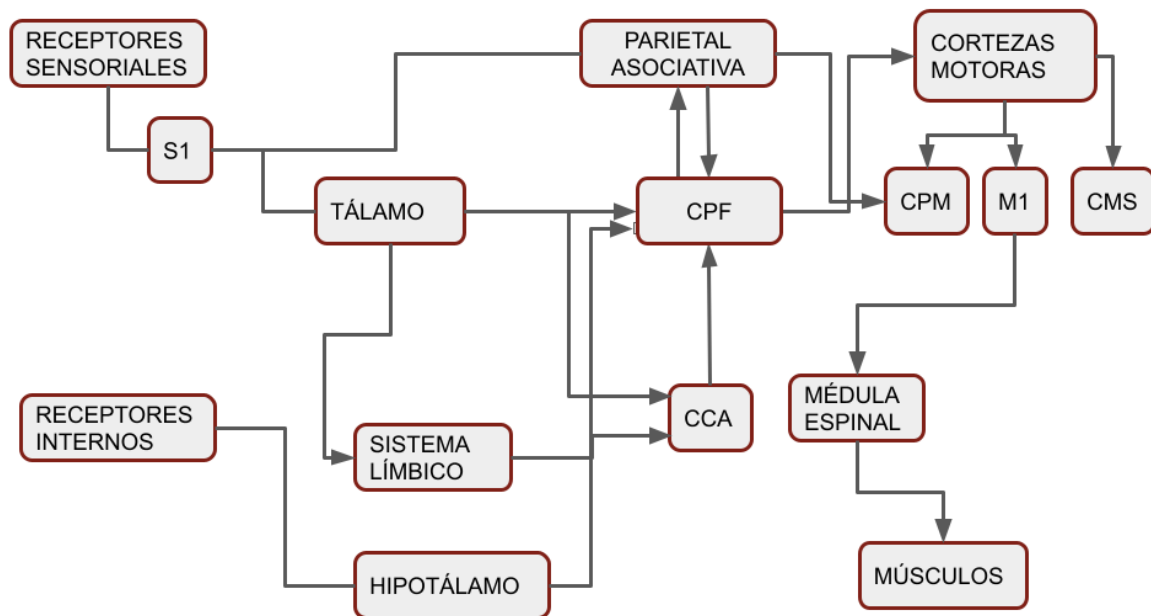
De manera general y ejemplificado con la vía visual, los estímulos externos, excitan a los receptores sensoriales (conos y bastones), los cuales traducen sus

propiedades físico-químicas en patrones electroquímicos de actividad y alcanzan el Núcleo Geniculado Lateral del Tálamo. Esta información es transmitida a través de vías polisinápticas a las áreas visuales primarias, a partir de las cuales, se distribuyen para su decodificación en áreas subsidiarias que tienen como fin el hacer un análisis detallado (V1,V2, V3) e integral (V4, V5, V6). De aquí, la información se envía a áreas de asociación, particularmente en las denominadas temporo-parietales, las que se encargan de re-codificarla. A partir de las cortezas asociativas polimodales, la información transita hacia la corteza frontal representando ya a estímulos complejos (Carlson, 2006). La información referida hasta este momento reconstruye las propiedades del estímulo externo al organismo, que le provee de conocimiento y le permite sopesar las oportunidades para actuar en pos de algún beneficio (Wang, 2008) u objetivo.

Por otra parte, la información referente al estado fisiológico y emocional del organismo proveniente del hipotálamo y del circuito constituido por la amígdala, núcleo *accumbens* y corteza cingulada anterior respectivamente, conectan con las áreas prefrontales, descritos como sentimientos complejos e.g. hambre o saciedad (Damasio, 2015), que influyen en la valoración de las opciones de respuesta, y por consiguiente, en las decisiones hechas. Finalmente, se transfiere al área premotora en donde se representan las coordenadas espaciales para llevar a cabo la conducta y contacta la corteza motora primaria y motora suplementaria, las que finalmente dirigen y modulan la activación hasta los grupos musculares específicos (Carlson, 2006). La ruta descrita, es representada en la Figura 1.

Aunque esta organización espacio-temporal ha sido la idea dominante en los modelos macro-anatómicos, debemos destacar algunas inconsistencias que presenta dicha propuesta teórica. La primera es respecto a la serialidad de los supuestos circuitos de la TDD; se ha demostrado la existencia de vías que conectan directamente a las áreas codificadoras tempranas con las motoras (Holsapple et al., 1991; Miller y Vogt, 1984), lo que pudiera permitir la transferencia

de información directamente sin pasar por un proceso de integración a nivel frontal.



**Figura 1.** Se muestra el circuito estándar de la TDD; nótese el carácter seriado del circuito. S1, Corteza Somatosensorial Primaria; CPF, Corteza Prefrontal; CCA, Corteza Cingulada Anterior; CPM, Corteza Premotora; M1, Corteza Motora Primaria; CMS, Corteza Motora Suplementaria.

Adicionalmente, contrario al modelo neuroanatómico descrito, los resultados electrofisiológicos documentan que múltiples áreas sensoriales, motoras y cognitivas, muestran patrones de activación (independientes a los ritmos oscilatorios intrínsecos) durante todo o casi todo el proceso de TDD (Ledberg et al. 2007), lo que sugiere la existencia de un proceso de actividad neural reverberante (similar a la memoria de trabajo) que permite el mantenimiento de la información. Finalmente, se ha mostrado que, en algunas tareas visomotoras, las áreas prefrontales también se activan en momentos posteriores a las motoras, reflejando así su importancia en el aprendizaje (Ledberg., 2007., Cisek y Kalaska., 2010). Una segunda limitante consta en la descripción de cuál o cuáles son las funciones específicas con las que participan las diferentes áreas cerebrales; esto es debido

al amplio abanico de tareas utilizadas, así como de los modelos biológicos utilizados en los experimentos que sustentan dichos modelos; por ejemplo, aunque la Corteza Prefrontal (CPF) se ha consolidado como área cerebral clave en la TDD, no se ha llegado a un consenso de la participación de sus subdivisiones en funciones tales como la asignación de valores, comparación y ejecución (Lin et al., 2020). El papel de esta y otras áreas cerebrales es revisado en el Anexo 2.

Otra línea de investigación que estudia los modelos macro-anatómicos, es la que se ocupa del punto de vista neuroquímico. Distinguiéndose la contribución de distintos neurotransmisores en el proceso de decisión; de tales trabajos podemos mencionar algunos de los principales neurotransmisores y su participación en la TDD. El sistema dopaminérgico interviene en el proceso de motivación (Schultz, 2002); la serotonina, ha sido demostrada por ser importante para tareas de demora e impulsividad, así como de contextos sociales; la acetilcolina relacionada con las memorias (Gold, 2003), estados emocionales, aprendizaje y atención; la noradrenalina, importante en funciones como alertamiento y atención durante tareas de TDD (Berridge y Waterhouse, 2003) así como en flexibilidad contextual (Doya, 2008). Finalmente, glutamato y ácido gamma amino-butírico (GABA) apela a procesos de aprendizaje, y en la modulación de diversos aspectos cognitivos relacionados con la TDD. En el Anexo 3, se describe la relación de estos neurotransmisores y su papel en la TDD.

### ***Modelos Económico-Cognitivos***

Estos modelos se construyen con base en tres presunciones. La primera de ellas, conocida como maximización de la respuesta, asume que los organismos eligen entre las distintas opciones con la meta de obtener los mayores beneficios y/o los menores perjuicios (Speekenbrink & Shanks, 2013). La segunda presunción, sugiere que la asignación de valores a las opciones de respuesta es construida de

acuerdo con los elementos descriptivos de las consecuencias (ver Anexo 4). Debido a que estos valores se construyen en función de la acumulación de información en el tiempo son dinámicos, categorizando al menos dos; un valor *a priori* llamado también “predicción de la recompensa o valor esperado” (Doya, 2008) que se construye con base en las experiencias y ocurre anterior a la obtención de las consecuencias; y un valor *a posteriori*, que asigna un valor después de que la consecuencia ha sido obtenida (Anexo 5). Así, tras la consecuencia experimentada, el valor *a posteriori* ajusta el valor tanto de la opción elegida como de las no elegidas, brindando flexibilidad al proceso de TDD (aprendizaje); estos conceptos teóricos son representados en la Figura 2. La tercera presunción es que el valor asignado a las alternativas y sus consecuencias son dependientes de variables tales como: el contexto social, estados emocionales y estados metabólicos; como consecuencia, son subjetivos y ello explica parte de los sesgos encontrados empíricamente.

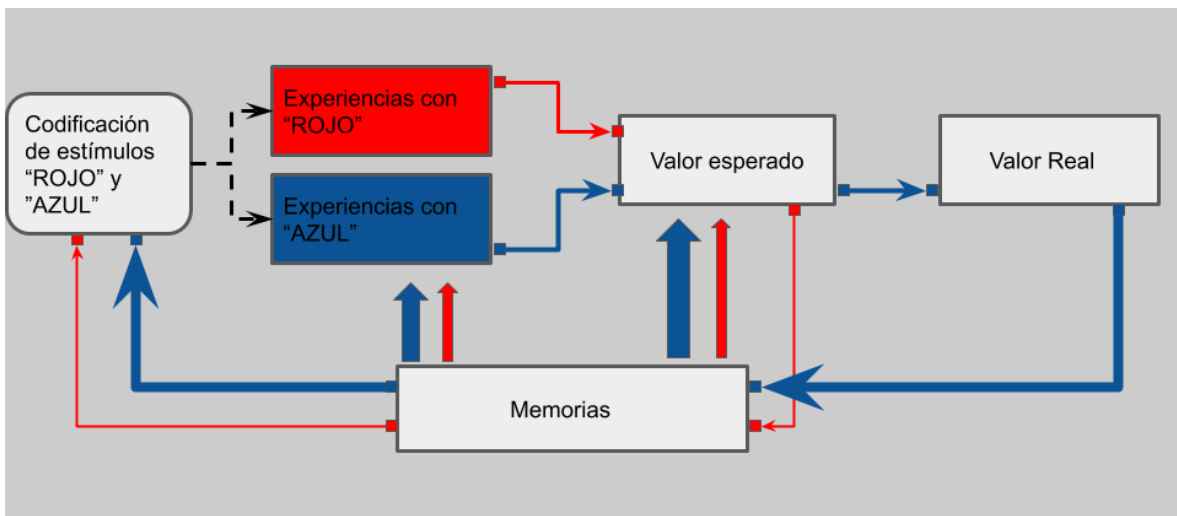
Un modelo bien aceptado hasta hoy, es el propuesto en 1979 por Kahneman y Tversky, referido como “Teoría Prospectiva” (TP) que, a diferencia de los modelos clásicos, integra parte de la subjetividad propia de los organismos para la formación de valores asignados a las consecuencias durante una tarea de TDD económica de pérdida o ganancia; y que en años recientes ha sido integrado en trabajos de neurociencia respecto a la TDD, como en los trabajos de aversión a la pérdida (Sokol y Rutledge, 2018). Además, recientemente Daniel Kahneman (2012) aborda los sesgos propios del pensamiento humano, dando lugar a dos tipos de pensamiento y de acción (rápido y despacio respectivamente), que también han influido en el estudio de la toma de decisiones, sirviendo como base para la clasificación de tareas y de los mecanismos subyacentes.

Por otra parte, trabajos sobre la forma en la que se calculan los valores en relación al aprendizaje (Doya, 2008; Rangel et al., 2008) y de cómo se hacen decisiones dependiendo del grado de incertidumbre y de la preferencia a elegir hacia



opciones y contextos de bajo grado de incertidumbre (Rustichini, 2005) han sido descritos.

Adicionalmente, el campo de la neuroeconomía explora estas relaciones entre las neurociencias y los patrones de conducta de decisión; explorando otros factores que influyen en la valoración y en la toma de decisiones, entre los cuales podemos citar: el precio, probabilidad, contextos sociales, entre otros.



**Figura 2.** Formación de valores en la TDD. Dos alternativas son representadas en el cerebro y compiten por expresarse en conductas; las alternativas "ROJO" y "AZUL" son representadas por sus respectivos colores y el grosor de las líneas y flechas representa el valor de cada una de ellas. La codificación de ambas alternativas inicia con la codificación de estímulos que evocan experiencias para dar lugar al valor esperado (valor con el cual se presume se toman las decisiones), en la figura se muestra la elección de la opción "AZUL", seguida de la obtención del valor real (que, al ser positiva, incrementa el valor de la alternativa favoreciendo la probabilidad de elegirla en las próximas decisiones). Aunque la opción no elegida no es ejecutada, ambas, son almacenadas en las memorias junto con un valor estimado, siendo este último, una referencia para futuras decisiones.

Sin embargo, hasta ahora, solamente se ha explorado parte de la subjetividad, y se han centrado la mayoría de los esfuerzos en decisiones económicas. Adicionalmente, aunque en años recientes se han hecho descripciones sobre la asignación de valores, los sesgos y la decisión misma a nivel fisiológico celular con ayuda de novedosas técnicas como la resonancia magnética funcional y el electroencefalograma, aún existen importantes incógnitas sobre los mecanismos

subyacentes de la toma de decisiones. Al respecto, un conjunto de modelos biofísico-matemáticos proponen que la valoración está sustentada en la acumulación de información a favor de cada opción de respuesta y la deliberación es pensada por la superación de un umbral. A este conjunto de modelos se les conoce como “Modelos de circuitos neurales recurrentes” (Wang, 2008), mismos que explicaremos a continuación.

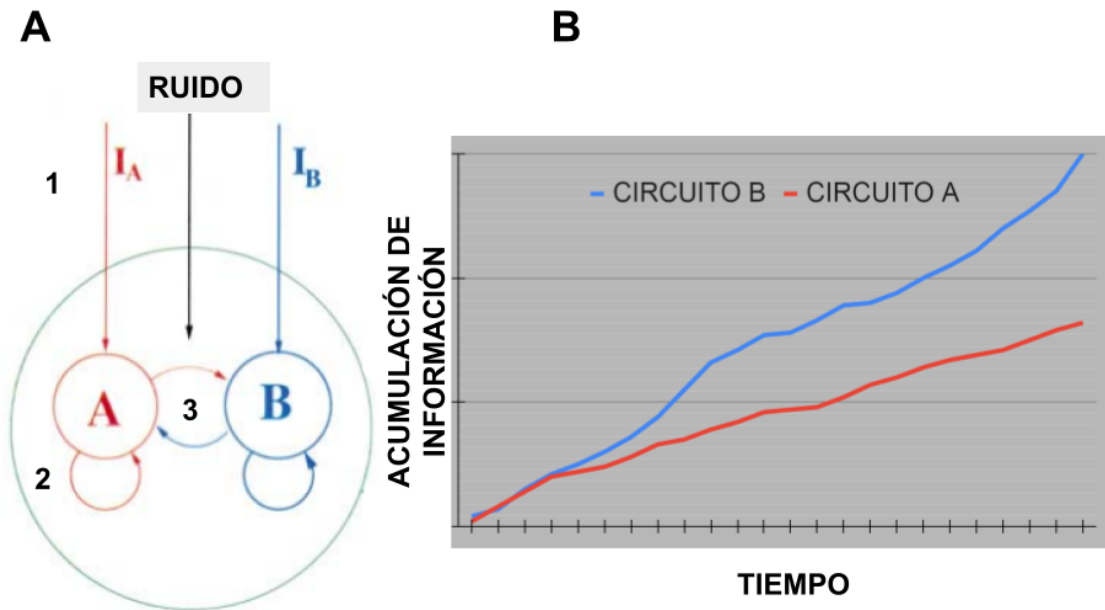
### ***Modelos Matemático-Biofísicos***

Aunque los modelos matemático-biofísicos se proponen y justifican en conjuntos de ecuaciones y fórmulas formales, en este trabajo, se ha centrado la atención en las ideas generales consideradas por dichos modelos.

La premisa básica de estos modelos sostiene que cada una de las opciones de respuesta es codificada en diferentes grupos neuronales distribuidos en lo amplio del cerebro que conforman circuitos, representando así, en paralelo, las alternativas de acción disponibles (Cisek y Kalaska, 2005, 2010); estos circuitos reciben información externa e interna constante durante la construcción de una decisión. Adicionalmente, estos modelos suponen la competencia entre los circuitos celulares a través de dos mecanismos; por una parte, los grupos neuronales pertenecientes al circuito que representa una alternativa se activan unas a otras recurrentemente manteniendo al circuito en estado activo (reverberancia), mientras que en paralelo, se acumula más información a favor; por otra parte, los grupos neuronales que representan una opción de respuesta inhiben a los circuitos de las opciones alternas mediante un proceso denominado “inhibición lateral”, mediado por la acción de interneuronas gabaérgicas (Wang, 2008).

Como resultado de la descripción anterior, la formación progresiva del valor subjetivo, resulta de la acumulación de información codificada a través de la tasa de disparo celular, favorecida por la reverberancia de la activación en las

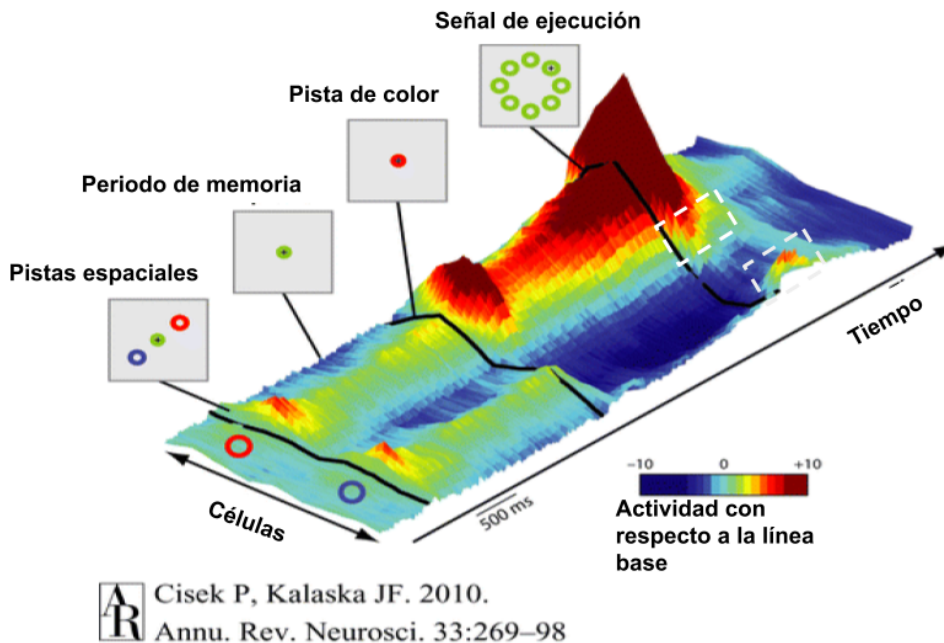
poblaciones neuronales (Wang, 2002, 2008), y que como consecuencia, aumenta la probabilidad de inclinarse hacia dicha opción (ver Figura 3). Finalmente cuando la actividad de uno de los circuitos alcanza un umbral de decisión preestablecido, desencadena su expresión conductual.



**Figura 3.** Representación de los modelos biofísicos. La figura **A** representa el procesamiento de información de dos circuitos distintos, (A y B respectivamente) (1). La información es codificada por poblaciones neuronales distintas (representadas en los círculos A y B en color rojo y azul respectivamente), la información reverbera en el circuito a través de su activación constante (2); así como por la inhibición lateral (3) mediada por la acción de interneuronas gabaérgicas. En la figura **B** se representa la acumulación de información hipotética (actividad neural) de ambos circuitos mostrados en A. Nótese en el presente esquema que el circuito B logra mayor acumulación, pudiendo ser resultado de mayor reverberancia, inhibición lateral y/o mayor información entrante. Figura A modificada de Wang (2002).

Cisek y Kalaska (2005), demuestran que cuando una respuesta es elegida, las neuronas que la codifican aumentan su actividad, mientras que las neuronas del circuito no elegido se inhiben, proceso representado en la Figura 4. Adicionalmente, en opinión propia y aunque los autores no lo señalan, pienso que la Figura 4 también refleja un proceso de reclutamiento celular del circuito ganador

(señalizado con los recuadros de líneas punteadas color blanco), propiedad que se discutirá más adelante.



**Figura 4.** Competencia de actividad en la Corteza Premotora Dorsal durante una tarea de Go No-Go. Se muestra el registro de actividad de dos áreas cerebrales dentro de la corteza premotora dorsal en primates, cada una de ellas relacionada con una opción de respuesta. En el experimento, los primates son entrenados para ejecutar una tarea en la cual existen dos posibles acciones de respuesta motora mediante un cursor, cada una de ellas representada por la actividad de un grupo neuronal en la corteza premotora dorsal. Durante el periodo de demora, ambos grupos neuronales muestran actividad similar; sin embargo, tras la presentación de un estímulo-pista de color que define cuál de las dos acciones ejecutar, la actividad del grupo neuronal que representa la opción elegida muestra un incremento de actividad total mientras que la opción no elegida disminuye, patrón que se resalta después de la ejecución. En los recuadros de líneas blancas punteadas, se representa la activación de neuronas que codifican la alternativa no elegida y que parecen ser reclutadas por la población neuronal ganadora. (Figura modificada de Cisek y Kalaska, 2010).

Si bien los modelos biofísicos-matemáticos procuran brindar una explicación celular al proceso de TDD, sus premisas son insuficientes para dar cuenta de la fenomenología observada. En primera instancia, no consideran como fuentes de información útil la interocepción y su dinamismo para la construcción de la TDD. En segunda instancia, únicamente se considera que el procesamiento de la

información durante la TDD está representada por la tasa de disparo neuronal y la reverberancia de actividad. Sin embargo, trabajos en el área de la comunicación eléctrica neuronal respecto a la sincronización de actividad eléctrica tanto neuronal como glial y sus propiedades en el procesamiento de información (Fries, 2005, 2015; Alcami y Pereda, 2019), posibilitan considerarla un mecanismo importante para el proceso de acumulación. En tercer lugar, la transmisión sináptica parece ser insuficiente para explicar el volumen de procesamiento requerido para calcular los valores estimados de las consecuencias a partir de las experiencias previas, estados internos e información externa (Sandler y Tsitolovsky, 2008).

Las limitaciones anteriormente mencionadas inherentes a los modelos descritos podrían ser resueltos, al menos en parte, con la inserción conceptual de la formación de ensamblajes neuronales y las propiedades que la comunicación eléctrica permite (sincronización, reclutamiento celular), la adición de la información interoceptiva en el modelo (estados psicológicos y fisiológicos), así como el seguimiento durante el desarrollo de la TDD misma, que permite el aprendizaje y la eficiencia de las decisiones tanto a nivel conductual como celular.

### **Sincronización Celular**

La sincronización celular es la coordinación temporal de actividad intrínseca y evocada de las células, que puede ocurrir de manera local (referida a la sincronización de dos células o a una población neuronal o núcleo) o bien, entre dos áreas cerebrales distintas, presentando el mismo rango de frecuencia de actividad o distinto. En reciente literatura, se ha descrito que existen al menos dos mecanismos causantes para la sincronización celular.

La primera es a través de la modulación de la acción de neurotransmisores (gabaérgica y glutamatérgica principalmente), que ha sido asociada con patrones de frecuencias de actividad menores de 30 Hz (Draguhn et al. 1998; Uhlhaas et al. 2009). Se plantea que bajo este mecanismo, una neurona gabaérgica (p.ej.,

basket cell) contacta a sus células diana provocando su hiperpolarización seguida de un ajuste o recuperación, la cual ocurre en sincronía (Fries, 2009); cualidad que se mantiene a partir de dicho momento. Este tipo de sincronización es descrito en la literatura por ocurrir entre distintas áreas cerebrales, con ritmos oscilatorios que bien pueden ser iguales o distintos; esta sincronización ha sido documentada ampliamente en el cerebro (Singer, 1999; Buzsáki, 2004; Polania et al., 2014; Fries, 2005, 2009, 2015). De particular interés para la presente tesis, son los trabajos que demuestran la sincronización de ritmos durante la ejecución de tareas de toma de decisiones. Ejemplos de ello, son los trabajos de Polania y colaboradores (2014), quienes publican la sincronización en ritmos gamma entre el área frontopolar y la parietal durante la ejecución de una tarea de toma de decisiones basada en el valor, pero no durante tareas de decisión perceptual. Adicionalmente, Montgomery y Buzsáki (2007) utilizando un laberinto en “T”, muestran mediante el registro de potenciales de campos eléctricos locales que durante una tarea de alternancia espacial dependiente del hipocampo, la capa del hipocampo CA1 y CA3 sincronizan su respuesta. Finalmente, Womelsdorf et al (2010) refieren que, “la evidencia en resumen, sugiere que la relación espacial y temporal específica de la sincronización en ritmos theta, puede servir como un correlato crítico que subyace la selección de una acción durante una conducta dirigida a una meta” pag 1.

El segundo mecanismo para sincronizar poblaciones celulares es a través de la formación de ensamblados mediados por uniones comunicantes que sostienen la comunicación eléctrica. Al respecto, Sandler y Tsitolovsky (2008) refieren sobre las uniones comunicantes que, al facilitar la comunicación entre los citoplasmas de células adyacentes “permiten el rápido paso de señales eléctricas y la sincronización de actividad en un ensamble” pág 255; y que “la función más importante de las uniones comunicantes en el cerebro es para correlacionar la actividad de neuronas acopladas (Landisman 2005)”. En conclusión, los ensamblados o “clusters” son grupos funcionales de células que bien pueden ser

resultantes tanto por la acción de diversos neurotransmisores como por la apertura de canales de uniones comunicantes; sin embargo, cabe señalarse que el presente trabajo se centra en la sincronización mediada por uniones comunicantes. De acuerdo con esta idea, se tiene como objetivo explorar teóricamente los posibles alcances de la sincronización de Actividad Eléctrica Neuronal (AEN) de ensambles mediada por la formación de uniones comunicantes en el modelo de acumuladores, y nos referiremos por ensambles a “estructuras tisulares constituidas por conjuntos de células que comparten su contenido citoplásmico a través de la apertura de uniones comunicantes entre células adyacentes”.

### **Propiedades de los ensambles celulares mediados por uniones comunicantes**

Los estímulos son codificados por conjuntos de células neuronales (Pouget et al., 2000), que pueden comunicarse a través de mensajes químicos (neurotransmisores), así como a través del flujo iónico directo (sinapsis eléctricas). En este sentido, Womelsdorf et al (2010) mencionan que “cada *cluster* de neuronas es pensado por servir como una unidad computacional funcionalmente específica” pág 1.

Las células neuronales pueden establecer sinapsis eléctricas con otras neuronas o células gliales adyacentes, este tipo de comunicación requiere de la presencia y apertura de canales intercelulares conformados por un grupo específico de proteínas llamadas conexinas (Cx) o panexinas (Px) en vertebrados e invertebrados respectivamente (Connors y Long, 2004; Bennett y Zukin, 2004). Se ha documentado que las sinapsis eléctricas son capaces de mediar la sincronización de poblaciones neuronales y gliales espacialmente cercanas (Connors y Long 2004; Alcami y Pereda, 2019; Slivko et al., 2019). Así, la segunda forma de sincronización, es la mediada por canales transmembranales, llamadas

“uniones comunicantes” y que se ha asociado con la generación de ritmos sincronizados mayores de 30 Hz (Draguhn et al. 1998), estos canales abren y cierran de forma temporalmente dinámica, desde minutos hasta días (O’Brien, 2019) siendo un mecanismo de plasticidad propio para la comunicación.

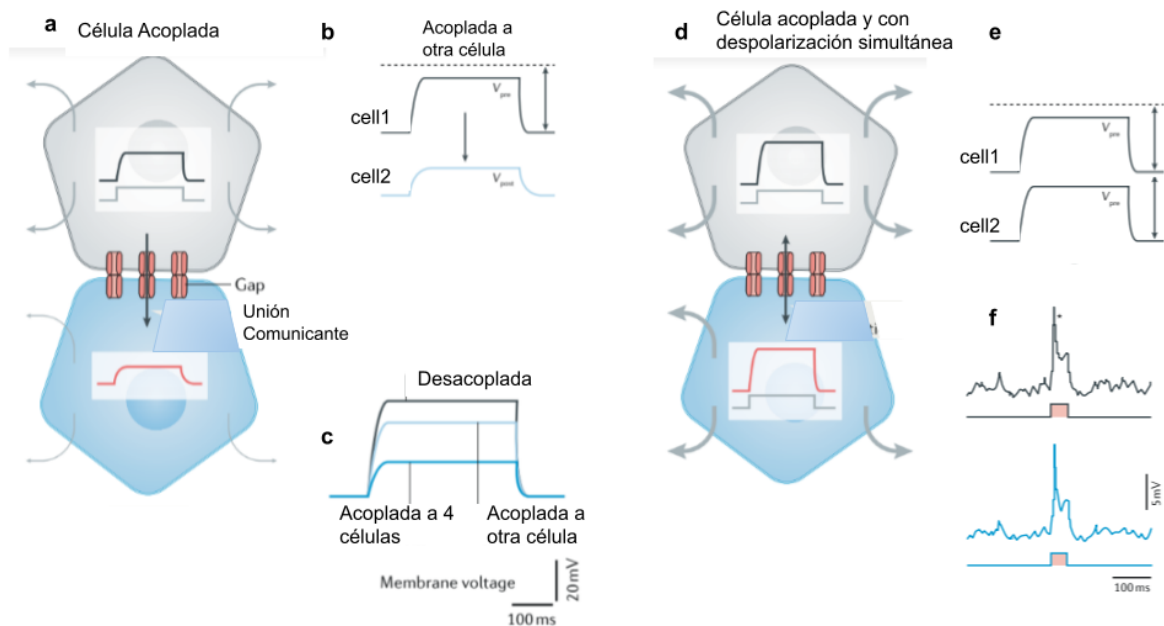
Una vez abiertos estos canales, permiten el paso de moléculas pequeñas entre las células acopladas que constituyen los ensambles celulares (Connors y Long, 2004; Dermietzel y Spray, 1993; Dermietzel, 1998; Kandler y Katz, 1995; McCracken y Roberts, 2006; Montoro y Yuste, 2004; Peinado et al., 1993; Roering y Feller, 2000); este flujo iónico entre las células tiene como consecuencia el equilibrio iónico y de carga eléctrica entre las células que forman los ensambles, y por tanto, la similitud de sus potenciales de membrana. Bennett y Zukin (2004) describen que a través de los canales internos (con diámetro aproximadamente de 1.2 nm) “no solo fluye la corriente eléctrica, llevando iones de potasio, sino también el intercambio de pequeños metabolitos y moléculas de señalización intracelular” pág 495.

La formación y apertura de uniones comunicantes convierte en un continuo las áreas intracelulares, lo que conlleva al aumento de la capacitancia del ensamble, siendo esta última, proporcional al número de células acopladas (Alcami y Pereda 2019; Connors y Long, 2004). En consecuencia, cuando una de las células es estimulada (a la cual llamaremos célula gatillo, CG), los iones que entran y modifican su potencial de membrana, pasan hacia la célula acoplada a través de las uniones comunicantes (ver Figura 5a), teniendo dos efectos; el primero es que, dado que parte de los iones que entran en la CG son propagados hacia las células acopladas, la CG muestra una respuesta menor ante el mismo estímulo cuando se encuentra acoplada respecto a cuando está desacoplada (en este sentido, entre más células se encuentran acopladas a ella, su despolarización será menor, hecho representado en la Figura 5b y 5c); el segundo efecto es que, debido a la velocidad de propagación entre las células del ensamble, la despolarización de las



células acopladas ocurre tras un estrecho periodo de tiempo, dando origen a la sincronización entre sus respuestas (Alcami y Pereda, 2019).

Por otra parte, si dos células acopladas son estimuladas al mismo tiempo, en ambas células ocurre el intercambio de iones intracelular-extracelular que originan el cambio de potencial de membrana. Adicionalmente, el intercambio es bidireccional entre las células acopladas, resultando en la despolarización sincrónica de ambas neuronas con la intensidad equiparable a su condición desacoplada, aumentando la actividad eléctrica neuronal (AEN) total del ensamble (ver Figura 5e y 5f respectivamente).



**Figura 5.** Representación de las propiedades funcionales de ensambles vía uniones comunicantes. **(a)** Se muestra el flujo de iones a través de las uniones comunicantes de una célula acopladas a otra; nótese la intensidad de la respuesta despolarizante de ambas células representada por el grosor de las flechas. **(b y c)** Se muestra la respuesta despolarizante bajo la condición de desacoplamiento, acoplada a una célula y acoplada a cuatro células. **(d)** Se muestra el efecto despolarizante en dos células estimuladas al mismo tiempo que se encuentran acopladas. **(e y f)** Sincronización de la despolarización de dos células acopladas. Figura modificada de Alcami y Pereda (2019) figuras 2 y 4.

Por último, el flujo iónico puede propagarse a su vez hacia las células acopladas (al que llamaremos acoplamiento secundario), aumentando la población de

codificación y la AEN total del ensamble aún más. Otras propiedades de las conexinas y uniones comunicantes, se explican en detalle en el Anexo 6.

### **Conexinas y Uniones Comunicantes en la codificación de información**

Las conexinas están presentes en distintos tejidos, incluyendo el cerebro, tanto entre neuronas, células gliales, y de conformación mixta (Connors y Long, 2004; Alcami y Pereda, 2019); y se ha calculado que en el tálamo existen 20 sinapsis eléctricas por cada 100 sinapsis químicas (O'Brien, 2019).

La presencia de conexinas y la sincronización subsecuente ha sido descrita durante la lactancia, en donde la actividad secretora de las neuronas magnocelulares de los núcleos hipotalámicos paraventricular y supraóptico se sincroniza a través de la formación de ensamblajes mediados por conexinas en respuesta al reclutamiento progresivo de las vías ascendentes provenientes del pezón al ser estimulado por la succión de la cría. Como resultado de este reclutamiento las células liberan al unísono oxitocina “en bolo”, alcanzando concentraciones plasmáticas suficientemente altas para producir la contracción del músculo mamario facilitando así la liberación de leche (Theodosis y Poulain, 1987). Adicionalmente, su expresión fuera del SNC se describe en células del miocardio, retina, núcleo del bulbo olfatorio, y en áreas del sistema motor (Connors y Long, 2004).

En el cerebro, también han sido descritas; ejemplos de ellos se encuentran en el núcleo olivar inferior, núcleo reticular del tálamo, hipocampo y neocorteza (Connors y Long, 2004), en neuronas del núcleo mesencefálico del trigémino, en células de Golgi cerebelares donde se estima que el 18% de los canales son funcionales (Alcami y Pereda, 2019). Además, Alcami y Pereda (2019) refieren que “se demostró que sinapsis somato-somáticas en el núcleo mesencefálico (Mesv), promueven un alto grado de disparo sincrónico entre pares de células o clusters de neuronas teniendo fuerte influencia en la sincronización neural,

sinapsis eléctricas fueron reportadas presentes entre axones” pág 267. También, Alcami y Pereda (2019) refieren que “sinapsis eléctricas dendro-dendríticas en interneuronas inhibitorias corticales han sido implicadas en la generación de frecuencias gamma (30-80 hz), un patrón de actividad oscilatoria que está asociada con procesos cognitivos” pág 266.

Otro ejemplo de reciente trascendencia, es el descrito por Grewe et al (2017), que ocurre entre neuronas de la amígdala lateral, subyaciendo la memoria asociativa a largo plazo durante el condicionamiento de un sonido (EC) emparejado con un choque eléctrico (EI); específicamente, se ha demostrado que distintos grupos neuronales responden en sincronía de forma específica a cada estímulo, condicionado positivo (EC<sup>+</sup>), incondicionado (EI) y al condicionado negativo (EC<sup>-</sup>) respectivamente, esta sincronización de la activación eléctrica intra-grupal local en poblaciones neuronales que lleva a cabo la codificación de los estímulos, se puede proponer por ocurrir a través de ensamblajes neurales mediados por uniones comunicantes.

Finalmente, es importante aclarar que aunque se presentan los dos mecanismos por separado (acción de la comunicación química y la formación de ensamblajes mediados por uniones comunicantes), estos dos mecanismos ocurren más frecuentemente en paralelo (Ixmatlahua et al., 2020); por ejemplo, a través de pulsos gabaérgicos que dan origen a la formación de ensamblajes celulares durante la coincidencia de las crestas de actividad en sus ritmos oscilatorios (Fries, 2005, 2015).

Profundizando en el papel de la formación de ensamblajes celulares, recientemente, ha crecido el interés en la sincronización celular, especialmente en las propiedades que brinda al sistema nervioso durante el procesamiento de información. Partiendo de observaciones a nivel fisiológico celular y de poblaciones neuronales se ha sugerido que la AEN sincronizada permite mejorar el procesamiento de la información entrante (Bloomfield y Volgyi, 2009). El

procesamiento neuronal de los estímulos es llevado a cabo por un grupo de neuronas y no por neuronas aisladas, concepto llamado “codificación neural poblacional”; siendo una de las características de tal procesamiento, la disminución del ruido neural (Pouget et al., 2000), este fenómeno podría ser el resultado de la sincronización de la AEN de una población neuronal.

Bloomfield y Volgyi (2009) refieren que en la retina se ha demostrado que ante la entrada de información visual, se forman ensambles ganglionares, de células horizontales, y advierte que la formación de ensambles entre los conos en la retina “suman las correlaciones de las señales visuales y atenúa el ruido asincrónico” pág. 497, llevando a cabo una función de sintonización de los estímulos y ayudando a preservar la fidelidad de los mismos. Igualmente, se ha propuesto que “uniones comunicantes axonales subyacen la eficiencia de la codificación de estímulos sensoriales en el sistema visual de las moscas” (Alcami y Pereda, 2019) pág 267, y se han demostrado por controlar la locomoción vía retrógrada en el pez cebra (Song et al., 2011). Adicionalmente, Dere y Zlomuzica (2012), mencionan que las “uniones comunicantes están relacionadas con la sincronización y las oscilaciones rítmicas de ensambles neuronales hipocampales y neocorticales que podrían ser importantes para la formación y consolidación de memorias” pág 206, así como de otros procesos cognitivos (Grewe et al., 2017; Connors y Long, 2004), pudiendo participar en la toma de decisiones.

Se sugiere que las características arriba descritas (codificación poblacional y la sintonización de los estímulos), pueden interactuar con dos propiedades durante el procesamiento dentro del modelo de acumuladores. Por una parte, la reverberancia descrita en los modelos de acumuladores, entendida como la persistencia de una entrada informática (estímulo) dentro de un ensamble, podría mantener el estímulo “en línea” de forma más eficiente durante el tiempo que sea necesario; y, por otra parte, el reclutamiento entendido como la sumatoria de células a un ensamble, aumenta el área encargada del procesamiento (ver recuadros de líneas punteadas en la Figura 4). Al respecto, Fries (2005) explica

que este último proceso parece depender de que el estado receptivo del potencial de membrana intrínseco (crestas del potencial de membrana) sea coincidente con el del ensamble.

Finalmente, se sabe que la sincronización celular intragrupal e intergrupala de las poblaciones neuronales pudiera tener diversas funciones relacionadas con la cognición. Estudios farmacológicos, particularmente utilizando octanol, mefloquin, carbenoxolona, ácido 18- $\alpha$ -glicirretínico, evalúan el efecto de estos fármacos como disruptores de ritmos neuronales; aunque también existe evidencia de que actúan como desacoplantes de los ensambles neurales mediados por uniones comunicantes a través de distintos mecanismos de acción, teniendo impacto en diferentes conductas tales como movimientos involuntarios (Juszczak y Swergiel, 2009, 2013; Phookan et al., 2015), conductas depresivas (Sun et al. 2012) y el proceso de memoria (Hosseinzadeh et al. 2005; Verwey y Edwards, 2010). Al respecto de esta última, se ha demostrado que es necesaria la sincronización y activación de poblaciones neurales específicas para dar lugar a la consolidación de la información (Grewe et al., 2017). Adicionalmente, diversos trabajos han reportado resultados que aportan evidencia de sincronización local y a distancia durante la TDD; Polania et al (2014) en ritmos gamma de 48-65 Hz; Axmacher et al (2006) en ritmos gamma de 30-100 Hz, y finalmente Womelsdorf et al (2010) explican la sincronización tras la coherencia de ritmos theta de 3.5–7.5 Hz.

La sincronización celular, la reverberancia de los estímulos y el reclutamiento celular tendrían como consecuencia la eficiencia y el aumento de la velocidad de acumulación de información, favoreciendo directamente la TDD (ver Figura 6).



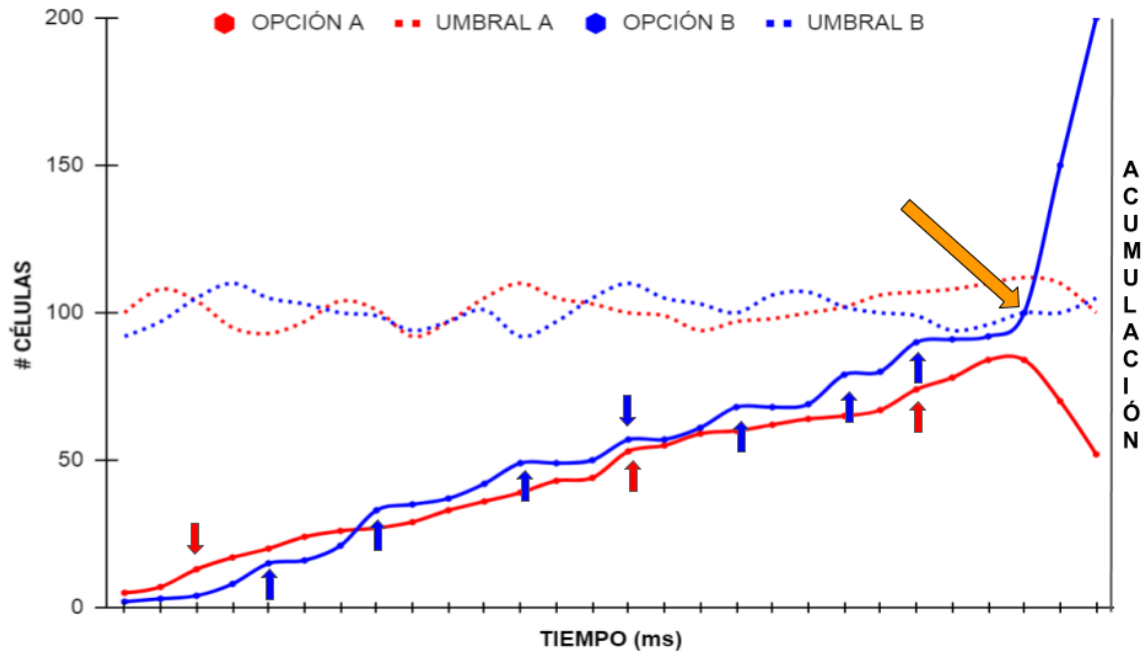
**Figura 6.** Sincronización celular, reverberancia de los estímulos y reclutamiento celular. En la figura se muestra la interacción de los tres procesos que coadyuvan en el procesamiento de información.

### **Modelo de la participación de ensambles celulares en el proceso de acumulación durante la TDD**

Congruente con los hechos anteriormente descritos, en la presente tesis se propone un modelo en el cual se inserta el concepto teórico de la formación de ensambles celulares mediados por uniones comunicantes durante la TDD como el mecanismo subyacente que facilita la acumulación de la información codificada en y entre las áreas cerebrales que participan en el proceso.

De acuerdo con la literatura, en el modelo general de acumuladores (Wang, 2008); en esencia, cada una de las alternativas de decisión es codificada por un conjunto celular identificable, (Sandler y Tsitlovsky, 2008; Wang, 2002, 2008; Cisek y Kalaska, 2005, 2010; Romo et al. 2002) y dinámico (Grewe et al., 2017) que compiten mediante la reverberancia y acumulación de información a favor (Wang, 2008; Cisek y Kalaska, 2005, 2010), así como a través de la inhibición lateral (Wang, 2002); y que al alcanzar el umbral de acción, se desencadena la respuesta conductual asociada. En la Figura 7, se representa la acumulación de información

hipotética en dos circuitos (azul y rojo) que representan dos alternativas durante un ensayo de una tarea de TDD, diferenciándose del modelo de Wang (2002) en los estados fisiológicos.



**Figura 7.** Representación hipotética del Modelo de Acumulación de la TDD. Se muestra la codificación de dos alternativas durante una tarea de decisión (ROJO y AZUL respectivamente). En líneas punteadas se representa el umbral de acción para ambas alternativas codificado por un ensamble celular en la CPM. Las líneas sólidas representan la codificación del valor subjetivo de ambas opciones (acumulación) pensado por la actividad celular entre la CPF y la CP; las flechas respectivas señalan los ciclos de reverberación de cada circuito que promueven la acumulación. Nótese la actividad diferencial de cada circuito una vez ejecutada la decisión (flecha anaranjada); mientras que el circuito AZUL incrementa su actividad, el circuito ROJO la decremента. (CPM) Corteza Premotora; (CPF) corteza prefrontal; (CP) corteza parietal.

En complemento al modelo general de acumuladores, respecto a los umbrales de decisión; es importante destacar que dentro del modelo propuesto se propone que en tareas de decisión forzada, el umbral de acción puede no ser necesariamente alcanzado; en estas circunstancias (tal como en tareas que suponen un límite temporal para responder), el circuito ganador y que ejecuta la conducta asociada, es aquella que ha acumulado más información a favor hasta dicho momento.

Las alternativas son representadas por circuitos de grupos neuronales dispersos en distintas áreas cerebrales que codifican información de los estados metabólicos y psicológicos, estímulos ambientales, así como memorias almacenadas de los valores y las respuestas conductuales ejecutadas. La formación de ensambles celulares en cada una de estas áreas cerebrales subyace tres importantes funciones. En primer lugar, la sincronización celular local y a distancia mejora la sintonización de los estímulos, disminuye el ruido neural y sostiene la activación en paralelo de las áreas cerebrales durante la resolución de tareas de decisión, que se describe como un mosaico de actividad (ver Ledberg et al. 2007). En segundo lugar, la reverberancia de las entradas informáticas o estímulos, permite la actividad sostenida mostrada en distintas áreas cerebrales (Cisek y Kalaska, 2010), mientras los circuitos continúan acumulando información a favor (idea central del modelo de acumuladores). En tercer lugar, en respuesta a la constante entrada de información, aumenta el área de codificación (reclutamiento celular) y la tasa de disparo neuronal (mostrado durante el condicionamiento en el trabajo de Grewe et al., 2017). Estas tres funciones, teóricamente se proponen converger en la disminución de ruido neuronal, el aumento de la velocidad de acumulación y en la cantidad de información a favor del circuito (y por ende en el valor subjetivo de cada alternativa).

Partiendo del hecho de que las áreas de la CPF y la CP integran la información relevante para la resolución de tareas de decisión (Womelsdorf et al, 2010; Carlson, 2006) proveniente de distintas áreas cerebrales, y basado en la comunicación entre estas (Carlson, 2006); se propone que la sincronización local de ambas poblaciones celulares mediante sinapsis eléctricas y la sincronización de los ritmos de actividad eléctrica neuronal entre estas, pudieran ser capaces de favorecer la acumulación de información. Finalmente, debido a que el tamaño de la acumulación de información es equiparable al valor subjetivo asignado para cada alternativa; entre mejor sea el grado de acoplamiento (sincronización), mayor



reclutamiento celular y mayor reverberancia tenga un circuito, mayor será la activación del mismo y por ende la acumulación y valoración de dicha alternativa.

De acuerdo con esta idea, existen modelos que proponen que el grado de sincronización (o coeficiente de acoplamiento) es favorecido por la repetición de la tarea (Gotts et al., 2012), brindando flexibilidad al modelo (aprendizaje), cabe mencionar que esta idea es congruente con los patrones conductuales observados (Speekenbrink y Shanks, 2013).

Considerando los trabajos de Cisek y Kalaska (2005, 2010), el segundo ensamble importante se propone residir en la Corteza Premotora, responsable de codificar el umbral de decisión, que debido a que es dependiente de las experiencias y de los estados fisiológicos y emocionales, se propone que es oscilatorio; y que, una vez alcanzado, desencadena la respuesta conductual, aumentando la actividad en todas las áreas cerebrales que representan dicha alternativa y disminuyendo en todas las áreas cerebrales que representan la alternativa no elegida.

### **Aprendizaje y Eficiencia de la Toma De Decisiones**

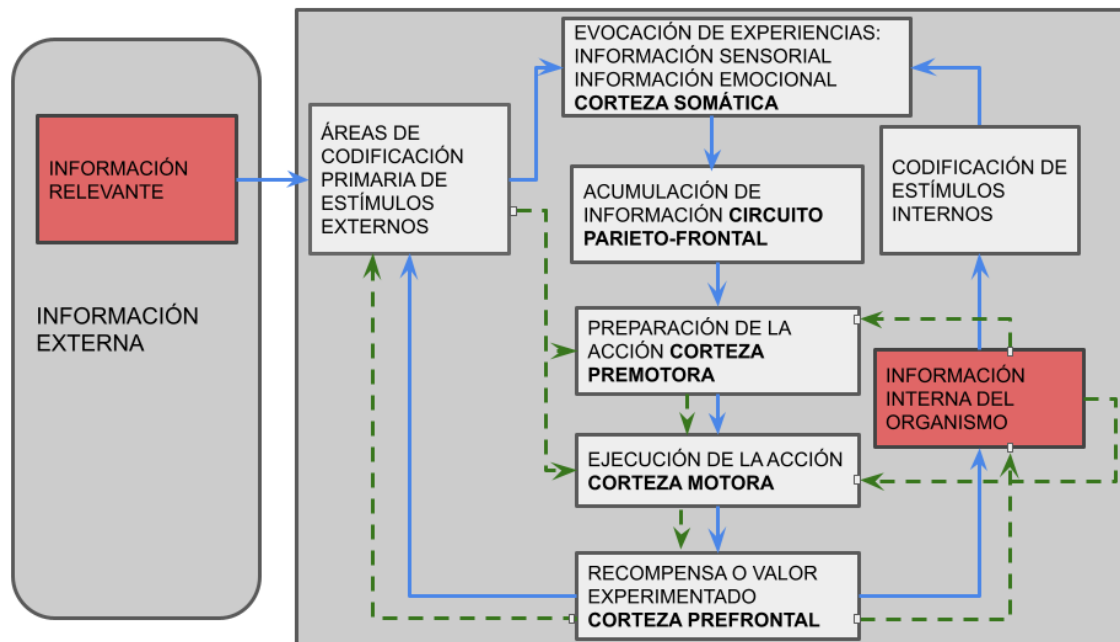
Los procesos cognitivos en todos los organismos son invariablemente dinámicos; ante la repetición de tareas de TDD las respuestas de los organismos tienden a obtener consecuencias más favorables y evitar aquellas consecuencias desfavorables (principio de maximización). Igualmente, se ha demostrado que la repetición de una tarea de TDD conlleva la disminución del tiempo de reacción y del tiempo de ejecución (Wang, 2008). Algunas consideraciones adicionales sobre la plasticidad son detalladas en el Anexo 7.

### ***Aprendizaje y eficiencia de la TDD mediados por cambios sináptico-químicos***

De acuerdo con los cambios conductuales arriba mencionados, se ha demostrado mediante registros electrofisiológicos del estriado en rata, que las áreas

prefrontales disminuyen su actividad cuando una tarea de decisión ha sido entrenada o es repetida (Szymula et al. 2020; Graybiel y Smith, 2014).

En la TDD, a nivel de redes neurales y como parte de la visión conexionista clásica, la agilización del procesamiento de información que promueve la formación de hábitos, se estudia principalmente mediante cambios en los patrones de conectividad de las redes a través del fortalecimiento de rutas directas desde las áreas encargadas de la codificación sensorial hacia las áreas encargadas de la ejecución de la respuesta (tálamo a la corteza motora primaria), eludiendo así la codificación prefrontal (Holsapple et al., 1991; Miller y Vogt, 1984), idea representada a continuación en la Figura 8.



**Figura 8.** Red neural de la TDD. En las líneas sólidas azules se representa la ruta indirecta de la TDD que requiere de la codificación prefrontal, mientras que en líneas punteadas verdes se muestra la ruta sensoriomotora de TDD, que elude la codificación prefrontal, y sólo se activa posterior a la ejecución de respuesta. Los dos rectángulos en color rojo claro representan la información interna y externa necesaria para la TDD.

Adicionalmente, también se ha propuesto la delegación del procesamiento a otras áreas cerebrales, tal como sucede con los ganglios basales en tareas motoras (Bostan, 2013; Carlson, 2006), así como el cambio funcional, ejemplificado con las

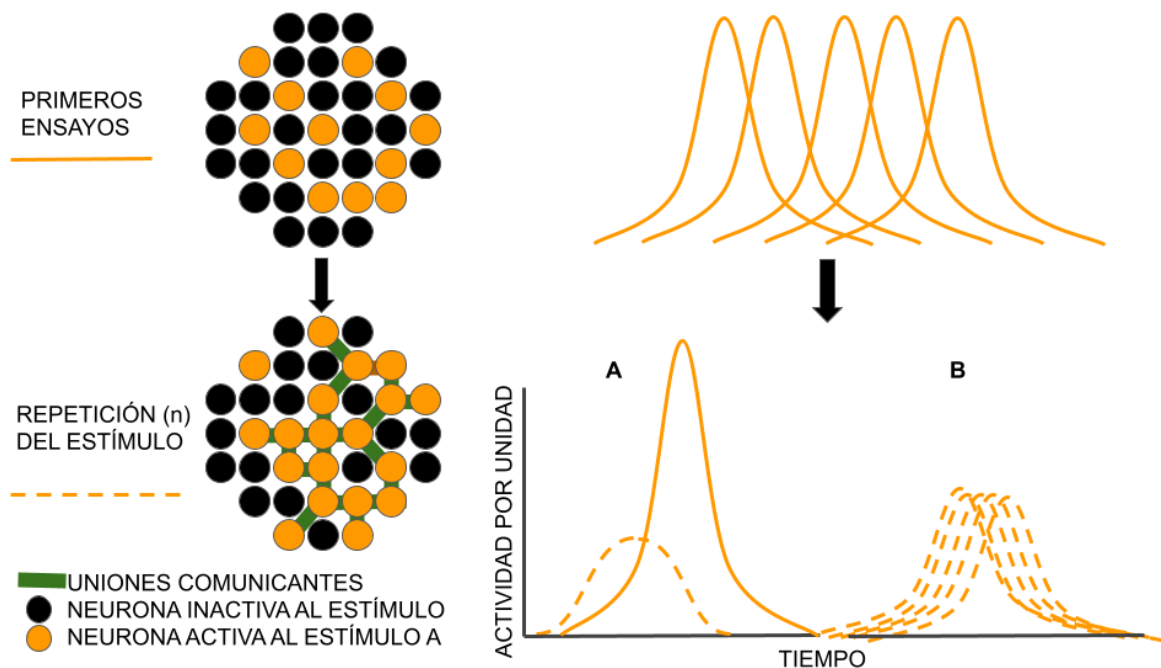
áreas frontales (corteza infralímbica), que se piensa, pasa a supervisar la conducta (Graybiel y Smith, 2014). Al respecto de estos mecanismos, los modelos neuroanatómicos han centrado su interés en los cambios establecidos en las sinapsis químicas y su impacto en las redes neurales (Quartz y Sejnowski, 1997); sin embargo, en el presente trabajo se hipotetiza un segundo mecanismo complementario al químico, que supone la formación de ensamblajes celulares.

### ***Aprendizaje y eficiencia de la TDD mediados por cambios sináptico-eléctricos***

Como se mencionó anteriormente, la formación de ensamblajes celulares dota de propiedades al cerebro que favorecen la eficiencia de la TDD. Particularmente, se sugiere que a corto plazo, ante la constante repetición de una tarea de TDD, las poblaciones neuronales que codifican a cada alternativa de decisión forman ensamblajes mediados por uniones comunicantes, favoreciendo la sincronización de sus ritmos oscilatorios y de AEN evocada y favoreciendo la sincronía entre áreas cerebrales, además de permitir el reclutamiento de neuronas en cada una de las áreas de codificación, ambas, promueven la acumulación de información.

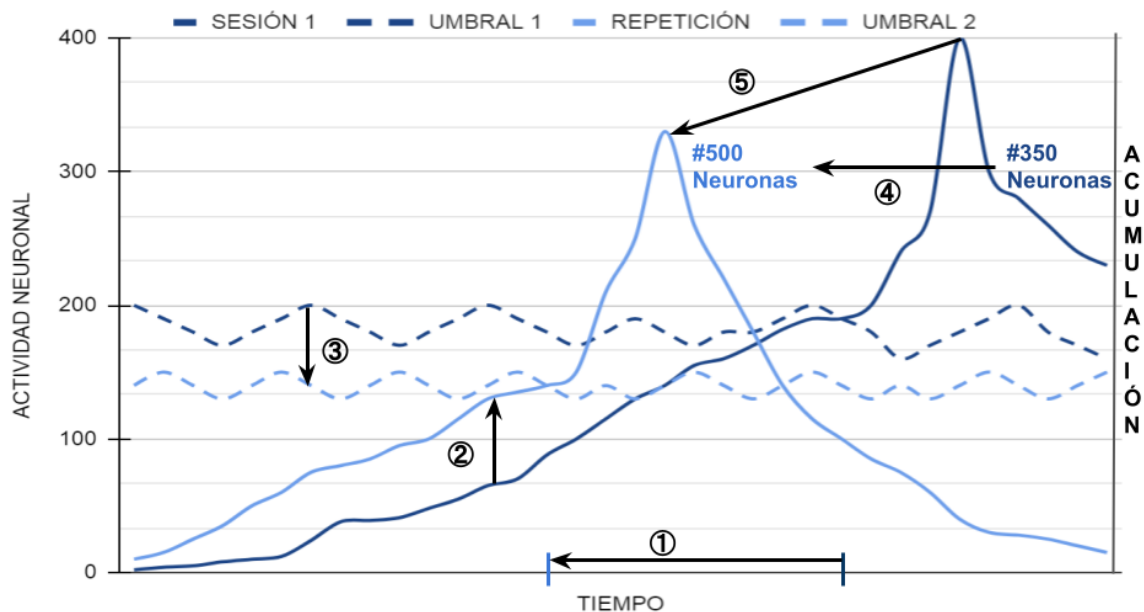
Sin embargo, a largo plazo se proponen cambios que pueden participar en el aprendizaje de las decisiones. Se consensa que los estados internos, la valoración *a priori* y la valoración *a posteriori*, son dinámicos, resultando en cambios conductuales en la decisión hecha por los organismos (disminución del tiempo de reacción y la tendencia hacia la maximización de elección). De acuerdo con este cambio, existen mecanismos de ajuste durante el procesamiento de información (facilitación, fatiga o agudizamiento), que son conocidos en conjunto como “Modelos para la Supresión de Actividad” y que son propuestos mediante modelos matemáticos formales (Gotts et al., 2012; Grill-Spector et al., 2006), los que en esencia, argumentan la mejora en el procesamiento, almacenamiento y evocación de información consecuente de la disminución de actividad neural.

Con base en los Modelos para la Supresión de Actividad, la presente tesis argumenta que la formación de ensambles neuronales, permite que la despolarización de un pequeño número de células del área codificadora sea capaz de desencadenar la activación del ensamble entero vía sinapsis eléctricas, facilitando la conducta asociada a dicho circuito. Sin embargo, la despolarización del ensamble es menor a la del área de codificación desacoplada, debido a que la activación del resto de las neuronas es dada por la fuga de iones desde las primeras a las segundas (ver Figura 5), es decir, que la amplitud de la AEN en cada neurona disminuye (Figura 9A), y por ende, resulta en el decremento de AEN total; manteniendo la sincronía de su actividad eléctrica (Figura 9B).



**Figura 9.** Se representan los cambios hipotéticos en el procesamiento de los estímulos durante la resolución repetida de tareas de TDD. En la izquierda se representa una población neuronal (los círculos negros representan las neuronas inactivas a un estímulo; mientras que los círculos amarillos representan las neuronas que codifican activamente al estímulo) distinguiéndose dos condiciones; los primeros ensayos (arriba) y en la repetición del estímulo (abajo); nótese el aumento del área codificadora (número de círculos amarillos), y la formación de ensambles, señalado por las líneas color verde. En la derecha, en **A**, se representa el cambio en la amplitud de la despolarización por unidad y en **B**, la sincronía de la activación de las células pertenecientes al ensamble.

Adicionalmente, dado que se propone que el umbral de acción (entendido como la estimulación necesaria para la ejecución de una respuesta) es en parte construido con la información interoceptiva, también debe ser dinámico. Específicamente, en aquellas opciones que han sido asociadas a consecuencias favorables, se propone que disminuyen los umbrales de acción, favoreciendo la probabilidad de su repetición en futuras decisiones (de acuerdo con la naturaleza de los reforzadores). Los cambios ante la formación de ensambles (sincronía de actividad oscilatoria evocada y en reposo), el aumento del área de codificación (reclutamiento celular), el aumento de la velocidad de la acumulación, la disminución del nivel del umbral de acción, y la disminución de activación total en el área de codificación, son representados de forma hipotética en la Figura 10.



**Figura 10.** Dinámica en la acumulación de información y del umbral de acción hipotéticos tras la repetición de una tarea de decisión. La línea azul oscura, representa la actividad durante la acumulación de información y la ejecución de la respuesta en las primeras sesiones; mientras que la línea azul clara, representa la condición tras varias repeticiones. Además, las líneas punteadas representan los umbrales de acción de la decisión en ambas condiciones respectivamente. Los cambios propuestos por ocurrir son; **1.** Representa la disminución de tiempo para alcanzar el umbral de acción; **2.** Representa la eficiencia de la acumulación respecto al tiempo; **3.** Representa la disminución del umbral de acción; **4.** Representa el aumento de la población neuronal de codificación y **5.** Representa la disminución de actividad eléctrica neuronal total.

## Conclusiones

Actualmente, se han propuesto diversos modelos que intentan explicar la TDD centrandose su atención en un solo nivel de explicación, o bien, para alguna tarea en específico; resultando en modelos parciales y poco congruentes entre ellos y con la TDD observada fuera del laboratorio. Por ello, considero oportuno proponer modelos suficientemente robustos que sean capaces de explicar la TDD a través de distintos niveles de explicación, y que incorporen los resultados y conceptos teóricos provenientes de los modelos ya existentes y congruentes con la fenomenología observada. Aunque cada decisión difiere en los circuitos neurales requeridos para su ejecución, el presente modelo interdisciplinario mantiene las ideas generales consensuadas tales como la acumulación de información, así como la competencia entre las alternativas disponibles, ambas descritas en la literatura a nivel conductual como a nivel celular y de redes neuronales. Además, el estudio del Modelo de Acumuladores de la TDD basada en el valor es complementado en el presente trabajo con la inserción teórica de la formación de ensamblajes celulares mediados por uniones comunicantes dentro de las áreas de codificación, bajo la idea de que dichos ensamblajes pudieran mejorar la acumulación de información. Por último, en el presente modelo se enfatiza la naturaleza dinámica de la TDD al incorporar la oscilación de los estados internos viscerales, metabólicos y psicológicos, así como el aprendizaje y la flexibilidad de la TDD.

El modelo es congruente con las ideas tanto de los Modelos de Acumulación de información como de los Modelos para la Supresión de Actividad; explica a nivel celular la acumulación de información así como la disminución del tiempo de reacción descrito en trabajos conductuales; reconoce la generación de cálculos de valor subjetivo propuestos y observados en los estudios económicos y psicológicos, e incluye la variabilidad de los estados internos como mecanismo subyacente de tal subjetividad. Además, es acorde con la función de las distintas áreas cerebrales implicadas en la TDD descritas a partir de resultados de

experimentos de pérdida de funciones en modelos biológicos animales y de casos clínicos en humanos. Adicionalmente, por una parte se considera y profundiza la formación de ensamblés neurales (resultado del acoplamiento por uniones comunicantes) en la TDD considerando sus propiedades biofísicas (aumento de la capacitancia, bidireccionalidad de los mensajes, y rapidez de la comunicación eléctrica). Por otra parte, se conceptualizan las funciones que pudieran dichos ensamblés proveer al procesamiento de las redes cerebrales (generación de sincronización de los ritmos oscilatorios y de respuesta, reverberancia de los mensajes, y afinación de la información o disminución del ruido neural), en pro de la conducta adaptativa que dirige la conducta observada.

Por último, cabe mencionar algunos hechos de importancia que abren debate y se intentarán incluir en esfuerzos próximos en seguimiento a este trabajo para complementar el modelo sugerido: 1. La participación a detalle de neurotransmisores adicionales al glutamato y GABA. 2. La participación de las células gliales (tanto en forma aislada como en ensamblés) en el procesamiento de información tanto de manera directa a través de gliotransmisores como de manera indirecta a través de la modulación del aporte energético a neuronas. 3. Otras posibles vías por las cuales se puede lograr la sincronización como la liberación y acción volumétrica de neurotransmisores. 4. La plasticidad funcional del abanico de uniones comunicantes. 5. El estudio de la asignación de valores subjetivos por los organismos y el papel en su modulación que juegan los contextos en los que una tarea de decisión es ejecutada, así como los elementos inherentes de las alternativas disponibles (p. ej. esfuerzo requerido, demora en la entrega, número de alternativas, magnitud de la diferencia entre las alternativas, etc).

## **Anexo 1. Modelos de la Toma de Decisiones**

Diferentes grupos de investigadores han sugerido en los últimos años una vasta cantidad de modelos que abordan el problema de cómo los organismos deciden. Dichos modelos, suelen hacer divisiones de la TDD en estadios o fases parcialmente comunes, dando inicio con la entrada de información al cerebro y concluyendo con la obtención de las consecuencias y/o en el aprendizaje de las recompensas obtenidas. Además, los modelos propuestos corresponden a distintos niveles de organización (celular, de circuitos y/o redes o conductual) y están basados en diversos enfoques conceptuales. A continuación, revisaremos algunos modelos de mayor significancia para la construcción del propio.

### **1.1 Modelo de Procesamiento de Información y Toma de Decisiones**

Una amplia mayoría de los modelos están basados en una teoría de procesamiento de información, establecida durante la primera mitad del siglo XX. Cisek y Kalaska (2010), describen que estos modelos están basados en el concepto teórico en el cual, se propone que el procesamiento de información ocurre en tres módulos distintos que tendrían ocurrencia de manera serial (de forma análoga a los computadores); el primero refiere la entrada de información, y es llamado módulo sensorial; el segundo se refiere a la computación de la información llamado módulo cognitivo y; en tercer lugar, la salida de información llamado módulo motor. El módulo sensorial es el encargado de recibir información del mundo externo y construir representaciones internas (Marr, 1982; Poggio, 1999, como se citó en Cisek y Kalaska, 2010); compuesto por las áreas somatosensoriales donde se hacen los procesamientos primarios; el módulo cognitivo, que trabaja tanto con la información proveniente del medio interno como externo; integrando, almacenando y evocando información para que finalmente, decida las respuestas adecuadas. Por último, el tercer módulo, llamado módulo motor, coordina los movimientos necesarios para ejecutar las acciones que en el



módulo cognitivo se han decidido (Cisek y Kalaska, 2010). El elemento clave del modelo es el uso de las reglas formales propuestas por las teorías del procesamiento de información, teniendo como resultado decisiones completamente racionales; es decir, que tienden a maximizar las recompensas a corto y largo plazo. Uno de los principales aportes de dicho modelo, dentro de las neurociencias, es la descripción anatómica que fundamenta las decisiones.

En este sentido, se han propuesto diversos modelos bajo dicho planteamiento teórico; a continuación revisaremos algunos de ellos.

## **1.2 Modelo de Ernst y Paulus**

Los autores sugieren un modelo que divide el proceso de TDD en tres estados secuenciales, y considera las áreas cerebrales partícipes de cada uno de ellos durante la TDD, mismas que presentan diferentes alteraciones funcionales en distintos pacientes psiquiátricos.

El primer estado descrito, es el de la formación de preferencias; en este, la formación de valores de cada opción o alternativa es determinada por sus características, tales como la valencia (positivos o negativos), saliencia (intensidad, magnitud), probabilidad (grado de incertidumbre), y la temporalidad (demora). Además, propone la valoración construida por circuitos emocionales y cognitivos; de manera previa a la ejecución de alguna respuesta ocurre la formación del valor relativo o subjetivo que es influenciado por el número de opciones disponibles y el contexto de cada una de ellas (estados afectivos y/o sociales); tal codificación requiere de la actividad neural de la corteza parietal (codificación de la probabilidad), la corteza cingulada anterior (relacionada a la codificación de la incertidumbre y probablemente la codificación de errores y aciertos), la corteza orbitofrontal y dorsolateral derecha (codifican la edición del valor de las opciones) y el giro frontal inferior (codifica el razonamiento); en paralelo, el circuito de la amígdala, corteza insular, corteza orbitofrontal, y la

corteza cingulada anterior identifica la significancia emocional de cada opción de respuesta y desencadenan los cambios fisiológicos (ritmo cardíaco, presión sanguínea y la conductancia de la piel), que determinan una respuesta somática.

El segundo estado es el referente a la ejecución de la acción que comprende, el inicio, desempeño y completamiento de una acción de acuerdo con las preferencias establecidas durante el primer estado. Algunas de las áreas cerebrales que son requeridas durante dicho subproceso son: la Corteza Cingulada Anterior importante para el monitoreo de errores (Carter et al., 1998; Holroyd et al., 2002, como se citó en Ernst y Paulus, 2005); la Corteza Prefrontal (contribuye en el monitoreo de la acción a través de su interacción con la Corteza Cingulada Anterior), el núcleo *accumbens* del estriado ventral y la amígdala (modulan aspectos motivacionales de una acción) (Ernst y Paulus, 2002, 2004; Knutson., 2001; Mogenson y Yang, 1991; Salomone y Correa, 2002, como se citó en Ernst y Paulus, 2005; Breiter y Rosen, 1999).

El tercer estado, refiere la experimentación de las consecuencias y la formación de una valoración real; además, se predice cuál habría sido el resultado al haber elegido otra opción, y se comparan los valores predichos con los obtenidos. Al respecto, trabajos con técnicas de electrofisiología han demostrado que las neuronas dopaminérgicas codifican la diferencia entre el valor esperado del obtenido, sirviendo como una señal para el aprendizaje que permite la conducta adaptativa (Schultz, 2002, como se citó en Ernst y Paulus, 2005); experimentos de neuroimagen funcional también han mostrado que el estriado ventral (Paganoni et al., 2002 como se citó en Ernst y Paulus, 2005) y la actividad de la corteza orbitofrontal (O'Doherty et al., 2003, como se citó en Ernst y Paulus, 2005) está relacionada con el procesamiento de esta diferencia.

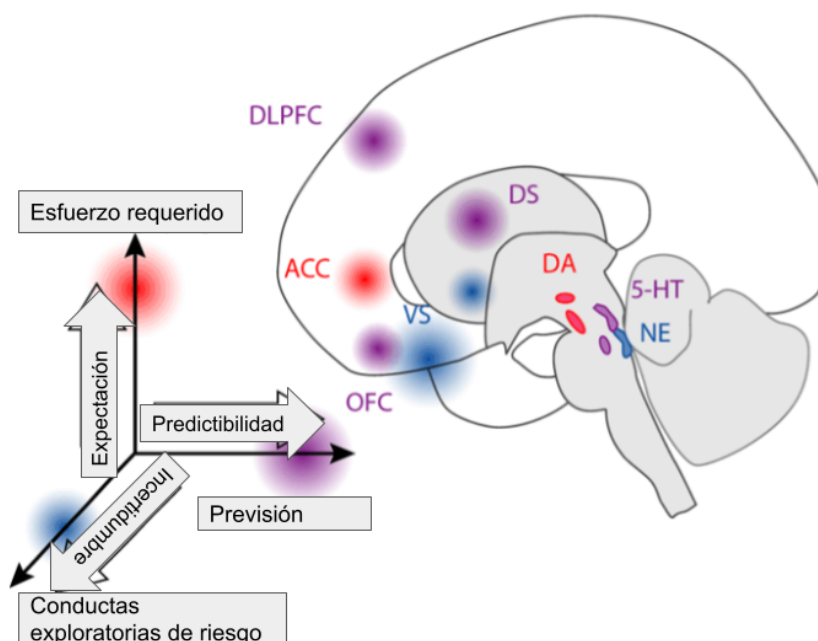
### **1.3 Modelo de Doya Kenji**

Doya Kenji (2008) propone un modelo en el que explora algunos elementos que modulan la TDD, tanto elementos propios de las alternativas así como de los mecanismos fisiológicos de tal modulación (bioquímicos). Doya (2008) divide en su modelo a la TDD en 4 pasos. El primero, refiere el estado fisiológico en el cual un estímulo es percibido; este estado incluye las necesidades del organismo, que también modulan o sesgan la valoración posterior. En el segundo, se valoran las acciones candidatas de acuerdo a las recompensas o castigos que cada elección potencial podría tener como consecuencia; el valor predicho es el resultado de elementos tales como la cantidad de un reforzador, el periodo de retraso tras cual es obtenida la consecuencia, o el grado de certidumbre (probabilidad) de que una consecuencia sea obtenida. Nótese que todos estos valores son aproximados y subjetivos del organismo, mismos que son explorados mediante modelos matemáticos. En el tercero, se selecciona la acción que tiene el valor más alto de acuerdo a las necesidades y al cálculo de valor subjetivo realizado anteriormente. Finalmente en el cuarto, se revalora la alternativa elegida tras la obtención de la consecuencia, permitiendo el aprendizaje o ajuste del valor de dicha opción y su consecuencia, pudiendo ser mayor o menor a la esperada; estos nuevos valores representan información útil de frente a próximas decisiones.

Dentro de este modelo, se presta atención a los estados fisiológicos (necesidades y deseos), a elementos propios de las consecuencias como la calidad/cantidad, periodo de retraso y grado de certidumbre durante el periodo de la formación de valores (2do paso), si tienen una valor positivo o negativo y al contexto social en el que se hacen dichas decisiones, por todo ello, es un modelo que enriquece la TDD al incorporar la subjetividad y el dinamismo del proceso de decisión, mismo que ha sido ampliamente demostrado en la investigación conductual.

Adicionalmente, sugiere la relación de la actividad dopaminérgica con la expectación de recompensas y el esfuerzo requerido que ellas implican; la

serotonina con la predictibilidad de una consecuencia y la norepinefrina con la incertidumbre y tareas exploratorias que implican riesgo (ver Figura 11).

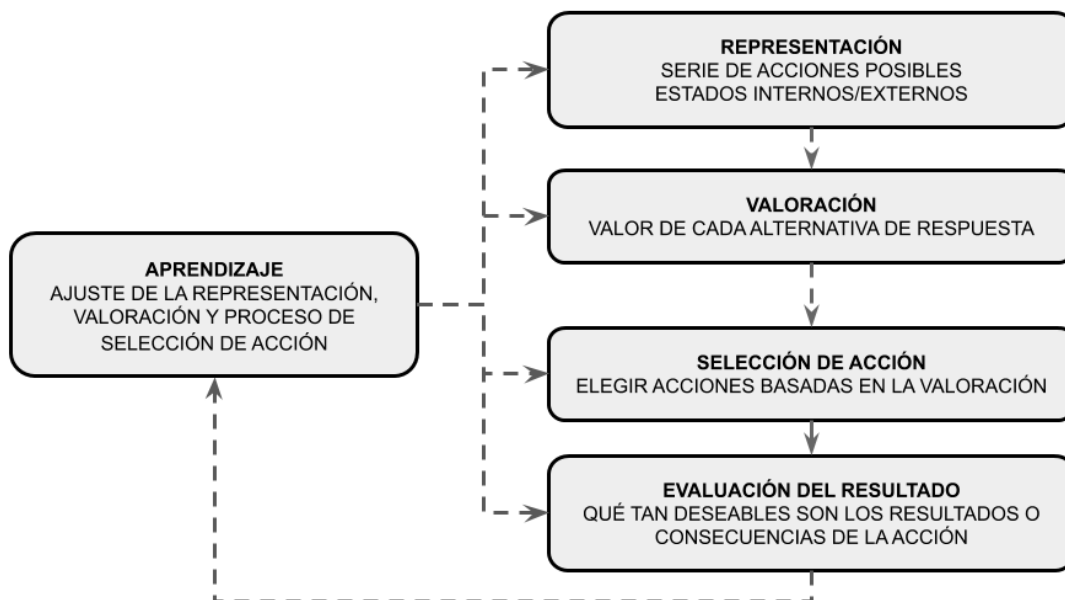


**Figura 11.** Se presentan tres dimensiones para la obtención de una consecuencia y su relación con tres sistemas neurotransmisores. Corteza Prefrontal dorsolateral (PFCdl); Corteza Orbitofrontal (COF); Corteza Cingulada Anterior (CCA); Estriado dorsal (Ed); Estriado ventral (Ev); Serotonina (5-HT); Dopamina (DA); Norepinefrina (NE). Modificada de Doya, 2008.

#### 1.4 Modelo de TDD Basada en el Valor

Rangel et al., (2008) estudian la neurobiología implicada en la TDD, y proponen la división de la computación en 5 pasos (mostrados en la Figura 12). 1. Representación de los estados internos y externos, en la cual se procesan los estados y necesidades del organismo que guiarán la TDD. 2. Valoración de las opciones de respuesta de acuerdo a tres sistemas (Sistema pavloviano, Sistema de hábitos y Sistema de conductas dirigidas a una meta). 3. Selección de acción; en donde los diferentes valores son comparados. 4. Evaluación del resultado; después de la implementación de la decisión ocurre la evaluación de las

consecuencias obtenidas. 5. Aprendizaje; en la cual dichas valoraciones son utilizadas para las próximas decisiones.



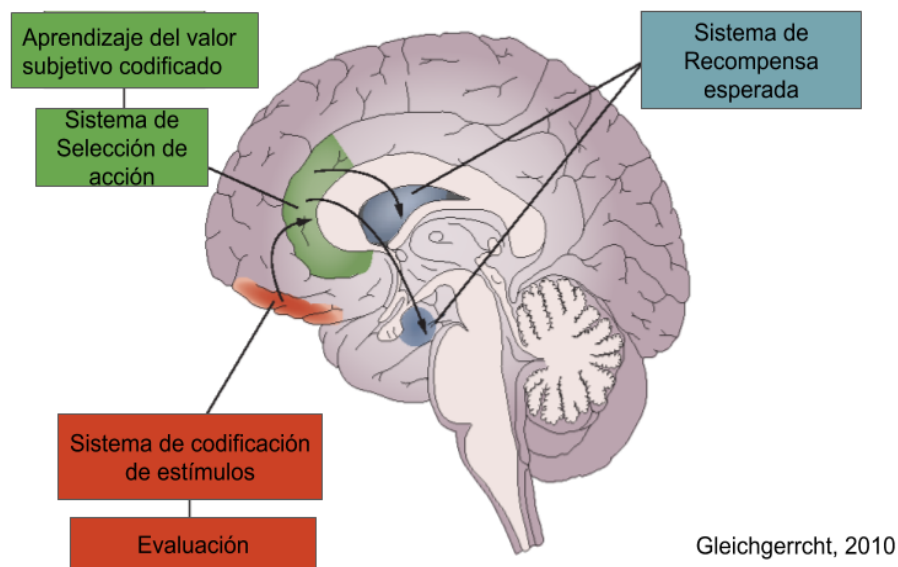
**Figura 12.** Modelo de TDD propuesto por Rangel y colaboradores. Se muestran los cinco pasos descritos para la TDD; representación, valoración, comparación, evaluación del resultado y aprendizaje. Modificado de Rangel et al., 2008.

La organización de este modelo está orientado a dar explicación a los resultados de estudios económicos de TDD que consideran el riesgo/incertidumbre y el tiempo discontinuo (demora) como factores que afectan la TDD. Aunque este modelo indaga sobre los subprocesos de formación de valores, no aporta detalles anatómicos celulares de su funcionamiento.

### 1.5 Modelo de Gleichgerrcht

Gleichgerrcht et al. (2010), refieren que la TDD es un proceso mental complejo que requiere de la acción de otros procesos cognitivos simultáneamente y es influenciada por diversos factores, ejemplo de ello, son las preferencias personales, evaluación de las recompensas, aprendizaje del reforzamiento,

contexto social (cooperación o competición), ambigüedad, riesgo y probabilidad de las consecuencias. Puntualmente, estudian las alteraciones o fallas en tareas de TDD en distintos desórdenes neuronales (Parkinson, Huntington, Alzheimer, y Demencia Frontotemporal) con el objetivo de esclarecer su etiología neuroanatómica. Con base en ello, proponen un modelo neuroanatómico (mostrado en la Figura 13) que clasifica las funciones implícitas en el proceso de TDD. 1. El sistema de codificación de estímulos. 2. El sistema de recompensa esperada y 3. El sistema de selección de acción (esta clasificación, cumple con el objetivo de dar explicación anatómica a las alteraciones del patrón de decisión visto en pacientes con trastornos y desórdenes neurodegenerativos arriba citados).



**Figura 13.** Se muestran anatómicamente los tres sistemas propuestos del modelo. Sistema de codificación de estímulos en rojo (corteza orbitofrontal); Sistema de selección de acción en verde (corteza cingulada anterior); y el sistema de recompensa esperada en azul (ganglios basales y amígdala). Imagen modificada de Gleichgerrcht et al. (2010).

El primero de los sistemas apela a la codificación de los estímulos, el cual parece estar asociado con la actividad de la CPF ventromedial, el estriado y la COF. El Sistema de Selección de Acción es relacionado con el aprendizaje y la codificación del valor subjetivo; en el cual participan la Corteza Cingulada Anterior (que

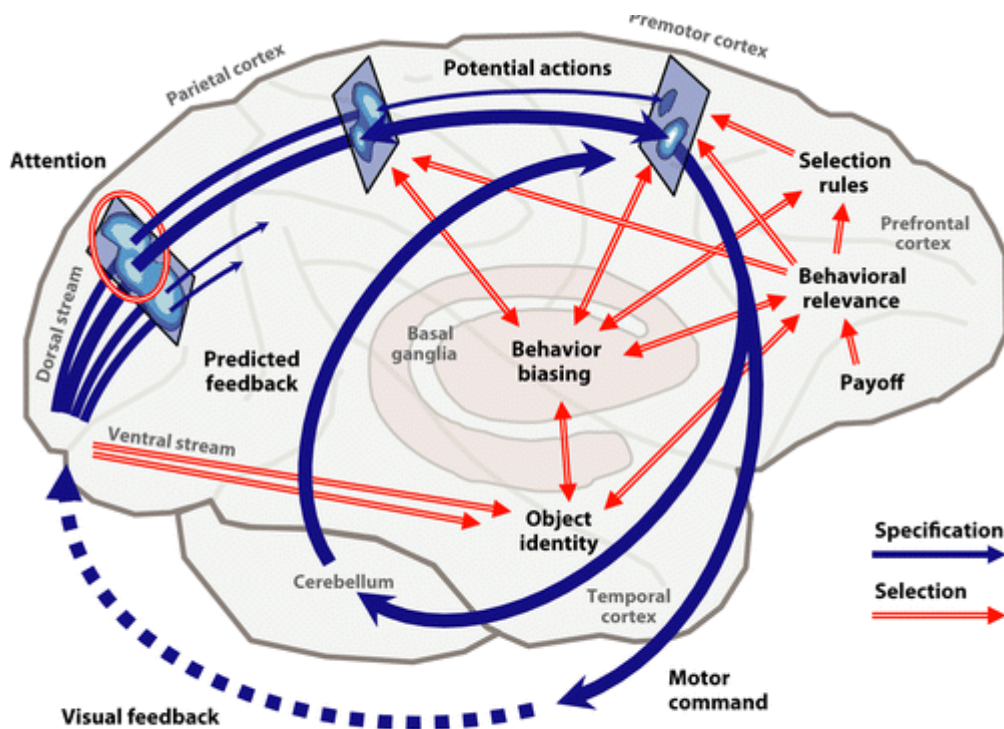
también se relacionan con procesos como la percepción de error, las acciones exploratorias y las elecciones voluntarias), la CPF lateral y la Corteza Intraparietal lateral. El tercer sistema es el de la recompensa esperada, asociado con la actividad de la amígdala (implicada en el aprendizaje emocional), corteza insular (CI) y ganglios basales (GB) -que incluyen el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido- así como la COF; este tercer sistema, al igual que el sistema de recompensa cerebral es mediado por la acción dopaminérgica. Al respecto, Gleichgerrcht et al., (2010) expone que pacientes con demencia frontotemporal, debido a la degeneración muestran problemas en la TDD con riesgo y bajo contextos ambiguos; pacientes con Alzheimer muestran déficits en la TDD basada en valor debido al déficit de aprendizaje y memoria así como por la conectividad entre la amígdala-CPF; mientras que pacientes con enfermedad de Parkinson, en los que se presume la neurodegeneración de los ganglios basales, muestran alteraciones en la TDD solamente cuando reciben tratamientos de estimulación dopaminérgica (Gleichgerrch et al. 2010). Finalmente, pacientes con Huntington con alteraciones funcionales de los ganglios basales también presentan alteraciones en la TDD. En todos estos pacientes se muestran cambios en la gravedad de la TDD asociados a la evolución del desorden diagnosticado.

### **1.6 Modelo de Toma de Decisiones en Conductas interactivas**

Cisek y Kalaska (2010) parten de estudios ecológicos para proponer un modelo enfocado en la acción. Los autores refieren la TDD somato-motoras como un proceso en el cual los organismos activan posibles acciones ante estímulos específicos presentes en el medio ambiente; dicha propuesta es contrastante con el enfoque en el que la TDD se procesa por los estados perceptual, cognitivo y motor. En estudios electrofisiológicos y de imagenología cerebral, se han demostrado tres hechos incongruentes con los modelos tradicionales descritos con el procesamiento de información análogo al hecho por computadores. En primer lugar, diversos estudios reportan actividad de diferentes áreas cerebrales

temporalmente en paralelo y no de manera serial; en segundo lugar, se reporta que tan pronto como se activan las áreas sensoriales clásicas, se activan las áreas motoras relacionadas con la codificación de las alternativas de acción probables, lo cual supone la preparación de las acciones antes de haberse tomado una decisión; y finalmente, se ha demostrado que en algunas tareas, la CPF se activa después de las áreas somatosensoriales y motoras, características que contradicen la lógica direccionalidad de los modelos tradicionales, y que, además, esta última, hace evidente que la función de la CPF no se limita a deliberación de la acción, sino que también refiere al aprendizaje.

En respuesta a las inconsistencias antes mencionadas, los autores sugieren un modelo enfocado en la acción compuesto por dos circuitos activados en paralelo para dar explicación a las decisiones hechas en un ambiente natural y en los nichos propios de los organismos (características expresadas en la Figura 14).



**Figura 14.** Muestra el modelo de competición para la TDD para el caso de movimientos sacádicos visualmente guiados, en el cual se describe la TDD desencadenada por las posibles oportunidades de acciones que permite el medio ambiente. Figura modificada de Cisek y Kalaska, (2010).



Este modelo, concibe 5 supuestos. 1. Cada una de las opciones de respuesta es representada por circuitos neuroanatómicos distintos (demostrado en el trabajo de Cisek y Kalaska, 2005). 2. Supone que todos estos circuitos están distribuidos en el cerebro y que su activación tiene ocurrencia en paralelo. 3. Los circuitos pueden mantenerse activos durante todo o casi todo el proceso de TDD (Ledberg et al. 2007. Ver Figura 15). 4. Sugiere que dichos circuitos alternativos compiten entre ellos por ser expresados conductualmente a través de inhibición mutua. 5. La competición entre las posibles acciones es influenciada por la información referente a las consecuencias (recompensas, riesgos y costos entre otras).

Como resultado, son utilizados dos circuitos a los que llaman “Selección de acción” y “Especificación de acción” respectivamente. Ambos son codificados simultáneamente y de manera integrada (Cisek, 2007, como se citó en Cisek y Kalaska, 2010) por vías de poblaciones neurales continuas de codificación que transforman la información sensorial a coordenadas sensoriales de parámetros de acción. Este modelo, permite por una parte, integrar coherentemente resultados obtenidos a nivel macro-anatómico y por otra parte, dicho modelo es compatible con los modelos llamados “de acumuladores” propuestos para explicar la TDD, mismo que son descritos a continuación.



de respuesta. Estos modelos, proponen que cada una de las opciones disponibles de respuesta para una tarea de decisión es representada por un conjunto de neuronas identificable distinto, que acumulan actividad para promover la ejecución de una respuesta cuando un umbral preestablecido es alcanzado. El umbral de decisión es alcanzado tras la constante acumulación de actividad proveniente de las experiencias, estímulos presentes, etc. En estos modelos se explica que las neuronas pertenecientes al mismo circuito se activan unas a otras manteniéndose activas y sumando o “acumulando” información; mientras que las neuronas pertenecientes a un circuito distinto se inhiben; esta inhibición se propone por llevarse a cabo por la actividad de neuronas gabaérgicas; conocida como “inhibición lateral” (Cisek y Kalaska, 2010; Wang, 2008).

Estos modelos son elaborados conforme experimentos matemáticos de simulación de actividad de redes neuronales que hacen predicciones acerca de la toma de decisiones y que es comparada con la observada en distintos organismos. La carencia de estos modelos es que no consideran el papel de la subjetividad inherente a los organismos; además la explicación del mecanismo subyacente celular que sustenta los procesos citados sólo está basado en la actividad excitatoria e inhibitoria sin ser más detallado en cómo ocurre.

## Anexo 2. Áreas Cerebrales Participantes en la Toma de Decisiones

Resultados de estudios a nivel celular, conductual, fisiológico, así como casos clínicos, han aportado valiosa información de las áreas cerebrales relacionadas con la TDD. Aunque las áreas cerebrales partícipes de la TDD parecen depender en gran medida por el tipo de tarea a realizar; a continuación, en el Cuadro 1 se enlistan las funciones asociadas a las principales áreas cerebrales estudiadas; entre las que podemos citar: la Corteza Prefrontal (CPF) y sus divisiones (CPFvm, CPFdl y COF), la Corteza Cingulada Anterior (CCA) y Posterior (CCP), Amígdala, Núcleo *Accumbens* (Nacc), Corteza Insular(CI), Estriado, y Corteza Premotora (CPM).

ÁREA CEREBRAL Y FUNCIONES	REFERENCIA	CITADO EN:
<b>Corteza Prefrontal (CPF)</b>		
Contribuye al monitoreo de acción a través de su interacción con la CCA	Mathalon et al., 2003	Ernst y Paulus, 2005
Guía las acciones compensatorias	Gehring y Knight, 2000	Ernst y Paulus, 2005
Crítica para la elección guiada por el reforzamiento	Bechara y Van Der Linden, 2005; O'Doherty et al., 2007; Rangel y Hare, 2010	Gleichgerrcht et al. 2010
Reciben información pertinente para la selección de acción que incluye la identidad de los objetos del lóbulo parietal y los valores subjetivos desde la COF	Pasupathy y Connor, 2002; Tanaka et al., 1991; Padoa-Schioppa y Assad, 2008; Schultz et al., 2000; Wallys, 2007	Cisek y Kalaska, 2010
<b>Corteza Prefrontal lateral (CPFI)</b>		
Codificación del valor subjetivo	Kable y Glimcher, 2009	Gleichgerrcht et al. 2010
<b>Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFdl)</b>		
Edición de las opciones (ignorar las menos atractivas, emparejar las opciones de valores similares)	Cumings, 1995; Dias, 1997	Ernst y Paulus, 2005
Necesaria para la elección de tareas que	Clark y Manes, 2004	Gleichgerrcht et

implican opciones ambiguas y/o riesgosas		al. 2010
Memoria de trabajo	Gleichgerrcht et al. 2010	
Aprendizaje y memoria	Gleichgerrcht et al. 2010	
Son sensitivas a varias asociaciones entre estímulos característicos	Cisek y Kalaska, 2010	
Integra la información sensorial proveniente de la vía visual ventral para estimar la relevancia conductual de potenciales acciones	Cisek y Kalaska, 2010	
<b>Corteza Prefrontal medial (CPFm)</b>		
Evaluación del placer	Mitterschiffthaler et al., 2003	Ernst y Paulus, 2005
Rastreo de las recompensas	Knutson et al., 2003	Ernst y Paulus, 2005
Formación de asociaciones hedónicas	Passingham et al., 2000	Ernst y Paulus, 2005
<b>Corteza Prefrontal ventromedial (CPFvm)</b>		
Modula el aspecto motivacional de las acciones	Beiter y Rosen, 1999; Taylor et al., 2004	Ernst y Paulus, 2005
El daño se asocia a la elección de opciones desventajosas	Bechara et al., 1994, 1998; Manes, 2002	Gleichgerrcht et al. 2010
Necesaria para la elección de tareas que implican opciones ambiguas y/o riesgosas	Clark y Manes, 2004	Gleichgerrcht et al. 2010
Codifica el componente afectivo	Kalbe, 2009; Hynes et al., 2006; Shamay-Tsoory y Aharon-Peretz, 2007; Shamay-Tsoory et al., 2005	Gleichgerrcht et al. 2010
Inhibición de respuestas	Gleichgerrcht et al. 2010	
<b>Corteza Prefrontal Orbital (CPFo)</b>		
Diferencias entre el valor esperado y el valor obtenido	O'Doherty et al., 2003b	Ernst y Paulus, 2005
Señales de riesgo	Tobler et al., 2007	Rangel et al., 2008
Señales de valor esperado	Rolls et al., 2007	Rangel et al.,

		2008
Señal de valor	Hsu et al., 2005	Rangel et al., 2008
Codificación de las asociaciones resultados-valor	Rangel et al., 2008	
Su daño provoca conducta impulsiva	Gleichgerrcht et al. 2010	
El daño se asocia a la elección de opciones desventajosas	Bechara y Van Der Linden, 2005; O'Doherty et al., 2007; Rangel y Hare, 2010	Gleichgerrcht et al. 2010
Evaluación de los estímulos y la predicción de las recompensas	Marschner et al., 2005	Gleichgerrcht et al. 2010
Integra la información sensorial y afectiva para estimar los valores de una consecuencia y por tanto el valor de potenciales acciones	Wallis., 2007	Cisek y Kalaska, 2010
<b>Corteza Prefrontal Orbitomedial (CPFom)</b>		
Actividad relacionada con el reporte de la calidad de las experiencias olfativas, gustativas e incluso musicales	de Araujo et al., 2007, 2003, 2005; Anderson et al., 2003; McClure et al., 2004; Kringelbach et al., 2003; Small et al., 2003; Blood y Zatorre, 2001	Rangel et al., 2008
<b>Corteza Cingulada Anterior (CCA)</b>		
Procesos de incertidumbre	Critchley et al., 2001	Ernst y Paulus, 2005
Integración de errores sobre el tiempo	Carter et al., 1999	Ernst y Paulus, 2005
Monitoreo de error	Carter et al., 1999	Ernst y Paulus, 2005
Detección de conflictos	Van Veen et al., 2004	Ernst y Paulus, 2005
Elección de grandes recompensas asociadas a grandes esfuerzos	Denk et al., 2005	Doya, 2008
Aprendizaje en contextos de plasticidad del medioambiente	Doya, 2008	

Reportes subjetivos de intensidad de dolor (experiencias negativas)	Peyron et al., 1999; Davis et al., 1997	Rangel et al., 2008
Codificación del valor subjetivo	Rushworth et al., 2007; Assadi et al., 2009	Gleichgerrcht et al. 2010
Percepción de errores, acciones exploratorias y elecciones voluntarias	Rushworth et al., 2007	Gleichgerrcht et al. 2010
Estados emocionales	Gleichgerrcht et al. 2010	
<b>Corteza Infralímbica</b>		
Necesaria para el establecimiento y eliminación de hábitos	Schweighofer et al., 2006; Doya, 2000	Doya, 2008
<b>Giro Frontal</b>		
Procesamiento del razonamiento	Goel et al., 1998	Ernst y Paulus, 2005
<b>Corteza Insular (CI)</b>		
Estados emocionales/sentimentales subjetivos y la conciencia interoceptiva	Craig et al., 2002; Critchley et al., 2004	Ernst y Paulus, 2005
Señales de riesgo	Rolls et al., 2007; Presuchoff et al., 2008	Rangel et al., 2008
Estados emocionales	Gleichgerrcht et al. 2010	
<b>Ínsula Anterior</b>		
Señales de ambigüedad	Huettel et al., 2006	Rangel et al., 2008
<b>Estriado</b>		
Señal de riesgo	Preuschoff et al., 2008., Dreher et al., 2006	Rangel et al., 2008
Señal de valor esperado	Preuschoff et al., 2008; Tobler et al., 2007	Rangel et al., 2008
<b>Estriado Dorsomedial</b>		
Aprendizaje y expresión de asociación de acción-resultados	Yin et al., 2005	Rangel et al., 2008
<b>Estriado Dorsolateral</b>		
Control de hábitos	Balleine, 2005; Yin y Knowlton, 2006	Rangel et al., 2008
<b>Estriado Ventral</b>		
Expectación de la recompensa	Doya, 2008	

Distintas áreas del estriado responden a pérdidas y ganancias	Seymour et al., 2007	Doya, 2008
Errores de la predicción de la recompensa	McClure et al., 2003; O'Doherty et al., 2004; Seymour et al., 2004	Doya, 2008
Aprendizaje de la predicción de la recompensa	Reynolds y Wickens, 2002; Wickens et al., 1996	Doya, 2008
Diferencias entre el valor esperado y el valor obtenido	O'Doherty et al., 2003b	Ernst y Paulus, 2005
Predicción de errores en diversas tareas	Breiter et al., 2001; Yacubian et al., 2006; Tanaka et al., 2004; Pagnoni et al., 2002; O'Doherty et al., 2003; Knutson et al., 2000; Delgado et al., 2000	Rangel et al., 2008
<b>Amígdala</b>		
Modular aspectos motivacionales de una acción	Breiter y Rosen, 1999; Taylor et al., 2004	Ernst y Paulus, 2005
Aprendizaje asociativo entre estímulos y acciones	Baxter y Murray, 2002., Cardinal et al., 2002; Gabriel et al., 2003; Salomone y Correa, 2002; Schoenbaum y Setlow, 2003	Ernst y Paulus, 2005
Procesamiento de estímulos aversivos y el aprendizaje de evitación, así como la expectación de pérdidas	Yacubain et al., 2006	Doya, 2008
Señales de ambigüedad	Hsu et al., 2005	Rangel et al., 2008
Codificación de ganancias y en menor medida de pérdidas	Rangel et al., 2008	
Aprendizaje emocional	Seymour y Dolan, 2008	Gleichgerrcht et al. 2010
<b>Núcleo Accumbens (Nacc)</b>		



Aprendizaje asociativo entre estímulos y acciones	Baxter y Murray, 2002; Cardinal et al., 2002; Gabriel et al., 2003; Salomone y Correa, 2002; Schoenbaum y Setlow, 2003	Ernst y Paulus., 2005
Intensidad emocional (saliencia)	Zink et al., 2004	Ernst y Paulus., 2005
Modula los aspectos motivacionales de las acciones	Ernst et al., 2002, 2004; Knutson et al., 2001; Mogenson y Yang, 1991; Salomone y Correa, 2002	Ernst y Paulus., 2005
<b>Corteza Intraparietal</b>		
Señales de valor esperado	Platt y Glimcher, 1999	Rangel et al., 2008
<b>Corteza Parietal</b>		
Computación de la probabilidad	Dehance et al., 1999	Ernst y Paulus., 2005
Medición de la probabilidad	Ernst et al., 2004; Platt y Glimcher, 1999; Shadlen y Newsome, 2001	Ernst y Paulus., 2005
Representa intenciones de acción	Anderson y Buneo, 2003; Colby y Duhamel, 1996; Kalaska et al., 1997; Mazzoni et al., 1996	Cisek y Kalaska, 2010
<b>Corteza Parietal Posterior</b>		
Representaciones del espacio	Colby y Goldberg, 1999; Stein, 1992	Cisek y Kalaska, 2010
Representa potenciales acciones	Fagg y Arbib, 1998	Cisek y Kalaska, 2010
<b>Habénula Lateral</b>		
Pistas de predicción de no-recompensa y/o omisión de la recompensa	Matsumoto y Hikosaka, 2007	Doya, 2008
<b>Ganglios Basales (GB)</b>		

Consolidación de la TDD y la formación de hábitos	Bostan, 2013; Carlson, 2006	
<b>Circuitos</b>		
Junto con la Ínsula, Giro Cingulado Anterior y la CPF Medial, identifican la significancia emocional de los estímulos, generación de respuestas afectivas y regulación del estado afectivo	Phillips et al., 2003	Ernst y Paulus., 2005
La Ínsula, junto con la Amígdala, subyace la generación de marcadores somáticos y la activación de representaciones propios de los marcadores somáticos	Bechara, 2003	Ernst y Paulus., 2005
La Corteza Cerebral, el Estriado, Globo Pálido y el Tálamo se relacionan a la predicción de la recompensa	Doya., 2008	
La Amígdala Basolateral, el Estriado Ventral y la Corteza Orbitofrontal subyacen el aprendizaje en el cual los estímulos neutros se convierten en predictivos del valor	Cardinal et al., 2002; Holland y Gallagher, 2004	Rangel et al., 2008
El núcleo central de la amígdala y sus conexiones con el núcleo del tronco encefálico y el núcleo <i>accumbens</i> se relacionan a respuestas preparatorias no específicas	Rangel et al., 2008	
El complejo Basolateral de la Amígdala a través de sus conexiones con el Hipotálamo y la Sustancia Gris Periacueductal está relacionada con respuestas específicas	Rangel et al., 2008	
Circuitos Cortico-talámicos responsables de la codificación estímulo-respuesta	Yin y Knowlton, 2006	Rangel et al., 2008
Estriado dorsal y ventral, CPFvm, CPFvl, CCA y regiones dopaminérgicas del cerebro medio asociadas con la señal de valor propuesto en la Teoría Prospectiva	Tom et al., 2007	Rangel et al., 2008
La codificación de los estímulos es realizada por la Corteza Orbitofrontal, Estriado, Corteza Prefrontal Ventromedial	Kable y Glimcher, 2009; Rangel y Hare, 2010; Rushworth et al., 2007	Gleichgerrcht et al. 2010

El sistema de recompensa esperada se asociada con la actividad de la Amígdala, Corteza Insular, Ganglios Basales (incluyendo el Núcleo Caudado, Putamen y Globo Pálido) así como la Corteza Orbitofrontal	Lee, 2008; Marscher et al., 2005	Gleichgerrcht et al. 2010
En la toma de decisiones sociales se asocia a la actividad de la Corteza Paracingulada, Corteza Insular, Estriado y Corteza Orbitofrontal	Lee, 2008; Kable y Glimcher, 2009	Gleichgerrcht et al. 2010
La toma de decisiones morales están asociadas con la actividad de la CPFdl, COF, Corteza Cingulada, <i>precuneus</i> , y la unión temporoparietal	Meeks y Jeste, 2009	Gleichgerrcht et al. 2010
La COF y la CPFvm, asocian la memoria de trabajo y los estados emocionales	Gleichgerrcht et al. 2010	
El estriado ventral, la CCA, y las Áreas Motoras Suplementarias en la implementación de las acciones	Li et al., 2010	Gleichgerrcht et al. 2010
La COF, la CPFm, CCA rostral y caudal son necesarias para la TDD bajo riesgo	Krain et al., 2006	Gleichgerrcht et al. 2010
En la vía occipitotemporal ventral, las células son sensitivas a la información relacionada con la identidad de los objetos	Ungerleider y Mishkin, 1982	Cisek y Kalaska, 2010
En la vía occipitoparietal dorsal, las células son sensitivas a la información relacionada con la ubicación espacial de los objetos	Ungerleider y Mishkin, 1982	Cisek y Kalaska, 2010
La vía dorsal representa las posibles acciones y juega un papel directo en guiar su ejecución durante los movimientos	Anderson y Buneo, 2003; Cisek, 2007; Kalaska et al., 1998; Passingham y Toni, 2001; Sakagami y Pan, 2007	Cisek y Kalaska, 2010
La vía ventral provee información para la selección de acción	Anderson y Buneo, 2003; Cisek, 2007; Kalaska et al., 1998; Passingham y Toni, 2001; Sakagami y Pan, 2007	Cisek y Kalaska, 2010
La conexión entre los ganglios basales y la CPF y CPM modulan la selección de la	Hazy, 2007	Cisek y Kalaska, 2010

acción en un nivel más abstracto		
----------------------------------	--	--

**Cuadro 1.** Áreas cerebrales y funciones asociadas con el proceso de Toma de Decisiones.

### **Anexo 3. Neurotransmisores Implicados en la Toma de Decisiones**

El enfoque conexionista ha aportado importante información acerca de la comunicación entre áreas cerebrales (circuitos) y entre neuronas (redes o microcircuitos) necesaria para la TDD. Algunos neurotransmisores, a través de sus vías de acción, sostienen características particulares de la TDD tales como la motivación, plasticidad, aprendizaje o memoria. A continuación hacemos una revisión de los principales neurotransmisores y las acciones relacionadas con estos.

#### **3.1 Dopamina**

La dopamina (DA) es un neurotransmisor ampliamente estudiado, sus principales vías la constituyen las neuronas del Área Ventral Tegmental y del núcleo *accumbens* que envían mensajes a través de sus axones hacia la CPF, área cerebral estrechamente relacionada con la TDD. Diversos estudios han demostrado que la DA cumple diversas funciones fundamentales durante la TDD y después de ella. Es crítica en la codificación de la magnitud de las recompensas esperadas (Doya, 2008; Di Chiara y cols. 2004; Wise, 1996, como se citó en Ernst y Paulus, 2005), por tanto, en la formación de los valores subjetivos. Específicamente, la activación fásica de neuronas dopaminérgicas está asociada a los valores subjetivos positivos mientras que la falta de actividad, se asocia a los valores subjetivos negativos (Schultz, 2004, 2007, como se citó en Rogers 2011). Además se ha propuesto que la actividad fásica de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta codifica la diferencia entre los valores de la recompensa recibida y esperada (Nakamura y cols. 2008, como se citó en Rogers, 2011). Otra de las principales funciones es en torno al aprendizaje, tanto del asociativo como de los distintos tipos de condicionamiento (Rogers, 2011). Además, participa en la selección de acción a través de las vías mesolímbica, estriatal y cortical con el núcleo *accumbens* (Everitt, 2005, como se citó en

Rogers, 2011). También la acción dopaminérgica está relacionada con la TDD bajo incertidumbre (Schultz, 2006, 2008, como se citó en Rogers, 2011), y la TDD basada en esfuerzo. Durante la TDD monetaria, la actividad del receptor D1 en la CCA y el centro del núcleo accumbens median las decisiones que implican grandes esfuerzos para obtener grandes recompensas (Doya, 2008; Rogers, 2011). Diversos trastornos de la acción dopaminérgica están relacionados con la alteración de tareas de decisión; tales como conductas compulsivas en pacientes con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), demencia Fronto-Parietal, Pacientes de Parkinson y con historial de abuso de sustancias (Rogers, 2011).

### **3.2 Serotonina**

La Serotonina (5HT) es una amina biogénica con un papel neurotransmisor implicado ampliamente en la modulación de la conducta, producido principalmente dentro de las neuronas del núcleo de Rafé, que envían proyecciones a la CPF.

Su activación ha sido relacionada con un amplio repertorio de conductas dentro de la TDD. Entre ellas podemos citar la codificación de la recompensa esperada y de la recompensa recibida (Nakamura et al. 2008, como se citó en Rogers, 2011) así como las respuestas no recompensadas en tareas de TDD (Rogers, 2011) y el control de impulsos (Schweighofer et al. 2007, como se citó en Rogers, 2011). Al igual que la DA, la 5HT está implicada en los estudios de predicción de error, sin embargo, a diferencia de la DA, está asociada a las predicciones negativas (Rangel et al., 2008; Wang, 2008) y no a las positivas. Gran parte de la investigación se ha centrado en el campo de la impulsividad (entendidas como decisiones apresuradas que tienen como resultado la obtención de consecuencias menores a las óptimas). Para el estudio de la conducta impulsiva en el campo de las neurociencias se utilizan comúnmente tareas de costo-beneficio variable, asociadas con diferentes periodos de retraso o espera utilizando comúnmente

como modelos biológicos a humanos y ratas. En una tarea típica de demora se presentan alternativas de acción asociadas a la entrega de consecuencias inmediatas frente a otras opciones asociadas a la entrega de consecuencias de mayor magnitud o calidad pero tras un periodo de demora. En dichas tareas se espera que los organismos elijan aquellas opciones que están asociadas a mayores recompensas, aún cuando requieran de un periodo de demora; por lo tanto, cuando los organismos eligen las opciones inmediatas y más pequeñas, se conoce como una conducta o elección impulsiva. Al respecto, los niveles más bajos de serotonina se han asociado a conductas impulsivas. Finalmente, el otro tipo de estudios en los que ha sido demostrada la participación de 5HT es en la TDD bajo contextos sociales; en los cuales, la liberación de 5HT está asociada con las decisiones cooperativas frente a las opciones competitivas. En pacientes que muestran conductas impulsivas, particularmente las violentas, están frecuentemente asociadas a disfunciones serotoninérgicas (Booij et al. 2010 como se citó en Rogers, 2011).

### **3.3 Acetilcolina**

La acetilcolina (ACh) es una catecolamina con funciones neurotransmisoras y que se encuentra ampliamente distribuida en el Sistema Nervioso Central y Periférico; diversas investigaciones tienen como objetivo describir su participación en un amplio repertorio de conducta. Con relación a la TDD, es bien sabido que la ACh participa en la formación de memorias (Gold, 2003, como se citó en Ernst y Paulus, 2005) y en la capacidad de mantener la atención sostenida y memoria de trabajo. Adicionalmente, se ha demostrado que la ACh participa en la codificación de pistas en tareas de elección, atribuyéndose esta participación a la sincronización de ritmos oscilatorios gamma y theta de las neuronas prefrontales (Howe et al., 2019). Adicionalmente, algunas enfermedades que alteran el metabolismo de la ACh también afectan la TDD; en pacientes con síntomas de

depresión, se ha demostrado que impacta en la TDD (Lawlor et al., 2019), probablemente los estados emocionales alteran la valoración de las recompensas. Además, los pacientes con Enfermedad de Alzheimer se han asociado los pobres desempeños en tareas de TDD con la neurodegeneración de áreas basales colinérgicas, que resultan también en el decremento de la memoria (Gleichgerrcht et al. 2010).

### **3.4 Adrenalina y Noradrenalina**

La adrenalina y noradrenalina son hormonas con efectos neurotransmisores, y su acción tiene principalmente lugar en el Sistema Nervioso Periférico, donde provoca el aumento en la presión sanguínea y en la tasa del ritmo cardíaco; dentro del cerebro impactan a la Corteza Prefrontal y el Sistema Límbico, relacionándose con el procesamiento en contextos emocionales. Dado que desde los trabajos de Damasio en el campo de las emociones (Damasio, 2015) se ha demostrado que influyen en tareas cognitivas y particularmente en la TDD; es importante considerar la adrenalina y noradrenalina por su acción en aquellas tareas que desencadenan estados de estrés (p. ej. tareas como la de Stroop o en tareas que implican grandes pérdidas y ganancias). La actividad fásica del *locus coeruleus*, un área cerebral clave para la síntesis de adrenalina y noradrenalina, codifica los resultados de la decisión para optimizar el desempeño y explotar las recompensas esperadas; otro ejemplo es el hecho de que la actividad fluctuante tónica del *locus coeruleus* facilita la exploración (Yu, 2006, como se citó en Rogers 2011). Por último, la noradrenalina se ve involucrada en las decisiones que implican un cambio en el tipo de respuesta (Doya, 2008), ya sea por el contexto o algún ajuste en las asociaciones estímulo-respuesta, referido como plasticidad cognitiva.



### **3.5 GABA y Glutamato.**

Los neurotransmisores GABA y Glutamato están ampliamente distribuidos en el cerebro, y son los neurotransmisores inhibitorio y excitatorio por excelencia. Específicamente, se estudia la participación de GABA y glutamato en el aprendizaje de la TDD. Las neuronas gabaérgicas tienen un importante papel en la inhibición “top-down” desde áreas de la CPF a otras áreas cerebrales incluyendo las motoras; esta idea, ha dado pie al estudio de esta relación en las conductas impulsivas.

Adicionalmente, las neuronas gabaérgicas, han sido propuestas en los modelos biofísicos conocidos como “Modelos de Acumuladores” como el medio por el cual los circuitos alternos compiten a través de inhibición lateral.

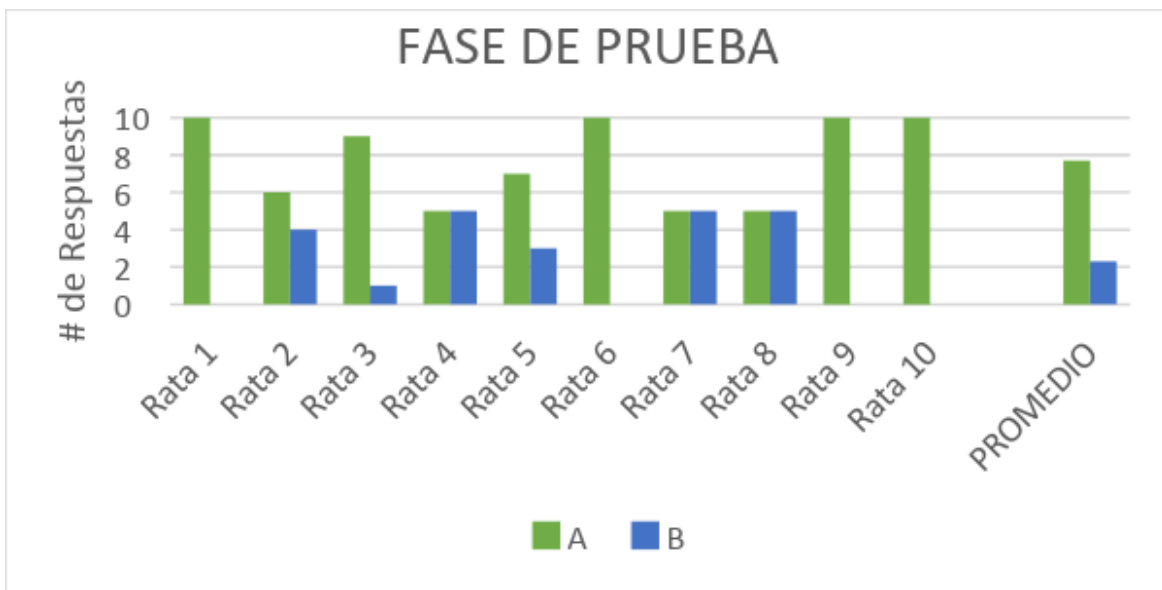
## **Anexo 4. Elementos para la Formación de Valor de las Alternativas**

La formación de valores es un proceso de gran importancia para la toma de decisiones, para la que es necesaria la recopilación de información relevante asociada a cada una de las opciones de respuesta, tales como la magnitud (calidad y cantidad), demora, grado de certidumbre, y cantidad de esfuerzo requerido para obtener una consecuencia. Estos elementos, provocan el sesgo de los valores asignados a cada una de las opciones de respuesta disponibles para solucionar una tarea. Los elementos que han recibido mayor atención en la investigación son revisados a continuación.

### **4.1 Magnitud**

La magnitud se refiere a la intensidad de una consecuencia, que bien puede tener valor positivo (reforzadores) o negativo (castigos). Dentro de los reforzadores podemos advertir dos formas distintas, la primera referida como la cantidad y la segunda como la calidad de una consecuencia. Estas características son usualmente utilizadas como herramientas para el estudio de la TDD basada en el valor dentro de laboratorios. En este sentido, en una tarea de TDD realizada con ratas como modelo biológico, la cantidad puede referirse al número de pellets recibidos por elegir una u otra opción de respuesta; mientras que en una tarea hecha por primates como modelo biológico, la calidad puede referirse a los diferentes tipos de jugos asociados a cada una de las respuestas disponibles. Cabe señalar que, la elección de aquellas opciones de respuesta que están asociadas a una mayor o mejor consecuencia, son entendidas como conductas o elecciones que maximizan la respuesta. En los experimentos de TDD, mientras que aquellas tareas que sólo se diferencian en un elemento (calidad o cantidad) se han enfocado en áreas cerebrales y neurotransmisores de forma más local y singular; sin embargo, se han desarrollado tareas en las que se recurre al ajuste de la calidad y cantidad para estudiar su relación con otros elementos, en los que

se destacan redes y circuitos necesarios para su ejecución, siendo estos últimos, más parecidos al tipo de tareas que se realizan en la vida cotidiana. En la Figura 16, se representa un experimento en el cual se entregaban dos tipos de recompensas, cada una de ellas asociada con uno de los brazos de un laberinto en “Y” para la mitad de los sujetos y de forma contraria para la otra mitad. Los resultados obtenidos después de 10 ensayos muestran una preferencia a uno de los dos reforzadores (cereal con miel) sobre el otro (cereal sin miel). Se ha demostrado que para la solución de este tipo de tareas, los circuitos dopaminérgicos de recompensa tienen un papel importante (Doya, 2008; Ernst y Paulus, 2005).



**Figura 16.** En la figura se grafica el desempeño de 10 ratas en una tarea de decisión utilizando un laberinto en “Y”. Para el experimento la relación de la recompensa y el brazo del laberinto se invierte para la mitad de las ratas. En la tarea, aunque ambas opciones implican el mismo esfuerzo, probabilidad y demora, son distintos en calidad; en dicha tarea, uno de los brazos entrega el reforzador B, un pellet de cereal Cheerios® y la opción A entrega un pellet de cereal Cheerios miel®. Nótese que la elección de las ratas muestra preferencia hacia el brazo asociado al reforzador A (asociado a la obtención de Cheerios miel®) para las ratas 1, 2, 3, 5, 6, 9 y 10.

## **4.2 Certidumbre o Grado de Certidumbre**

La certidumbre se refiere al grado de conocimiento que tenemos sobre cuál es la consecuencia a una respuesta (por ejemplo cuánto dinero ganaremos o perderemos por un acierto o un error), mientras que el grado de certidumbre suele referirse a qué tan probable es que una consecuencia sea dada (por ejemplo, una probabilidad de 50-50 de pérdida y ganancia); ambos elementos son utilizados a menudo a través de distintos programas de reforzamiento. Los resultados de este tipo de investigaciones han demostrado algunas reglas en la TDD. En primer lugar, los organismos prefieren aquellas opciones asociadas con consecuencias positivas seguras y evitan las inseguras; mientras que ante consecuencias negativas, los sujetos suelen elegir aquellas opciones que tienen cierto grado de incertidumbre. (Rangel et al., 2008). En segundo lugar, en tareas de TDD económicas hechas por humanos han demostrado preferir decisiones de riesgo (riesgo informado) que decisiones basadas en ambigüedad (Rustichini, 2005).

La incapacidad o lentitud de declinarse a elegir aquellas opciones asociadas a beneficios seguros frente a inciertos, es pensada como un error en la TDD y como síntoma de deterioros cognitivos (Gleichgerrcht et al. 2010).

## **4.3 Demora**

Diversos diseños experimentales han sido desarrollados para estudiar el efecto que tienen distintos periodos de demora en la formación de valores subjetivos y en la TDD; dichos periodos de demora son referidos como los periodos de tiempo que transcurren a partir de la ejecución de una opción de respuesta y hasta el momento en el que la consecuencia es entregada, o bien, desde que un estímulo es presentado y hasta que la ejecución de una respuesta es permitida. A partir de estos trabajos se ha demostrado cierta incapacidad de los organismos a esperar dichos periodos de tiempo para actuar, dando lugar a los llamados patrones de conducta impulsiva.

Aunque en general, el término “impulsividad” suele ser concebido como un patrón de respuesta inapropiado; Evenden (1999), distingue la impulsividad benéfica de la perjudicial para los organismos (siendo la primera aquella necesaria para obtener consecuencias favorables, mientras que la segunda representa la pérdida de una consecuencia mayor por la elección de recibir una menor). Al respecto de la segunda, se ha asociado este patrón de conducta con enfermedades y/o desórdenes cerebrales tales como el Trastorno de Déficit de Atención con y sin Hiperactividad (TDAH y TDA respectivamente), Desórdenes por el Abuso de Sustancias, Desórdenes de la Personalidad y Manía (Evenden, 1999). Adicionalmente, a través de estudios farmacológicos, así como pérdida de funciones por lesiones cerebrales se ha advertido en primer lugar, la participación del neurotransmisor serotonina, y en segundo lugar, que ciertas áreas cerebrales, entre las cuales destaca la Corteza Prefrontal (ver Anexo 2), están estrechamente relacionados con este patrón de conducta; sugiriendo la alteración del neurotransmisor y de sus circuitos subyacentes, resultan en deficiencias de la TDD.

#### **4.4 Esfuerzo**

Otro de los elementos que impacta en la formación del valor subjetivo, es el caso particular del esfuerzo requerido al ejecutar una respuesta para la obtención de una consecuencia. Doya (2008), describe que el esfuerzo es un elemento que devalúa a las alternativas, (mientras mayor sea el esfuerzo que un organismo debe hacer para conseguir una recompensa, el valor de esa recompensa es considerado menor). Una tarea típica de TDD basada en el esfuerzo, puede ser un laberinto en “T” donde cada uno de los brazos se asocia con un esfuerzo distinto; para ello, en alguno de los brazos se suele colocar rampas u obstáculos que hacen más difícil su completamiento (incrementando la cantidad de esfuerzo requerido para terminar la ejecución de la respuesta), sesgando la conducta hacia aquellas opciones que le permitan disminuir la cantidad de esfuerzo requerido. El

estudio de este elemento ha demostrado que la participación de la Dopamina (DA) es necesaria para realizar dicha codificación y se ha relacionado con la activación de la CCA (Doya, 2008).

#### **4.5 Elementos Compuestos**

Cada uno de los elementos citados arriba han sido estudiados en una amplia variedad de tareas en laboratorio, a través de las cuales se ha demostrado que los organismos fácilmente pueden declinarse a elegir aquellas opciones de respuesta (mayores ganancias, con menor esfuerzo, de mayor calidad y/o cantidad, etc). Sin embargo, también son utilizadas tareas que estudian cómo influyen dos o más de estos elementos en conjunto; de esta manera se puede explorar el peso que tiene cada uno de estos elementos en la formación de valores y compararlos con otros. Adicionalmente, a nivel anatómico se permite estudiar las áreas y los circuitos cerebrales que participan durante la TDD. Finalmente, este tipo de trabajos permite investigar la flexibilidad conductual de la TDD al agregar información adicional a la tarea de decisión.

Un ejemplo del estudio de elementos compuestos podemos encontrarlo en aquellas tareas que son utilizadas para estudiar la demora y la cantidad de reforzador asociado a dos opciones de respuesta. En este caso, podemos suponer una tarea en un modelo biológico con ratas, que son entrenadas para responder a dos palancas que luego son asociados bajo un programa de reforzamiento en el cual, al oprimir la palanca derecha se libera 1 ml de sacarosa de manera inmediata mientras que al oprimir la palanca izquierda libera 3 ml de sacarosa tras un periodo de 5 s. En estas tareas se explora si los organismos son capaces de esperar la demora con el fin de obtener mayores recompensas; sin embargo, no todos los organismos son capaces de hacerlo; la elección de las opciones inmediatas y más pequeñas corresponden a conductas impulsivas, mientras que, la respuesta hacia aquellas opciones que a largo plazo significan mayores o

mejores consecuencias es llamado “maximización de las recompensas” (cabe mencionar que los niños y la mayoría de los animales no humanos no son capaces de esperar largos periodos de demora asociadas a grandes recompensas; mientras que los humanos adultos muestran una mayor capacidad para hacerlo).

Otro ejemplo del uso de los elementos compuestos es el estudio del “Rechazo al riesgo” donde se estudia cómo afecta el riesgo y la valencia de las opciones de respuesta; concluyendo a partir de estos trabajos que cuando se hacen decisiones que implican una ganancia las personas hacen decisiones seguras mientras que cuando se hacen decisiones que implican pérdidas, las personas hacen decisiones arriesgadas (Kahneman y Tversky, 1979).

## **Anexo 5. Formación de Valores**

La formación o asignación de valores es pensado como el proceso de dar una cantidad de importancia a hechos y consecuencias a nuestras respuestas, y es propio de todas las tareas de elección; en años recientes se ha consolidado como un proceso de gran interés para la neurociencia en todos sus niveles de explicación, por esta razón, no es de sorprender que la formación de valores esté integrado de manera implícita o explícita en todos los modelos de TDD descritos en la literatura. En general, los modelos en conjunto determinan que el valor es representado por la acumulación de actividad eléctrica neuronal en el cerebro en respuesta a la información externa e interna; un proceso sumatorio en el tiempo. Adicionalmente, se han propuesto clasificaciones construidas en torno a su inherencia y/o dinamismo.

### **5.1 Valores *a Priori* y Valores *a Posteriori***

En la literatura de la TDD, se hace referencia a la formación de valores en dos momentos durante una tarea de decisión, antes y después de ejecutar conductualmente una respuesta. Doya (2008), explica que el primero aparece durante el periodo anterior a que una decisión sea ejecutada conductualmente, ésta, se construye desde el inicio de un problema de decisión, es decir, es pensada a futuro. Cabe señalar que en esta valoración cada organismo asigna el valor en función de su información interna, resultando en una valoración subjetiva de las consecuencias pensadas; esta primera valoración también es conocida como predicción de la recompensa o valor *a priori*.

Por otra parte, la segunda valoración es el *valor a posteriori*, también descrita como “valor real”, que está formada de acuerdo con la consecuencia obtenida después de haber ejecutado la respuesta. Una vez ejecutada la respuesta, la consecuencia y su valor es comparado con el valor esperado. Interesantemente, el valor obtenido frecuentemente tiene diferencias con respecto a la valoración *a*



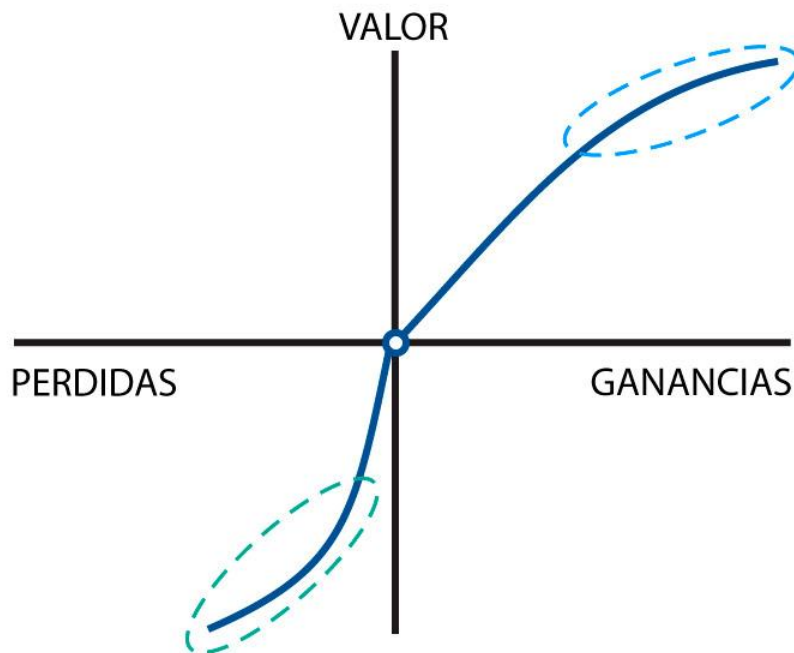
*priori* (Banks et al., 2016). Toda esta información es almacenada y servirá de referencia para próximas decisiones.

## **5.2 Valores Objetivos y Valores Subjetivos**

Adicionalmente, los modelos económicos sugieren la discriminación de la valoración en dos tipos, valor subjetivo y valor objetivo.

El primero de ellos se refiere a valores objetivos, es decir, que no cambian, cambian muy poco o muy lentamente según los estados internos o por información externa al organismo. Este tipo de valores son frecuentemente utilizados en experimentos en el campo de la economía y la psicología, y suelen referirse al dinero como reforzador secundario y poco variable.

El segundo tipo de valor es el subjetivo que es utilizado en decisiones que hacen los organismos de manera cotidiana, característica por la que ha recibido mayor interés en el campo de las neurociencias. Este valor es influido por los estados internos, contextos externos, necesidades del organismo, estados emocionales, demanda y oferta. Al respecto, un ejemplo del efecto que tienen los contextos externos y estados internos lo encontramos en el modelo de la Teoría Prospectiva (TP) propuesto por Kahneman y Tversky en 1979 (ver Figura 17), que describe con un modelo matemático que el valor de una cantidad de dinero  $X$  es percibida distinta dependiendo de si se trata de una ganancia o de una pérdida.



**Figura 17.** Se describe la valoración de las ganancias y pérdidas que sugieren en la Teoría Prospectiva de la TDD propuesta por Kahneman y Tversky. Para el caso de las ganancias, la cantidad de valor y de las ganancias mismas se correlacionan hasta llegar a grandes ganancias, donde se comienza a advertir el aplanamiento del valor. Por el contrario, para el caso de las pérdidas, cualquier pérdida es percibida con gran valor, incluso si la pérdida es pequeña. Este efecto diferencial es explicado por la forma en la que se procesa la información dependiendo de las necesidades del organismo, por lo tanto, subjetivo. Imagen recuperada de Policonomics Economics made simple. (2017). Teoría Prospectiva Copyright Policonomics. <https://policonomics.com/es/teoria-prospectiva/>.

### 5.3 Valoración y Probabilidad

Otras formas que explican el cálculo de los valores desde modelos matemáticos formales son la Teoría de emparejamiento o ley de Igualación y el Teorema de Bayes.

La Ley de Igualación (Matching law) fue propuesta por Herrnstein en 1961, explica la relación entre las respuestas de un organismo y el tamaño o valor de una recompensa. Este modelo adecuado a la TDD, propone que los organismos

tienden a igualar el valor asignado o percibido con sus respuestas para cada una de las opciones. Por lo tanto, si la opción A nos da una recompensa del doble del tamaño que la de la opción B; entonces un organismo responderá el doble de veces a la opción A que a la opción B (Rangel et al., 2008).

Por otra parte, el teorema de Bayes propuesto por Thomas Bayes y publicado desde 1763 expresa la probabilidad condicional de un evento aleatorio (probabilidad de A dado que B y de B dado que A). La probabilidad de responder a cada opción de respuesta depende de las decisiones anteriores, y cada vez que se hace una nueva decisión, la probabilidad de responder a cada una de las opciones es ajustada usando la fórmula matemática:

$$P(A/B) = P(B/A) * P(A) / P(B)$$

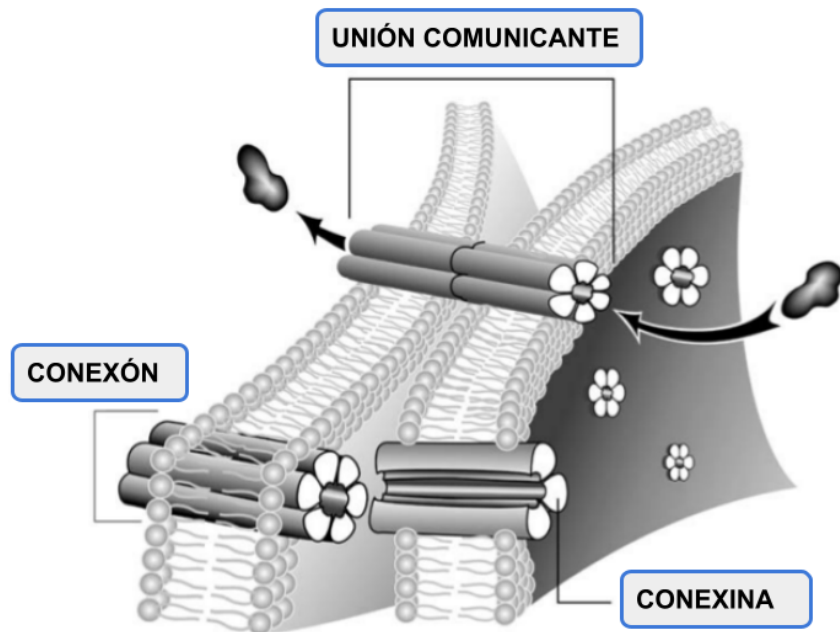
Donde: P = probabilidad

Este teorema es aplicado a muchos modelos matemáticos de decisión, aunque también se ha utilizado en el estudio de contextos más cotidianos, ejemplo de ello es para el diagnóstico médico en los hospitales.

## Anexo 6. Uniones Comunicantes: Propiedades y Funciones

El crecimiento de esfuerzos realizados en torno al estudio de la formación de ensamblajes celulares mediados por uniones comunicantes y de la consecuente sincronización celular, en las últimas décadas ha abierto nuevas posibles explicaciones para un sinnúmero de procesos, incluyendo los procesos cognitivos (Fries, 2005, 2015) y la TDD (Womelsdorf 2010).

Las uniones comunicantes son canales transmembranales situados entre dos células que permiten la comunicación directa entre ellas; cada unión comunicante está conformada por dos conexones afrontados (cada uno de ellos situado en una célula) y cada conexón está compuesto de 6 proteínas conexinas, de tal forma que cada unión comunicante está compuesta de 12 proteínas conexinas (Figura 18).



**Figura 18.** En la figura se muestra la conformación de las uniones comunicantes. Cada unión comunicante está formada por 12 conexinas, seis conexinas en cada célula formando un conexón, el cual se encuentra enfrentado con el conexón de la célula adyacente. Imagen recuperada de KEOpS Informatics Mathematics. (2021). [Qué son las Gap Junctions?] <https://project.inria.fr/keops/es/what-are-gap-junctions/>.

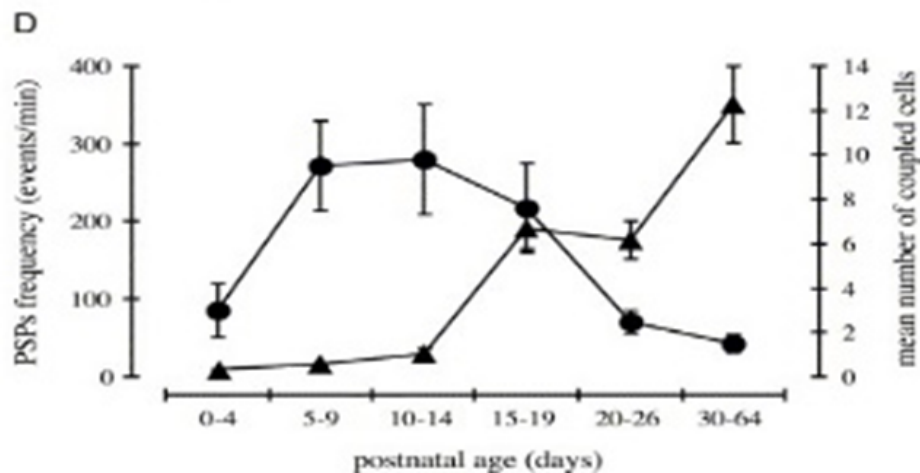
Adicionalmente, los conexones pueden estar formados por el mismo tipo de conexinas dando origen a un conexón homomérico o constituidos por conexinas diferentes dando lugar a un conexón heteromérico; a su vez, las uniones comunicantes pueden estar formadas por dos conexones idénticos (homotípicos) o distintos (heterotípicos); (Montoro y Yuste, 2004). En trabajos previos se ha descubierto que durante el desarrollo y la madurez existe un patrón espacio-temporal de expresión específico y distintivo para cada conexina. Al respecto, se han descubierto al menos 20 tipos distintos de proteínas conexinas clasificadas en dos grupos, alfa y beta respectivamente (Montoro y Yuste, 2004); los distintos tipos de conexinas son llamadas según sus pesos moleculares aproximados en kilodaltons (Dermietzel y Spray, 1993; Söhl et al., 2005).

Por su parte, Slivko et al (2019) describen que “en algunos casos, la fusión podría ser similar a los sincicios multinucleados. Otros, por distintos canales especializados llamados “uniones comunicantes” pueden unir células adyacentes. Connors y Long (2004), describen que las sinapsis eléctricas son “apositiones membrana-membrana llamadas uniones comunicantes, las cuales son “clusters” de canales intracelulares compuestas de subunidades proteicas llamadas conexinas” pág 393. Alcami y Pereda (2019) refieren que las sinapsis eléctricas son “una diferente y más compleja modalidad sostenida de comunicación continua” pág 255; y que, “en contraste a la transmisión química, la transmisión eléctrica es mediada por canales intercelulares que habilitan la comunicación entre el interior de dos neuronas adyacentes” pág 253. Adicionalmente, Sandler y Tsitlovsky (2008) refieren que canales intercelulares permiten también el paso de agua, iones, metabolitos, moléculas mensajeras y ondas de calcio entre células conectadas, proveyendo un mecanismo para la coordinación de actividad química entre grupos de células.

Por otra parte, Dere (2012) refiere que:

Existe evidencia farmacológica in vivo e in vitro indicando que la sincronización y oscilaciones rítmicas de grandes ensambles neuronales en el hipocampo y la neocorteza en oscilaciones theta, gamma y frecuencias superiores son mediadas o pueden ser moduladas por la comunicación intercelular electrotónica y metabólica vía uniones comunicantes. (Draguhn et al., 2000; Hormuzdi et al., 2004; Ylinen et al., 1995 citado en Dere, 2012 pág 9).

En general, tanto en ratas como en otros mamíferos, la expresión de todas las conexinas es mayor durante la etapa embrionaria y en las dos primeras semanas postnatales; posteriormente, su expresión decremanta hasta llegar a niveles bajos sin desaparecer su expresión, aún en la etapa adulta. Interesantemente, se ha encontrado una relación inversa en la expresión de conexinas y la presencia de neurotransmisores (Figura 19).



**Figura 19.** En la figura se muestra la relación inversa entre la frecuencia de los potenciales sinápticos (triángulos) y el número de células acopladas (círculos) a partir del día posnatal 0-4 hasta el periodo de 30-64 días posnatales. La relación de alta expresión de células acopladas y la presencia casi nula de potenciales postsinápticos durante las dos primeras semanas postnatales se invierte a partir del día 15-19 dando lugar a altos niveles de expresión de potenciales sinápticos y bajos niveles de acoplamiento celular. Figura de Montoro y Yuste 2004 modificada de Kandler y Katz., 1998.

Al respecto del patrón de expresión mostrado en la Figura 19, se han propuesto dos funciones de las conexinas; en primer lugar se sugirió que etapas tempranas pueden participar en la migración neural (Montoro y Yuste, 2004); en segundo lugar, y de acuerdo a la expresión específicamente en etapas adultas, se ha asociado a la formación de uniones comunicantes y la consecuente formación de ensamblajes celulares como mecanismo de comunicación (sinapsis eléctricas).

La formación de ensamblajes celulares ha sido mejor entendida gracias a novedosas técnicas moleculares y al desarrollo de las técnicas ya existentes; la inmunocitoquímica contra proteínas conexinas, el uso de trazadores intracelulares, registros electrofisiológicos e imagenología de calcio intracelular, han permitido profundizar en el estudio de las uniones comunicantes. A partir de estos trabajos, se ha demostrado que al formarse las uniones comunicantes, dan lugar a canales transmembranales que permiten la comunicación e intercambio dinámico de pequeñas moléculas, iones, segundos mensajeros y metabolitos, entre otros (Connors y Long, 2004; Dermietzel y Spray, 1993; Dermietzel, 1998; Kandler y Katz, 1995; McCracken y Roberts, 2006; Montoro y Yuste, 2004; Peinado et al., 1993; Roering y Feller, 2000), este intercambio funciona como una forma de comunicación celular (sinapsis eléctricas) que tiene la característica de ser bidireccional.

## **6.1 Sincronización Celular**

Al formarse las uniones comunicantes y abrirse los canales transmembranales, se posibilita el intercambio activo de iones y moléculas hasta lograr el equilibrio del potencial de membrana y de los ritmos oscilatorios intrínsecos en las células que forman parte del ensamblaje; teniendo también como consecuencia, la suma del contenido citoplásmico y el aumento de la capacitancia (capacidad de almacenar carga eléctrica o iones en el espacio intracelular). Establecidos dichos cambios, el ensamblaje funciona como un todo; al causarse la despolarización de una primera

célula (célula gatillo c.g.), los iones que ingresan a ella pueden propagarse a las células adyacentes a través de las uniones comunicantes activas (canales abiertos) y de esta manera transmitir el mensaje.

Adicionalmente, una vez formado un ensamble, se puede advertir un mecanismo importante para el procesamiento de información. Debido a que un ensamble contacta una neurona o población neuronal diana de manera sincrónica, al momento de que las neuronas diana suman los estímulos recibidos en periodos de tiempo cercanos (proceso de integración), se logra aumentar la probabilidad de alcanzar los umbrales necesarios para su despolarización (Alcami y Pereda, 2019), favoreciendo la comunicación.

## **6.2 Reverberancia**

La reverberancia es la capacidad de un ensamble de mantener un mensaje “en línea” durante un periodo de tiempo, aún cuando el estímulo ya no esté presente, tal como ocurre en la memoria de trabajo (Fries, 2015). Esta propiedad puede ser facilitada por dos características celulares; por una parte, mediante la formación de contenido citoplásmico continuo (tal como en las sinapsis eléctricas) que permita el paso del mensaje (iones) entre las neuronas; por otra parte mediante la comunicación bidireccional que permite la apertura de canales transmembranales, como es el caso de las uniones comunicantes (Alcami y Pereda, 2019).

## **6.3 Reclutamiento celular**

En general, los modelos de TDD anatómicos y matemático-biofísicos coinciden en la idea de que los circuitos que logran ser elegidos y expresados conductualmente, son aquellos que aumentan su tasa de disparo y la actividad eléctrica neuronal (Cisek y Kalaska, 2005; Wang, 2008), que resulta en el aumento de la actividad acumulada a favor del circuito y mayor probabilidad de ser



ejecutada. Sin embargo, adicional a esta explicación, en el modelo propuesto en la presente tesis se propone que, el reclutamiento celular por parte de los circuitos competidores, es otra forma de mejorar la acumulación de información a favor y para alcanzar los umbrales de ejecución. Esta característica pienso que puede ser descrita en los recuadros de líneas punteadas en la Figura 4, modificada de Cisek y Kalaska (2010). Adicionalmente, en el trabajo de Greewe et al (2017) se muestra el aumento de la población neuronal que codifica el estímulo condicionado tras la asociación.

El reclutamiento celular es pensado como la sumatoria de células a un ensamble a través de la formación de nuevas uniones comunicantes. Al respecto, Fries (2005) propone que este proceso requiere de que los ritmos oscilatorios de las células agregadas sean coincidentes con las del ensamble. Adicionalmente, propone que tal proceso ocurre en los fase de valle del ritmo oscilatorio, mientras que Alcami y Pereda (2019) proponen que los ritmos oscilatorios tienen una rápida despolarización y un largo periodo de repolarización, siendo en este último en la cual existe mayor probabilidad de que ocurra el acoplamiento.

#### **6.4 Otros Aspectos**

Como se ha mencionado, el estudio de las uniones comunicantes se ha diversificado ampliamente, en este apartado se citan algunos detalles a considerar en los estudios relacionados con la formación de ensamblajes celulares.

1. Aunque en la literatura se ha advertido que el tipo de conexinas de las cuales están formadas las uniones comunicantes dotan diferencias en la selectividad y grado de conectividad, ha sido poco establecido este factor en los modelos propuestos.
2. El “coeficiente de acoplamiento” es entendido como el grado de sincronización entre dos células; este proceso es altamente dinámico, (desde segundos hasta horas) y depende de diversos factores, entre los

que podemos citar: cambios en los potenciales de membrana (O'Brien, 2019), la acción de distintos neurotransmisores tales como la dopamina, serotonina y el glutamato, así como el pH del medio circundante a las células (Montoro y Yuste, 2004) o la temperatura (Connors y Long, 2004).

3. Aunque la literatura y los modelos se han centrado preferentemente en el acoplamiento celular entre células del mismo linaje (p.ej. neuronas con neuronas), es importante destacar que no es infrecuente que el acoplamiento ocurra entre células de linajes distintos, p.ej entre neuronas y astrocitos (Connors y Long, 2004), abriendo la posibilidad de establecer comunicación entre ellas.
4. Finalmente, la comunicación eléctrica mediada por uniones comunicantes ocurre en paralelo a la comunicación química, incluso entre las mismas neuronas, dando lugar a la formación de sinapsis mixtas; lo que permite la interacción de mecanismos, dotando al sistema de capacidades de procesamiento de información más finas (Pereda y Alcami, 2019; Connors y Long, 2004).

## **Anexo 7. Aprendizaje y Flexibilidad de la Toma de Decisiones**

La ejecución de tareas de elección es inherentemente dinámica y está estrechamente relacionada con procesos plásticos tales como el aprendizaje y la formación de hábitos. Se ha demostrado que ante la repetición de una tarea de TDD, los organismos aprenden de las consecuencias y modifican su conducta en pro de su supervivencia; dicha capacidad es referida como “flexibilidad cognitiva”.

En este sentido, el patrón de respuesta tiende hacia la maximización (elegir más aquellas opciones que entregan mayores ganancias y menos aquellas que representan mayores perjuicios), disminuyen el tiempo de respuesta, así como el tiempo de ejecución (Wang, 2008). La incapacidad de ajustar las respuestas ante cambios en los contextos o en las consecuencias obtenidas, son descritas en la literatura como errores de decisión (Speekenbrink y Shanks, 2013).

Si bien es cierto que los estudios centrados en la conducta, han aportado valioso conocimiento, también han recibido algunas críticas. Entre las principales, en los experimentos hechos dentro de laboratorios, los contextos sociales así como los estados internos son fijos e implican altos grados de certidumbre sobre las consecuencias; por ello se argumenta que la resolución de tareas es forzada y artificial (Cisek y Kalaska, 2010). Como resultado, los patrones conductuales obtenidos en el laboratorio pueden ser incongruentes con los patrones de decisión predichos por los modelos matemáticos y con los observados en experimentos conductuales. Sin embargo, recientes trabajos como el de Cisek y Kalaska (2010) proponen la introducción de la idea de un enfoque etológico, en el que las tareas de decisión sean más próximas a la realidad, permitiendo mayor libertad de decisión a los organismos y que utilicen la ejecución de tareas que, apegadas a los nichos ecológicos, tengan mayor grado de incertidumbre y manteniendo el dinamismo en la tarea de decisión.

Con el objetivo de describir la variabilidad y dinamismo en la solución de tareas de TDD, en el presente proyecto se han clasificado en tres las causas del cambio de

los patrones de respuesta. El primero, está asociado al ajuste de valor por el cambio de alguno de los distintos elementos característicos de las consecuencias (revisados por separado en el anexo 5), en el que frecuentemente se utilizan más de uno de estos elementos (p. ej. magnitud o calidad); el segundo, se refiere a los cambios en los estados internos psicológicos y viscerales/metabólicos que influyen en la formación de valor subjetivo; y en tercer lugar, los cambios de la información externa específicos de los contextos sociales.

#### 1. Ajuste de valor por el cambio de los elementos de las consecuencias

En un intento de apearse a los contextos cotidianos, los elementos que definen las consecuencias (esfuerzo requerido, demora, magnitud) son a menudo estudiados conjuntamente, y en constante cambio; resultando en la modificación del patrón conductual y dando información sobre qué características tienen mayor peso para la formación del valor subjetivo, así como de la interacción de sus mecanismos subyacentes. El aumento del grado de incertidumbre o del esfuerzo requerido, tienden a devaluar las consecuencias modificando los patrones de decisión (Speekenbrink y Shank, 2013). Un ejemplo conocido en el que interactúan la demora y la cantidad de una consecuencia es el “Modelo de Descuento Temporal”, y las pruebas de Mischel (prueba del bombón), en el cuál se estudia la decisión entre recompensas grandes pero con demora versus recompensas pequeñas e inmediatas, problema descrito como impulsividad.

#### 2. Cambios en los estados internos (psicológicos y viscerales/metabólicos)

Una característica clave para nuestro modelo, es considerar la dinámica en los estados internos y su impacto en la resolución de tareas de decisión. Los estados viscerales se refieren a aquellos cambios en torno al metabolismo mismo (p. ej. niveles de insulina y leptina en sangre), mientras que en tareas de decisión de interacción social, los niveles hormonales son fundamentales en el patrón de decisión (Damasio, 2015). En ambos casos, tanto los niveles metabólicos como los hormonales están en constante cambio, dando origen a la variabilidad del

procesamiento de información y de la asignación de valores a las distintas alternativas, que pueden finalmente afectar el patrón de decisiones tomadas.

Por otra parte, los estados internos referidos a los psicológicos describen estados mentales tales como la “euforia o depresión”, que influyen en las decisiones de los organismos.

### 3. Cambios de la información externa de los contextos sociales

La información relevante que obtenemos del medio ambiente natural está en constante cambio, estas variaciones pueden terminar influyendo en los valores predichos, cambios. El contexto social hace referencia al lugar y momento en el cual estamos al resolver una tarea de decisión, así como quién o quiénes están cercanos en dicho momento. Tales factores son estudiados desde la Psicología Social y son descritos por influir en nuestras decisiones (Speekenbrink y Shank, 2013). Un caso particular que ha recibido mucho interés en modelos económicos, son aquellas tareas de decisión utilizadas dentro de los modelos de la teoría de juegos, en la cual se clasifican los patrones de decisión en cooperativas o competitivas.

Las tres causas anteriormente descritas ejemplifican el dinamismo de la TDD; y pueden ser pensados como muestra de aprendizaje de la TDD; sin embargo, los mecanismos fisiológicos subyacentes no han sido esclarecidos por completo y los modelos propuestos se han centrado en la teoría conexionista.

#### **7.1 Plasticidad en la TDD por ensamblajes**

El estudio de la TDD en neurociencia ha centrado sus esfuerzos en investigar los cambios ocurridos en las células y de sus interacciones (dentro de núcleos o redes locales, o bien, en las redes neuronales que abarcan diversas áreas cerebrales) desde un enfoque conexionista químico; que a la postre, subyace la TDD misma y los cambios de los patrones conductuales en la resolución de tareas. Algunos

cambios importantes asumen que ante la repetición de tareas de TDD tiene lugar la redistribución de la activación neuronal, cantidad de neurotransmisores, número de receptores, por citar algunos ejemplos (Quartz y Sejnowski, 1997); otros, refieren la disminución de la activación prefrontal (Szymula et al., 2020) y el aumento de la activación en Ganglios Basales y el estriado (Graybiel y Smith, 2014). Incluso dentro de los Modelos de Acumuladores, se mantiene el enfoque conexionista.

En el presente modelo, tomando como base los Modelos de Acumuladores, se proponen cambios por ocurrir en la comunicación celular, específicamente, nos centraremos en aquellos cambios referidos en torno a la hipotética formación de ensamblajes celulares en las áreas que codifican la información durante tareas de TDD; y cómo estos cambios pudieran complementar las aproximaciones para explicar la dinámica de la TDD.

En este sentido, proponemos que la sincronización celular es facilitada por la formación de ensamblajes celulares mediados por uniones comunicantes, adicional a la acción de pulsos gabaérgicos entrantes. Específicamente, se plantea que la sincronización celular dota de dos características que convergen en el mejoramiento del aprendizaje estímulo-respuesta; por una parte permite la disminución de actividad eléctrica neuronal (tanto de los circuitos de codificación así como de las unidades neuronales aisladas), característica que mejoraría la eficiencia del procesamiento de información (como lo sugieren los Modelos para la Supresión de Actividad), disminuyendo el gasto de los recursos energéticos y metabólicos. Por otra parte, permite la comunicación eléctrica vía canales transmembranales, mejorando la velocidad del envío de los mensajes entre neuronas y ayudando al mantenimiento de dicha información por el proceso de reverberancia. Adicionalmente, otra propiedad estrechamente relacionada con la sincronización celular es el reclutamiento celular dentro de los ensamblajes celulares, que permitirían el aumento de neuronas encargadas del procesamiento

de información de cada alternativa. Dichos cambios son representados en la Figura 9.

Profundizando sobre los ensamblajes celulares mediados por uniones comunicantes, la expresión de conexinas es un fenómeno altamente dinámico, los diferentes tipos de conexinas son expresados diferencialmente durante el desarrollo, en este mismo sentido, los canales se abren y cierran como resultado de la acción de neurotransmisores como la dopamina, glutamato y serotonina (Montoro y Yuste, 2004), el pH del medio circundante, o la temperatura. Adicionalmente, las sinapsis eléctricas coinciden con las sinapsis químicas, formando sinapsis mixtas; de manera que pueden modularse unas a otras. Finalmente, aunque en el presente trabajo se dio mayor interés al acoplamiento entre neuronas, el acoplamiento también ocurre entre células gliales y neuronas, o entre células gliales, siendo otra forma de modular el procesamiento de información.

## Referencias

- Alcami, P. y Pereda, A. (2019) Beyond Plasticity: the dynamic impact of electrical synapses on neural circuits. *Nature Reviews*, vol(20), 253-271. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0133-5>
- Axmacher, N., Mormann, F., Fernández, G., Elger, C. y Fell, J. (2006). Memory formation by neural synchronization. *Brain Research Review*, vol(52), 170-182. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.007>
- Banks, S.J., Sreenivasan, K.R., Weintraub, D.M., Baldock, D., Noback, M., Pierce, M.E., Frasnelli, J., James, J., Beall, E., Zhuang, X., Cordes, D. y Leger, G.C. (2016). Structural and Functional MRI Differences in Masters Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol(10)414, 1-12. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2016.00414>
- Benet y Zukin, (2004). Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron*. vol(41):495-511.
- Bernardoni, F., Bernhardt, N., Poosen, S., King, J.A., Geisler, D., Ritschel, F., Bohem, I., Seidel, M., Roessner, V., Smolka, M., Ehrlich, S. (2020). Metabolic state and value-based decision making in acute and recovery female patients with anorexia nervosa. *Journal Psychiatry Neuroscience*. vol 45(4): 253-261. DOI: 10.1503/jpn.190031.
- Berridge., C.W. y Waterhouse., B.D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive process. *Brain Research Review*. vol(42):33-84.
- Bloomfield, S., A. y Volgyi, B. (2009). The Diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. *Nature Reviews Neuroscience*, vol(10), 495-506. doi:10.1038/nrn2636
- Bostan., A.C. (2013). Basal Ganglia Pathways: Beyond the Closed-Loop Circuits with the Cerebral Cortex, University of Pittsburgh, USA.
- Buzsáki, (2004). Neural Oscillations in cortical networks. *Science*. vol(304):1926-1929
- Carlson, N. (2006). *Fisiología de la Conducta*. Editorial Pearson, 8va Edición.
- Cisek, P. y Kalaska, J.F. (2005). Neural Correlates of Reaching Decisions in Dorsal Premotor Cortex: Specification of Multiple Direction Choices and Final Selection of Action. *Neuron*, vol(45), 801-814.
- Cisek, P. y Kalaska, J.F. (2010). Neuronal Mechanisms for Interacting with a World Full of Action Choices. *Annual Reviews Neuroscience*, vol(33), 269-298. 10.1146/annurev.neuro.051508.135409



- Connors, B. y Long, M. (2004). Electrical Synapses in the Brain. *Annual Reviews*, vol(27), 393-418. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131128
- Damasio, A. (2015). *El error de descartes*. Editorial Planeta Mexicana.
- Dere, E. y Zlomuzica, A. (2012). The role of the gap junctions in the brain in health and disease. *Neuroscience Behavior Review*. vol https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.05.015
- Dere, E. (2012). Gap Junctions in the Brain. Physiological and Pathological Roles. Editorial Elsevier. ISBN 978-0-12-415901-3. pág 9.
- Dermietzel, R. (1998). Gap junction wiring: a “new” principle in cell-to-cell-communication in the nervous system?. *Brain Research Reviews*, vol(26), 176-183.
- Dermietzel, R. y Spray, C.D. (1993). Gap Junctions in the brain: where, what type, how many and why?. *Trends in Neuroscience. Cell Press*, vol(16), 186-192.
- Doya, K. (2008). Modulators of Decision Making. *Nature Neuroscience*, vol11(4), 410-416. <http://www.nature.com/doi/10.1038/nn2077>
- Draguhn, A., Traub, R., Schmitz D. y Jefferys, G. (1998). Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature*, vol(394), 189-192.
- Ernst, M. y Paulus, P.M. (2005). Neurobiology of Decision Making: A Selective Reviews from a Neurocognitive and Clinical Perspective. *Biological Psychiatry*, vol(58), 597-604. doi:10.1016/j.biopsych.2005.06.004
- Evenden, L.J. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology Review*, vol(146), 48-361.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Science*. vol9(10), 474-480. doi:10.1016/j.tics.2005.08.011
- Fries, P. (2009). Neuronal Gamma synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual Review Neuroscience*, vol(32), 209-224. 10.1146/annurev.neuro.051508.135603
- Fries, P. (2015). Rhythms for cognition: Communications through coherence. *Neuron Perspective*. 220-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>.
- Gleichgerrcht, E., Ibañez, A., Roca, M., Torralva, T. y Manes, F. (2010). Decision Making cognition in neurodegenerative diseases, *Nature Reviews Neuroscience*, vol(6), 611-623. <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneurol.2010.148>

- Gold, P.E., (2003). Acetylcholine modulation of neural system involved in learning and memory. *Neurobiology of Learn and Memory*, vol(80),194-210.
- Gotts, J.S., Chow, C.C. y Martin, A. (2012). Repetition priming and repetition suppression: A case for enhanced efficiency through neural synchronization. *Cognitive Neuroscience, Psychology Press*, Vol(3), 227-259. <https://doi.org/10.1080/17588928.2012.670617>
- Grappe Themes. (2021). KEOpS [Qué son las Gap Junctions?] <https://project.inria.fr/keops/es/what-are-gap-junctions/>
- Graybiel, A. M. y Smith, K.S. (2014) Good habits, bad habits. *Scientific American*, Vol(310) 6, 37-43.
- Grewe, B., Grudenmann, J., Kitch, L., Lecoq, J., Parker, J., Marshall, J., Larkin, M., Jercog, P., Grenier, F., Li, J., Luthi, A. y Schnitzer, M. (2017). Neural ensemble dynamics underlying a long-term associative memory. *Nature*, vol(543), 670-675. doi:10.1038/nature21682
- Grill-Spector, K., Henson, R. y Martin, Alex. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Science* vol(10), 14-23. doi:10.1016/j.tics.2005.11.006
- Holsapple, J.W., Preston, J.B. y Strick, P.L. (1991). The origin of thalamic inputs to the “hand” representation in the primary motor cortex. *The Journal of Neuroscience*. vol11(9), 2644-2654.
- Hosseinzadeh, H., Asl, M.N., Parvardeh, S. y Mansouri, S. (2005). The effects of carbenoxolone on spatial learning in the Morris water maze task in rats. *MedSciMonit* vol(11), 88-94.
- Howe, W., Gritton, H., Lusk, N., Roberts, E., Hetrick, V., Berke, J. y Sarter, M. (2019). Acetylcholine Release in Prefrontal Cortex Promote Gamma Oscillations and Theta-Gamma coupling during Cue Detection. *Journal of Neuroscience*, vol37(12), 3215-3230. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2737-16.2017
- Ixmatlahua, D., Vizcarra, B., Gómez, G., Maldonado. I., Ortiz, F., Rojas, G. y Gutiérrez, R. (2020). Neuronal glutamatergic network Electrically wired with Silent but Activatable Gap Junctions. *The Journal of Neuroscience*. vol40(24), 4661-6672. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2590-19.2020>
- Juszczak, G.R. y Swiergiel, A.H. (2009). Properties of gap junction blockers and their behavioural, cognitive and electrophysiological effects: Animal and human studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol(33), 181-198. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.014>

- Juszczak, G.R. y Swiergiel, A.H. (2013). Cap 16, Behavioral Pharmacology of Gap Junctions, Gap Junctions in the Brain. En D. Ekrem, *Gap Junctions in the brain*, 261-276. Elsevier.
- Kandler, K. y Katz, L.C. (1995). Neuronal coupling and uncoupling in the developing nervous system. *Current Biology*, vol(5), 98-105.
- Kahneman, D. (2012). Pensar rápido, pensar despacio. Editorial Penguin Random House Grupo Editorial. México.
- Kahneman, D. y Tversky, A. (1979). Prospect Theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica*, vol(4), 263-291.
- Lawlor, V.M., Webb, C.A., Wiecki, T.V., Frank, M. J., Trivedi, M., Pizzagalli, D.A. y Dillon, D.G. (2019). Dissecting the impact of depression on decision-making. *Psychological Medicine*. 1-10. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001570>
- Ledberg, A., Bressler, S., Ding, M., Coppola, R. y Nakamura, R. (2007). Large-Scale Visuomotor Integration in the Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*. vol(17), 44-62.
- Lin, Zhongqiao., Nie, C., Zang, Y., Chen, Y. y Yang, T. (2020). Evidence accumulation for value computation in the prefrontal cortex during decision making. *PNAS*. Vol 117(48), 30728-30737.
- McCracken, C.B. y Roberts, C.S. (2006). Neuronal Gap Junctions: Expression, Function and Implications for behavior. *International Review of Neurobiology*, vol(73), 125-151.
- Miller, M.W. y Vogt, B. (1984). Direct connections of rat visual cortex with sensory, motor, and association cortices. *The Journal of Comparative Neurology*, vol(226), 184-202.
- Montgomery, S.M. y Buzsáki, G. (2007). Gamma oscillations dynamically couple hippocampal CA3 and CA1 regions during memory task performance. *PNAS*, vol(104)36: 14495-14500.
- Montoro, J.R. y Yuste, R. (2004). Gap Junctions in developing neocortex. *Brain Research Review*, vol(47), 216-226.
- O'Brien. (2019). Design principles of electrical synaptic plasticity. *Neuroscience Letters*, vol(695), 4-11. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001570>
- Peinado, A., Yuste, R. y Katz, L.C. (1993). Extensive Dye Coupling between Rat Neocortical Neurons during the Period of Circuit Formation. *Neuron Cell Press*, vol(10), 103-114.
- Pereda, A.E. (2014). Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nature Reviews*, vol(15), 250-263. doi:10.1038/nrn3708

- Phookan, S., Sutton, A., Walling, I., Smith, A., O'Connor, K., Campbell, J., Calos, M., Yu, W., Pilitsis, J., Brotchie, J. y Shin, D. (2015). Gap Junction blockers attenuate beta oscillations and improve forelimb function in hemiparkinsonian rats. *Experimental Neurology*, vol(265), 160-170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.01.004>
- Polania, R., Krajbich, I., Grueschow, M. y Ruff, C.C. (2014). Neural Oscillations and Synchronization differentially support evidence accumulation in perceptual and value based decision making. *Neuron Cell press*, vol(82), 709-720. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.014>
- Policonomics Economics made simple. (2017). [Teoría Prospectiva] Copyright Policonomics. <https://policonomics.com/es/teoria-prospectiva/>
- Pouget, A., Dayant, P. y Zemel, R. (2000). Information processing with populations codes. *Nature Reviews Neuroscience*, vol(1), 125-132.
- Quartz, S.R., y Sejnowski, T.J. (1997). The neural basis of cognitive development: A constructivist manifesto. *Behavioral and Brain Science*, Vol(20), 537-596.
- Rangel, A., Camerer, C. y Montague, P.R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, vol(9) 545-556. doi:10.1038/nrn2357
- Roering, B. y Feller, M.B. (2000). Neurotransmitters and gap junctions in developing neural circuits. *Brain Research Reviews*, vol(32), 86-116.
- Rogers, R. (2011). The roles of Dopamine and Serotonin in Decision Making: Evidence from Pharmacological Experiments in Humans. *Neuropsychopharmacology*, vol(36), 114-132. doi:10.1038/npp.2010.165
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Lemus, L. y Brody, C.D. (2002). Neuronal correlates of decision-making in the secondary somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*, vol(5), 1217-1225.
- Rustichini, A. (2005). Emotion and Reason in Making Decisions. *Science*. vol(310) 1624, 1625.
- Sandler, U. y Tsitlovsky, L. (2008). *Neural Cell Behavior and Fuzzy Logic*. Editorial Springer, 247-28.
- Schultz., W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*. vol(36):241-263. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00967-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00967-4)
- Silvko, et al., (2019). Are there gap junctions without connexins or pannexins? Springer Link. vol(19)46:5-12
- Singer, W. (1999). Neuronal Synchrony: A Versatile Code for the Definition of Relations? *Neuron*, vol24 49-65.

- Söhl, G., Maxeiner, S. y Willecke, K. (2005). Expression and Functions of Neural Gap Junctions. *Nature Reviews*. vol(6), 191-200.
- Sokol-Hessner., P y Rutledge. (2018). The Psychological and Neural Basis of Loss Aversion. *Association for Psychological Science*. vol28(1) 20-27.
- Song, J., Ampatzis, K., Bjönfors, E.R. y El Manira, A. (2011). Motor neurons control circuit function retrogradely via gap junctions
- Speekenbrink, M. y Shanks, David. (2013). Decision making. The Oxford handbook of cognitive psychology, New York, U.S. Oxford University Press, pp:682-703.
- Sun, J.,D., Liu, Y., Yuan, Y., H., Li, J. y Chen, N-H. (2012). Gap Junction Dysfunction in the prefrontal cortex induces Depressive-Like Behaviors in Rats. *Neuropsychopharmacology*, vol(37), 1305-1320.
- Symmonds, M., Emmanuel, J.J., Drew, M.E., Batterham, R.L. y Dolan, R.J. (2010). Metabolic state alters economic decision making under risk in humans. *PloS one* vol, 5(6) 1-7. DOI doi:10.1371/journal.pone.0011090.
- Szymula, K., Pasqualetti, F., Graybiel, A., Desrochers, T. y Bassett, D. (2020). Habit learning supported by efficiently controlled network dynamics in naive macaque monkeys. PNAS. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas>.
- Theodosis, D.T. y Poulain, D.A. (1987). Oxytocin-secreting neurones: a physiological model for structural plasticity in the adult mammalian brain. *Elsevier Publications Cambridge*, vol(10), 426-430.
- Uhlhaas, P., Pipa, G., Lima, B., Melloni, L., Neuenschwander, S., Nikolic, D. y Singer, W. (2009). Neural Synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Frontiers in integrative neuroscience*, vol(3), 1-19. DOI 10.1016/j.neuron.2006.09.020
- Verwey, L.,J. y Edwards, T.M. (2009). Gap Junction and memory: An investigation using single trial discrimination avoidance task for the neonate chick. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol(93), 189-195. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2009.09.010>
- Wang, X.-J. (2002). Probabilistic Decision Making by Slow Reverberation in Cortical Circuits. *Neuron, Cell Press*, vol(35), 955-968.
- Wang, X.-J. (2008). Decision Making in Recurrent Neuronal Circuits. *Neuron Reviews*, vol(60), 215-234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.034>
- Womelsdorf, T., Vinck, M., Leung, S., y Everling, S. (2010). Selective theta-synchronization of choice-relevant information subserves goal-directed behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol(4) 210, 1-13. doi: 10.3389/fnhum.2010.00210