



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD JURIQUILLA**



**EFFECTOS DEL CONSUMO REGULAR DE CORTICOSTEROIDES EN LA TOMA DE
DECISIONES DE PACIENTES CON LUPUS**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIADO EN NEUROCIENCIAS**

**PRESENTA
LUIS MIGUEL PEDRAZA MEZA**

**DIRECTOR DE TESIS
LUIS DOMINGO MARTÍNEZ VÁZQUEZ
CO-TUTORIA
ALEJANDRA EUGENIA MEDINA RIVERA.**

QUERÉTARO, QUERÉTARO, 2024(ENES JURIQUILLA)



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Universidad Nacional Autónoma de México
Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad Juriquilla

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por Luis Miguel Pedraza Meza, cuyo título es: “Efecto del consumo regular de corticoesteroides en la toma de decisiones de pacientes con lupus” dirigida por el Dr. Luis Domingo Martínez Vázquez y participando como Co-tutora la Dra. Alejandra Medina Rivera.

Se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Licenciada en Neurociencias y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Presidenta:Dra. Gina Lorena Quirarte.

Secretario:Dr. Luis Domingo Martínez Vázquez.

Vocal:Dra. Maricela Luna Muñoz.

Vocal: Mtra. Ana Laura Hernández Ledesma.

Vocal:Dr. Iván Lazcano Sánchez.

RESUMEN

Las manifestaciones neuropsiquiátricas afectan considerablemente a las personas con lupus e incluyen depresión, ansiedad, trastornos del estado de ánimo y disfunción cognitiva. Si bien existe evidencia que respalda la asociación entre el consumo de glucocorticoides y la toma de decisiones subóptimas en personas con lupus, aún no está claro qué variables afectan estas decisiones. Este estudio busca explorar cómo factores sociales, clínicos, psicológicos y demográficos afectan la toma de decisiones sociales y temporales en personas con lupus. Mediante un diseño experimental intrasujeto, nuestros participantes respondieron cuestionarios electrónicos que evalúan diferentes factores. Después, participaron en dos experimentos de economía conductual: el juego del dictador y la tarea de aplazamiento de gratificación, que evalúan el castigo social y recompensas inmediatas, respectivamente. Observamos que la hostilidad y la edad son predictores importantes de las decisiones sociales, mientras que la obsesión-compulsión y la ansiedad predicen mejor las temporales. Contrario a lo esperado, se observó que una mayor parte de personas con ansiedad actúan con paciencia y prefieren recompensas tardías pero mayores. Finalmente, las personas en remisión tienden a infringir castigos más altos a quienes violan la norma social y preferir recompensas inmediatas. Cuando toman glucocorticoides, prefieren recompensas inmediatas y, tienden a imponer castigos más altos al aumentar la dosis. Profesionales de la salud, investigadores, y quienes apliquen la economía del comportamiento, deben considerar los efectos secundarios de los glucocorticoides en la toma de decisiones.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi madre por alimentar mi cuerpo y mi espíritu. A mi padre por darme esa “hambre” por conseguir mis sueños, hambre, por ese deseo constante de superarse a sí mismo. Por ser un excelente guía de vida, lleno de marcas intangibles del tiempo, que ahora tengo muy presentes en mi vida. Agradezco a ambos por estar en cada paso, desde que mis pies tocaron la tierra (y comencé a caminar), hasta el presente. Gracias porque muy a su manera han sabido guiarme no solo a mí sino también a mi hermana. Agradezco enormemente su existencia, pues complementa a la mía, son parte de la historia que no suele contarse, pero que debe ser contada.

A mis profesores por mi formación académica, que si bien no fui la excelencia encarnada que sepan, que me llevo lo mejor de ustedes. A los donativos recibidos por : *(PAPIIT)* con clave del proyecto *IN218023, CONAHCYT Fronteras de la ciencia 11311* y al programa *(PITAAE)* por la oportunidad internacional. Al personal de mantenimiento, de limpieza, que siempre saludé temprano, ya que con regularidad llegábamos a horas similares.

Por último, quiero agradecer al laboratorio donde se realizó este proyecto. A mi tutor Domingo Martínez por recordarme y alentarme el amor por la estadística y el análisis de datos. A lo largo de mi carrera este rubro no fue mi fuerte. Gracias por hacerlo ver tan sencillo, por la inversión de tiempo, la paciencia y el apoyo de principio a fin. A Ana Hernández “Anita” por reafirmar que una historia bien contada, es bien recibida, agradezco fuertemente su apoyo en el proceso de estructura, estilo, redacción y conceptualización del texto. A Alejandra Medina por acogerme en su equipo de trabajo sin conocerme. Agradezco infinitamente la amplia gama de posibilidades que ahora se abren ante mí. Gracias por asesorarme, por la confianza en mí y sobre todo gracias por no cortarme las alas hacia mejores oportunidades. Gracias al resto de personas cuyos nombres no mencionaré, pero han colaborado en este trabajo. Se los haré saber personalmente. Gracias a todos por hacerme ver más allá del horizonte.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. MARCO TEÓRICO.....	4
1.1 Lupus.....	4
1.1.1. Etiología y origen del lupus.....	4
1.1.2 Etiología del LES-NP.....	4
1.1.3 Manifestaciones clínicas del LES en el sistema nervioso.....	5
1.1.3.1 Ansiedad.....	5
1.1.3.2 Depresión.....	6
1.1.3.3 Hostilidad.....	6
1.1.4 Disfunción cognitiva y LES.....	7
1.1.5 Prevalencia en LES.....	7
1.1.6 LES en México.....	7
1.2 Glucocorticoides.....	8
1.2.1 Glucocorticoides Naturales.....	9
1.2.2 Glucocorticoides sintéticos.....	9
1.2.3 Mecanismos de acción de GC en la vía genómica y no genómica.....	9
1.2.3.1 Vía genómica.....	10
1.2.3.2 Vía no genómica.....	10
1.2.4 Consumo de GC y manifestaciones neuropsicológicas.....	11
1.2.5 Glucocorticoides y alteraciones en el estado de ánimo.....	11
1.2.6 Consumo de GC y la toma de decisiones.....	12
1.3. Toma de decisiones.....	13
1.3.1 Toma de decisiones temporales.....	13
1.3.1.1 Aplazamiento de gratificación.....	14
1.3.1.2 Aplazamiento de gratificación y conducta.....	14
1.3.1.3 Aplazamiento de gratificación y otros métodos de evaluación.....	15
1.3.2 Toma de decisiones sociales.....	16
1.3.2.1 Castigo social y evaluación.....	17
1.3.2.2 Castigo social y curvas de indiferencia.....	18
1.3.2.3 Castigo social y castigo altruista.....	18
1.4 LES, Glucocorticoides y toma de decisiones.....	19
2. JUSTIFICACIÓN.....	20
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
4. OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
5. HIPÓTESIS.....	22
6. METODOLOGÍA.....	23
6.1 Adquisición de datos de participantes.....	23
6.2 Variables evaluadas y cuestionarios clínicos aplicados.....	24

6.3 Evaluación conductual del aplazamiento de gratificación y castigo social.....	25
6.4. Análisis de datos.....	28
7. RESULTADOS.....	30
7.1. Regresión logística.....	33
7.2. Validación cruzada.....	37
7.3 Identificación de variables más importantes para el modelo.....	39
7.4 Cociente de probabilidad “odds ratio”.....	40
CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	44
8.1. Castigo Social.....	44
8.2 Aplazamiento de gratificación.....	47
8.4 Limitaciones.....	50
CONCLUSIONES.....	51
PERSPECTIVAS.....	53
REFERENCIAS.....	54
9. APÉNDICE.....	71
9.1. Puntuaciones de riesgo poligénico (PRS).....	71
9.2. ¿Cómo se calculan las PRS?.....	72
9.3. Metodología de PRS.....	73
9.3.1 Preparación de datos para el cálculo de la puntuación poligénica.....	73
● 9.3.1.1 Control de calidad.....	73
● 9.3.1.2 SNP palindrómicos.....	73
● 9.3.1.3 Volteo de hebras.....	73
● 9.3.1.4 SNP multialélicos.....	73
● 9.3.1.5 Poda de SNP.....	74
● 9.3.1.6 Coincidencia de archivos de descubrimiento y genotipo objetivo.....	74
9.4. El análisis.....	74
9.5. Limitaciones del PGS.....	76
9.6. Sigüientes pasos.....	77

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Logística de las tareas de toma de decisiones sociales y temporales.....	27
Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de las personas con lupus.....	30
Figura 2. Distribución geográfica de las personas participantes (n=51).....	31
Tabla 2: Regresión logística y stepwise en decisiones sociales.....	34
Tabla 3: Regresión logística y stepwise en decisiones temporales.....	36
Figura 3. Importancia normalizada de las variables predictoras de decisiones sociales (29 participantes X 40 réplicas = 1160 observaciones).....	38
Figura 4. La importancia normalizada de la toma de decisiones temporales (29 participantes x 25 réplicas = 725 observaciones).....	39
Tabla 4. Resultados de la regresión logística con validación cruzada para decisiones sociales.	41
Tabla 5. Resultados de la regresión logística con validación cruzada para las decisiones temporales.....	42

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de tipo autoinmune, se caracteriza por la activación crónica del sistema inmune hacia las células del propio organismo, lo que provoca daños sistémicos y el cerebro no es la excepción. El lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (LES-NP) engloba tanto manifestaciones neurológicas como psiquiátricas, y se estima que afecta hasta al 95% de las personas con LES (Aguilera-Pickens & Abud-Mendoza, 2013; Liu et al., 2022; Sarwar et al., 2021)

Dentro de esas manifestaciones, la depresión y la ansiedad se consideran entre las más frecuentes e importantes del LES; la prevalencia de depresión oscila entre el 2% y el 91.7%, mientras que se estima que la ansiedad afecta a entre el 6.4% y el 40% de las personas con LES (Kósa et al., 2022).

La presencia de depresión y ansiedad en personas con LES puede desencadenarse por la integración de factores sociales, económicos, biológicos y psicológicos y se ha asociado a otras manifestaciones como fatiga, problemas de sueño y disfunción cognitiva (Narupan et al., 2022; Schwartz et al., 2019).

La prevalencia de disfunción cognitiva (DC) en el LES duplica la de la población general, y oscila entre el 3% y el 80%. Sus manifestaciones son muy heterogéneas y pueden incluir trastornos del estado de ánimo, alteraciones de la atención, la memoria de trabajo, el funcionamiento ejecutivo y el procesamiento visoespacial (Ho et al., 2018; Seet et al., 2021)

Se han propuesto varios mecanismos que contribuyen al desarrollo de los síntomas del LES-NP, como factores asociados a citoquinas inflamatorias y autoanticuerpos, modificaciones en la barrera hematoencefálica entre otras alteraciones cerebrovasculares; también se ha sugerido que el LES-NP podría atribuirse al daño generado por la enfermedad y la aplicación de diferentes tratamientos (Kósa et al., 2022; Liu et al., 2022; Sarwar et al., 2021).

En esta línea, el «estándar de cuidado» para el manejo del LES tiene como objetivo alcanzar la remisión e implica, principalmente, el uso de glucocorticoides (GC) e hidroxicloroquina. A pesar de su eficacia, el uso de GC también se ha asociado a numerosos efectos adversos, como lesiones orgánicas e infecciones (Porta et al., 2020). En el LES, los efectos secundarios negativos de los GC se han asociado tanto al uso de dosis elevadas en poco tiempo como a su consumo crónico; llegando a estimarse un aumento en el riesgo de daño orgánico de hasta un 2.8% por mg de prednisona consumido al día (Mejía-Vilet & Ayoub, 2021).

Los GC pueden ejercer efectos potenciales sobre la función neurocognitiva, a través de interacciones con receptores neuronales entre la corteza prefrontal, la amígdala basolateral y el hipocampo. Por ejemplo, estudios anteriores han informado que el consumo de dosis elevadas durante un breve periodo de tiempo se asocia a déficits en la memoria declarativa; y que se observa una disminución de la memoria de trabajo cuando se consumen dosis elevadas de GC a diario. Otros estudios han observado que el consumo de dosis moderadas de GC a largo plazo se asocia con una disminución de la flexibilidad cognitiva y una menor capacidad de toma de decisiones (Montero-López et al., 2016; Seet et al., 2021).

En resumen, se estima que el LES-NP afecta hasta al 95% de las personas con LES. Los síntomas más frecuentes comprenden trastornos del estado de ánimo como la depresión y la ansiedad, así como la disfunción cognitiva, algunas de las manifestaciones más frecuentes. Aunque existen pruebas que apoyan la pérdida de capacidad de toma de decisiones en el lupus y su asociación con el consumo de GC (Pereira et al., 2019), existe un vacío en la investigación relativa a la toma de decisiones en personas mexicanas con LES.

La investigación en economía conductual ha aportado conocimientos sobre la toma de decisiones sociales y temporales. Las decisiones sociales se han estudiado mediante tareas de castigo social. Por su parte, las decisiones temporales se han estudiado mediante tareas de aplazamiento de gratificación.

El castigo social es el comportamiento de incurrir en costes personales para castigar a los infractores de normas (Fehr & Gächter, 2002; Rodrigues et al., 2020). Cuando un individuo percibe situaciones injustas, surgen respuestas emocionales adversas (Rodrigues et al., 2018; Seip et al., 2009) que conducen a castigar las violaciones de las normas. Este comportamiento se ha asociado con la ira (Rodrigues et al., 2018), la impulsividad (Crockett et al., 2010) y el sexo (Singer et al., 2006). Y se ha reportado que el comportamiento de castigo aumenta cuando el impacto en los violadores de normas es alto y el costo del castigo es bajo (Ostrom et al., 1992).

El descuento por retraso es el proceso que permite a un individuo hacer comparaciones de valor entre recompensas inmediatas y diferidas (Loewenstein, 1988). Numerosos estudios indican que las anomalías en el descuento por retraso están estrechamente relacionadas con una mala salud psicológica, incluyendo depresión, ansiedad y estrés percibido (Macedo et al., 2022). También se asocia con niveles más bajos de apoyo social, consumo de alcohol y trastornos depresivos graves (Felton et al., 2020).

El avance de la economía conductual sugiere que muchos síntomas podrían afectar a la toma de decisiones de tipo sociales y temporales en personas con LES; sin embargo, los estudios experimentales en personas con LES relativos a la toma de decisiones son escasos. El principal objetivo de la presente tesis es explorar cómo el efecto del consumo regular de glucocorticoides y factores como ansiedad, depresión y hostilidad afectan a la toma de decisiones sociales y temporales en personas con LES.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Lupus

El LES es una enfermedad autoinmune, de tipo crónico, remitente-recurrente, caracterizada principalmente por la activación de mecanismos de autotolerancia e inflamación sistémica, acompañada de una hiperactivación de células B y T (Bendorius et al., 2018). El LES puede dañar una gran variedad de órganos, y el sistema nervioso central (SNC) no es la excepción; se sabe que LES-NP es caracterizado por una amplia gama de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas en pacientes con LES e impacta hasta un 75% de pacientes con LES (Mirabelli et al., 2015).

1.1.1. Etiología y origen del lupus

La etiología del LES sigue sin estar clara, no obstante, se cree que los factores ambientales, genéticos y hormonales parecen estar potencialmente involucrados. A la fecha, se han postulado una lista de posibles factores causales que van desde deficiencias del sistema inmune, agentes virales, predisposiciones fomentadas por histocompatibilidad, defectos en el sistema del complemento o en los receptores del complemento, procesos bioquímicos aberrantes, modificación de los mecanismos de reparación del ADN, hasta el desequilibrio en las hormonas sexuales (Kinsey et al., 2018) y es el conjunto de estos factores interactuando lo que podría dar una respuesta plausible al origen de la enfermedad.

1.1.2 Etiología del LES-NP

LES-NP es una enfermedad poco estudiada, trae consigo una amplia gama de manifestaciones clínicas. Una tercera parte de los síntomas neuropsiquiátricos son manifestaciones primarias de autoinmunidad relacionada con el LES, resultado de microvasculopatías, trombosis, autoanticuerpos y mediadores inflamatorios (Hanly, 2014).

En modelos animales, como los ratones MRL-LPR/LPR, la patogenia del LES neuropsiquiátrico implica comunicación cruzada entre: el sistema inmunológico periférico y el sistema inmunológico innato del cerebro, lo que lleva a la activación de astrocitos, microglia y neuronas dentro del hipocampo (Pikman et al., 2017).

1.1.3 Manifestaciones clínicas del LES en el sistema nervioso.

Las manifestaciones que prevalecen en el LES, incluyen alteraciones cognitivas, que afectan hasta el 80% de los pacientes, trastornos del ánimo hasta un 57% y la ansiedad hasta un 24%. Las alteraciones cognitivas no guardan relación con: el periodo de evolución de la enfermedad, la actividad o el tratamiento; las manifestaciones más imperantes comprenden: una menor atención, menor memoria (visuoespacial) y deficiencia cognitiva (Aguilera-Pickens & Abud-Mendoza, 2013; Monastero et al., 2001).

1.1.3.1 Ansiedad

A grandes rasgos, la ansiedad es un mecanismo de respuesta ante situaciones de peligro, cuando esta sensación persiste, repercute en la salud mental. La ansiedad es una manifestación que está presente en pacientes con LES (Escoda et al., 2023), se reporta hasta en 40% de los pacientes con LES, observándose tasas más altas en aquellos que experimentan manifestaciones neuropsiquiátricas (Gil Velez et al., 2023). Los estudios han demostrado una fuerte correlación positiva entre la ansiedad y la depresión (Duca et al., 2023).

1.1.3.2 Depresión

La depresión es una enfermedad que configura negativamente el estado mental, modifica el sentir, pensar y actuar de una persona. Causa tristeza, e indiferencia por las actividades cotidianas, y puede conducir a diversos problemas emocionales y físicos, así como una disminución en el desempeño de actividades del día a día.

Se estima una mayor probabilidad de padecer depresión en mujeres que en hombres, se cree que los factores psicosociales median los riesgos de depresión incurridos por influencias biológicas (Stewart et al., 2021).

Como se mencionó anteriormente, las complicaciones psiquiátricas, incluido el trastorno de ansiedad, son comunes en pacientes con LES, siendo el trastorno del estado de ánimo (depresión) la manifestación más común (Duca et al., 2023; Escoda et al., 2023).

1.1.3.3 Hostilidad

La hostilidad, concepto ligado con disgusto y agresión, a menudo caracterizada por una falta de confianza en los demás, está vinculado con el rasgo de personalidad, que a su vez se asocia a problemas de salud, incluyendo enfermedades cardiovasculares y trastorno de estrés postraumático. Tiene múltiples aspectos, incluyendo actitudes cínicas y sospechosas, emociones negativas y patrones de comportamiento antagónicos. (Barefoot & Williams, 2010; Mommersteeg et al., 2008).

Por otro lado, en 2005 se evaluaron ansiedad, depresión y hostilidad en pacientes con migraña y cefalea tensional, encontraron que los pacientes con cefalea tenían puntuaciones significativamente más altas en las medidas de ansiedad, depresión y hostilidad en comparación con los controles (Bag et al., 2005). Por último, se ha estudiado la hostilidad en un entorno hospitalario neuropsiquiátrico, donde se formularon definiciones operativas para diferentes aspectos de la hostilidad, como el resentimiento y la hostilidad verbal (Molina et al., 1977) No obstante, no existe un

vínculo directo entre las manifestaciones clínicas de hostilidad y LES en la literatura previamente revisada.

1.1.4 Disfunción cognitiva y LES

La disfunción cognitiva es una manifestación común en enfermedades autoinmunes como LES y la artritis reumatoide (AR) (Oláh et al., 2020); (Seet et al., 2021). Puede afectar la calidad de vida de los pacientes y los hábitos rutinarios (Kozora, 2014). En el LES, la disfunción cognitiva es inespecífica y puede manifestarse como deterioro en la memoria de trabajo, atención, función ejecutiva y la velocidad de procesamiento (Sum et al., 2020).

1.1.5 Prevalencia en LES

Más del 80% de las enfermedades autoinmunes, incluido el LES, ocurren en mujeres (Bose & Jefferies, 2022). LES es más predominante en mujeres que en hombres, con una proporción de 6:1(6 mujeres por cada hombre), en poblaciones pediátricas y 3-8:1 en los ancianos (Bose & Jefferies, 2022). La prevalencia a nivel mundial se estima de 13.0-7713.5 por cada 100 000 personas(Barber et al., 2023).

Afecta de manera desproporcionada en mujeres en edad productiva y a personas de ascendencia asiática, negra, hispana e indígena. Además, se ha reportado que la prevalencia entre los estadounidenses afroamericanos es mayor que entre los americanos con ancestros europeos (Ward, 2021).

1.1.6 LES en México

Existe una mayor prevalencia, actividad de la enfermedad, acumulación de daños y mortalidad del (LES) entre las poblaciones latinoamericanas, mestizas, afrodescendientes y nativas americanas. Sin embargo, la información sobre el LES en los países de América Latina, como México, es limitada.(Hernández-Ledesma et al., 2023); (Hernández-Doño et al., 2021); (Jesus et al., 2020). De la poca información que

se tiene del LES México, se destaca que la prevalencia varía entre las distintas regiones de la república mexicana (Peláez-Ballestas et al., 2011).

Según la literatura disponible, se sugiere que los pacientes con LES en México presentan diferentes fenotipos clínicos debido a los patrones de mezcla genética. Por ejemplo, se han identificado genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) aumentar el factor de riesgo de LES en mexicanos. Adicionalmente, los polimorfismos en la proteína C reactiva (CRP) (Atisha-Fregoso et al., 2018) y el gen de la proteína de choque térmico (HSP70-2) (Vargas-Alarcón et al., 2000), se han asociado con el riesgo de desarrollar el LES en individuos mexicanos. Sin embargo, es necesaria más investigación para comprender completamente el LES en la población mexicana.

1.2 Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC), también llamados corticosteroides o corticoides, constituyen uno de los principales tratamientos para personas con LES. Según Kasturi y Sammaritano (2016), a pesar de la disminución de la sintomatología de la enfermedad, se han reportado diversos efectos secundarios derivados de su uso, como daño orgánico, daño suprarrenal, alteración en los niveles de cortisol en la corteza suprarrenal, que puede resultar en Síndrome de Cushing. También se ha vinculado a daño cardiovascular, cambios de humor, y trastornos del sueño (Montero-López et al., 2016).

1.2.1 Glucocorticoides Naturales

Los GC, también conocidos como corticosteroides, son hormonas endógenas secretadas por la corteza suprarrenal; en humanos, el cortisol (en ratas, la corticotropina) es el principal GC natural activo biológicamente (NGC), cuya liberación es rigurosamente regulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (Fietta et al., 2009; Fietta & Fietta, 2007).

1.2.2 Glucocorticoides sintéticos

Los GC sintéticos (GCS) son análogos derivados del cortisol y la corticotropina; los GCS modulan a nivel fisiológico procesos homeostáticos y respuestas adaptativas al estrés. Comparten esencialmente los mismos mecanismos de acción de las hormonas endógenas, no obstante, las diferencias están relacionadas con su farmacocinética, es decir: su eficacia, potencia y duración (Fietta & Fietta, 2007).

1.2.3 Mecanismos de acción de GC en la vía genómica y no genómica

Los glucocorticoides actúan en el LES a través de mecanismos de acción, tanto genómicos como no genómicos. Los mecanismos genómicos implican la activación transcripcional y la represión de la expresión de genes moderada por la participación del receptor de glucocorticoides (GR) (Porta et al., 2020). Estos mecanismos contribuyen a los efectos terapéuticos de los glucocorticoides sobre la inflamación, particularmente en enfermedades autoinmunes como el LES (Shanahan & Kimberly, 2004).

Los glucocorticoides pueden actuar a través de la vía genómica como de la vía no genómica. En la vía genómica, los GC se unen al GR ubicado en el citoplasma, dando lugar a la translocación nuclear, posteriormente existe regulación génica gracias a las interacciones con elementos de respuesta glucocorticoide (GREs) u otros factores de transcripción, resultando en efectos antiinflamatorios y metabólicos (Nunez, 2022; Schoneveld et al., 2011). Por otro lado, las acciones no genómicas de las GC implican

respuestas rápidas, como la modulación de los niveles de calcio, la relajación del músculo liso y la expresión de la sintasa de óxido nítrico, a menudo potenciada por la elevación de cAMP, lo que sugiere una interacción entre las vías genómicas y no genómicas (Alangari, 2010).

1.2.3.1 Vía genómica

La vía genómica regula con la transcripción genética de moléculas inflamatorias. Este proceso comienza mediante la unión de los GC al receptor de GC citosólico (cGR), posteriormente el complejo GC-cGR se traslada al núcleo donde modula la expresión génica (Kleiman & Tuckermann, 2007, pp. 98–78).

1.2.3.2 Vía no genómica

La vía no genómica, por otro lado, actúa modulando a las células inflamatorias e inmunitarias mediante mecanismos moleculares independientes de las interacciones nucleares (Porta et al., 2020).

Por último, los mecanismos exactos de acción son muy complejos e incluyen una larga lista de factores que a continuación se presentan: alteración del tráfico de células inmunocompetentes circulantes, modulación de la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios y citocinas, reducción de la expresión superficial celular de receptores de citocinas y moléculas MHC clase II, inducción de muerte celular linfocítica, y modificación de la comunicación intracelular entre células inmunocompetentes (Buttgereit et al., 2004). A pesar de lo anteriormente mencionado, la regulación e interacción de los mecanismos de acción exactos aún siguen siendo desconocidos.

1.2.4 Consumo de GC y manifestaciones neuropsicológicas.

Los glucocorticoides juegan un papel clave en el funcionamiento neuropsicológico. Según Pereira et al., (2019) la exposición excesiva y no controlada de glucocorticoides conduce a disfunción cognitiva y trastornos neuropsiquiátricos. Cabe destacar que, a la fecha, se desconoce la asociación entre la actividad y daño sistémico del LES y su relación causal con la disfunción cognitiva (Dorman et al., 2017).

En humanos, el aumento de la exposición a GC, GC endógenos, cortisol y niveles altos de estrés está ligado con la disminución de la memoria y del aprendizaje (Heffelfinger & Newcomer, 2001). A pesar de ello, otros autores mencionan que el uso de GC a corto y largo plazo ha sido asociado a defectos de memoria declarativa y verbal. Al mismo tiempo, el tratamiento de altas dosis de GC se asocia con atrofia del hipocampo y déficit de memoria declarativa (Seet et al., 2021).

Otro estudio reportó que la dosis diaria de prednisolona mayor o igual a 9 mg, pero no la dosis acumulada de glucocorticoides, tuvo un impacto negativo independiente en el procesamiento matemático en pacientes con LES (Teo et al., 2020). Ahondado en ello, el uso de GC en el tratamiento del LES se ha asociado con posibles cambios en la salud mental y efectos psicológicos adversos.

1.2.5 Glucocorticoides y alteraciones en el estado de ánimo.

El uso prolongado de glucocorticoides puede conducir a efectos adversos, como alteraciones del estado de ánimo, disfunción cognitiva, trastornos neuropsiquiátricos (Pereira et al., 2019) y cambios con cambios de humor significativos; incluyendo manía, ansiedad, delirio, alteraciones conductuales y depresión (Mosca et al., 2011; Ou et al., 2018)

Aunque esto en parte también puede deberse al estrés, debido a la activación inducida por estrés del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que ocasiona un aumento de los niveles de glucocorticoides, y puede desencadenar en el desarrollo de síntomas depresivos (Shishkina & Dygalo, 2017).

1.2.6 Consumo de GC y la toma de decisiones.

La investigación en modelos animales como roedores y ratones ha indicado que la exposición a los glucocorticoides puede provocar deficiencias motivacionales, en esta tarea los roedores tuvieron problemas para tomar decisiones difíciles y al existir incertidumbre tomaban decisiones equivocadas (Cabeza et al., 2020; Domingues et al., 2022)

Como ya hemos mencionado antes, evaluamos la toma de decisiones sociales y temporales mediante el castigo social y aplazamiento de gratificación, respectivamente. Dicho esto, en el castigo social, el cortisol (glucocorticoide endógeno) juega un papel esencial; se sabe que niveles basales de cortisol están relacionados negativamente con castigos costosos, lo que indica que las personas con niveles de cortisol más bajos tienen más probabilidades de participar en conductas punitivas (Pfattheicher & Keller, 2014). Se espera que el consumo de glucocorticoides incremente esta tendencia.

En tanto al aplazamiento de gratificación se ha reportado que el estrés agudo, que provoca la liberación de glucocorticoides, puede influir en las elecciones intertemporales al aumentar la preferencia por las recompensas más pequeñas e inmediatas frente a las más grandes y diferidas (Riis-Vestergaard et al., 2018). Esto daría pie a que el consumo de glucocorticoides siga esta preferencia por recompensas inmediatas.

Por último, el estudio realizado por Pereira et al., (2019) encontró que los participantes con LES que recibían glucocorticoides suelen tener más dificultades en tareas de toma de decisiones que requieren una evaluación cuidadosa de las opciones, de un juicio preciso de la probabilidad y la capacidad de posponer la recompensa.

1.3. Toma de decisiones

La toma de decisiones es un proceso sumamente importante, implica la identificación de información, resolución de problemas, aprovechar las oportunidades y elegir soluciones razonables (Qin et al., 2023). La toma de decisiones está influenciada por : la memoria, los valores, la libertad de elección, el acceso a la información, las preferencias individuales y experiencias específicas (Funahashi, 2022). Gazzaniga y Mangun (2014) argumentan que la toma de decisiones puede ser vista como una representación subjetiva de valores que compara costos y beneficios. En esta tesis, aquellas que tienen consecuencias para el individuo son las decisiones temporales y aquellas cuyas consecuencias de la decisión involucran a terceras persona son decisiones de tipo sociales. Evaluamos la toma de decisiones desde la perspectiva económica y social.

1.3.1 Toma de decisiones temporales

En la literatura también se puede encontrar como decisiones económicas. La toma de decisiones temporales (TDT), hace referencia a la temporalidad y a la obtención de recursos para lograr ciertas metas o resultados dentro de un contexto económico. En pocas palabras es cuanto tiempo soy capaz de esperar para obtener una recompensa. A lo largo de ese proceso se comparan los pros y los contras, los costos y beneficios. Después de esa comparativa se busca el equilibrio entre el interés propio y el tiempo que cada persona está dispuesta a esperar para obtener una recompensa.

Son decisiones que involucran la individualidad, las implicaciones de la toma de decisiones temporales incluyen: eficiencia, asignación de recursos y una carga social.

Esa carga emocional social será considerada más adelante. Por el momento, el paradigma en el que nos centraremos para evaluar la TDT es el “*delay discounting*” o aplazamiento de gratificación.

1.3.1.1 Aplazamiento de gratificación

El aplazamiento de gratificación se refiere a cómo disminuye el valor subjetivo de la recompensa en función del incremento del tiempo para recibirla. Existe evidencia que respalda que las altas tasas de descuentos por retraso a menudo se asocian con afecciones de salud como la adicción (Dwyer et al., 2023)

No obstante, existen preocupaciones sobre la validez del constructo de las tasas de descuento, ya que solo están relacionadas de manera modesta con la disfunción psicológica y no están vinculadas específicamente a ningún trastorno o dimensión de la psicopatología (Bailey et al., 2021)

A nivel neurofisiológico existen áreas cerebrales como: la corteza prefrontal-lateral, la corteza orbitofrontal medial, y la corteza parietal posterior, las cuales son regiones del cerebro importantes para el control de impulsos, están involucradas en el aplazamiento de gratificación y consumo de sustancias; además, se sabe que la colaboración social puede contribuir al descuento por demora, ya que la toma de decisiones colectivas resultan en una reducción en el descuento (Loganathan & Tiego, 2023; Schwenke et al., 2022; White et al., 2023).

1.3.1.2 Aplazamiento de gratificación y conducta

El aplazamiento de gratificación implica evaluar cómo los individuos eligen entre recompensas más pequeñas e inmediatas a costa de recompensas más grandes, pero retrasadas. Es un método utilizado para evaluar la impulsividad conductual y se ha utilizado ampliamente para estudiar asociaciones en diversas psicopatologías (Bernardoni et al., 2023). La metodología para llevar a cabo tareas de aplazamiento de gratificación puede variar, incluyendo factores como el uso de recompensas reales o hipotéticas, el tipo de tarea utilizada y el encuadre de preguntas (Halcomb, 2023).

1.3.1.3 Aplazamiento de gratificación y otros métodos de evaluación.

Un estudio sugiere un nuevo método para evaluar asociaciones con comportamientos de consumo de sustancias; este método consiste en utilizar la evaluación ecológica momentánea (EMA) a través de encuestas realizadas mediante teléfonos inteligentes para medir el aplazamiento de gratificación en entornos naturales y en tiempo real (Luken et al., 2023). Este método permite una medición continua y puede informar sobre intervenciones adaptativas para diversas condiciones de salud. Otro método es evaluar las tasas de descuento de ganancias y pérdidas para diferentes resultados, como resultados monetarios y de dolor, utilizando un procedimiento de ajuste de cantidad (Mistretta et al., 2023). Este procedimiento identifica puntos de indiferencia y se puede utilizar para comparar tasas de descuento entre individuos con y sin dolor crónico.

Por último, a nivel socioemocional, el paradigma del aplazamiento de gratificación se ha asociado con diversas conductas desadaptativas y problemas de salud psicológica. Los estudios han demostrado que el aplazamiento de la gratificación se asocia significativamente con una mala salud psicológica, incluyendo manifestaciones como *depresión, ansiedad y estrés* (Bailey et al., 2021). No obstante, revisando la literatura actual, a nuestro saber, no existe evidencia que relacione el paradigma de la tasa de descuento y LES. Como ya se mencionó, la carga social es un factor imprescindible para comprender la toma de decisiones, uno de los paradigmas que evalúa esto es el castigo social.

1.3.2 Toma de decisiones sociales

El castigo social puede ser definido por el número de recursos propios que una persona está dispuesta a ofrecer para castigar una injusticia social. El castigo social puede tener motivaciones tanto altruistas como egoístas.

El castigo altruista implica que los individuos penalicen a los infractores de normas a un costo personal para defender las normas sociales y promover la cooperación, mientras que el castigo social abarca sanciones impuestas a individuos que infrinjan las reglas sociales, impulsadas por motivaciones como el restablecimiento de normas o la ira de represalia (Boccardo et al., 2021).

Los estudios de neuroimagen han demostrado que ambos tipos de castigo involucran redes cerebrales como la corteza cingulada medial (CCM) que es clave en la toma de decisiones basadas en recompensas y los giros frontales superior y medial (Boccardo et al., 2021).

1.3.2.1 Castigo social, confianza

La confianza tiene un impacto significativo en la tendencia a castigar en las interacciones sociales. Las personas con niveles más altos de confianza tienen más probabilidades de optar por castigar el comportamiento de interés propio. La confianza influye en la cantidad de recursos propios que una persona está dispuesta a invertir para castigar a alguien que cometió una injusticia social. Individuos más confiados invierten más recursos en penalizar acciones injustas, enfatizando la importancia de la confianza para promover la equidad y la cooperación (Halliday, 2012).

1.3.2.2 Castigo social y evaluación

Para comprender las activaciones neuronales asociadas con las tareas de castigo social se utilizan estudios de neuroimagen y estimulación cerebral (Zinchenko, 2019). Además, se realizan experimentos de laboratorio para examinar el efecto de la carga social en las decisiones de los participantes orientados a evaluar la propensión de incurrir en castigos de terceros (Fabbri & Carbonara, 2017).

1.3.2.3 Castigo social y emociones

Las emociones se pueden clasificar en función del valor hedónico asociado, que toma valores desde lo desagradable hasta lo agradable. En primera instancia, las emociones son importantes para la consolidación de las acciones y también funcionan como reforzadores de conducta. Las emociones tienen efecto en zonas del cerebro como la corteza prefrontal (racional) y el sistema límbico (emociones), lo que se relaciona con procesos de motivación y respuesta adaptativa. Las dimensiones de las emociones pueden ser reguladas a través de diferentes estrategias como la reapropiación cognitiva y supresión cognitiva en pro de conductas sociales (Domínguez-Arriola et al., 2022).

1.3.2.2 Castigo social y curvas de indiferencia

Martínez et al., (2022) desarrollaron una metodología para evaluar el castigo social, específicamente cómo las personas incurren en costos para castigar a los infractores de la norma. En este experimento se varió tanto el **costo** como el **impacto** de castigar, para modelar la decisión de castigar o no castigar, utilizando chocolates como fichas en lugar de la valoración directa del dinero, con la finalidad de evitar la influencia directa del valor monetario.

La propensión a castigar socialmente fue medida mediante el área bajo la curva de indiferencia, la cual sigue una forma sigmoidea y refleja mejor la decisión de castigar o no castigar. En este estudio se destaca la relación indirecta entre la propensión a castigar socialmente y la impulsividad en una población femenina. Los autores sugieren que la impulsividad afecta a la propensión a castigar a través de su efecto sobre la percepción de la injusticia.

Aun cuando este estudio evaluó únicamente a mujeres universitarias, sin considerar el efecto de otros factores como la empatía, la moral o la cultura, los autores resaltan que estos hallazgos pueden tener implicaciones para la comprensión del comportamiento prosocial y antisocial en las mujeres.

1.3.3.3 Castigo social y castigo altruista.

El castigo altruista es un comportamiento complejo donde se castiga a los individuos no cooperantes que conlleva un costo personal con fines prosociales; y que puede ser impulsado por una variedad de factores, incluyendo fuerzas normativas, grupales, funcionales y mecanismos de persuasión a nivel individual. Se considera un importante mecanismo de aplicación de las normas sociales, ya que puede ayudar a disuadir comportamientos que van en contra de la cooperación y proteger los intereses de los individuos y de sus aliados (Espín et al., 2022; Morese & Palermo, 2020; Stüber, 2020). Es importante destacar que la efectividad del castigo altruista en la aplicación de las

normas sociales puede verse influenciada por factores como la disponibilidad de información y el conocimiento de las tasas de castigo (Mashima & Kimura, 2023).

En 2022 se realizó un experimento que consistió en una adaptación del juego de los bienes comunes, utilizando chocolates como fichas en lugar de la valoración directa del dinero. En este, la participante debía elegir entre castigar o no a la infractora, en función del tamaño del castigo impuesto y el número de chocolates que debía dar a cambio de la aplicación del castigo. Después de una evaluación entre el coste-impacto; los resultados indicaron que, en promedio, existe una disposición baja o media al castigo social, y solamente unas pocas personas mostraron una alta propensión a castigar. Finalmente, se habla de que una alta propensión al castigo social puede estar asociada con la ansiedad y algunos trastornos del control de impulsos (Martínez et al., 2022).

1.4 LES, Glucocorticoides y toma de decisiones

A nuestro saber, no existen estudios que exploren el efecto que tienen los glucocorticoides sobre las decisiones en personas con lupus, específicamente, las decisiones temporales y sociales. Existe evidencia del efecto a largo plazo de dosis moderadas de prednisolona: pacientes con LES han mostrado menor capacidad de tomar decisiones respecto a los controles (Seet et al., 2021).

Este trabajo evaluamos como el efecto del consumo regular de glucocorticoides, afecta la toma de decisiones en pacientes con LES, en específico como alteraciones psicológicas que acompañan la enfermedad (depresión, hostilidad y ansiedad) afectan esa toma de decisiones, tanto sociales como económicas.

2. JUSTIFICACIÓN

Las disparidades de salud continúan siendo desfavorecidas en poblaciones afroamericanas, hispanas, en pacientes con un nivel educativo bajo y en situación de pobreza. Se ha visto que el LES afecta en mayor grado a personas con ancestros asiáticos, africanos y latinos; a pesar de que existe información acerca del LES México, los datos siguen siendo sumamente escasos (Barber & Clarke, 2017; Hernández-Ledesma et al., 2023).

Factores ambientales, genéticos y socioeconómicos influyen en el desarrollo del lupus y generan una amplia heterogeneidad clínica. A nivel social, se ha reportado que se ve comprometida la capacidad para realizar un trabajo, reduciendo así, oportunidades laborales, esto último genera un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes con LES (Barber & Clarke, 2017). A nivel económico, se sabe que los medicamentos más utilizados para el tratamiento del LES son los glucocorticoides; esto representa un gasto constante para los pacientes con lupus. Una base de datos de reclamos de seguros en Estados Unidos mostró los gastos directos anuales por el uso de glucocorticoides, que rondan los \$22 849 USD en pacientes con LES, \$17 148 USD para pacientes sin exposición a glucocorticoides, y por último, costos de \$48 128 USD para los pacientes de dosis alta (Barber & Clarke, 2017).

El LES es una enfermedad crónica que requiere un consumo constante de GC. Los GC son esenciales para controlar el LES. No obstante, sus efectos sobre el cerebro afectan significativamente la vida de los pacientes. Comprender los mecanismos subyacentes puede ayudar a tomar decisiones informadas sobre sus tratamientos y favorecer el apego al tratamiento. Desde un punto de vista socioeconómico, el presente estudio propone un acotamiento para comprender un poco más la toma de decisiones de pacientes con LES expuestos a glucocorticoides, así como evaluar su respectiva relación con alteraciones en la conducta, en torno al aplazamiento de gratificación y el castigo social.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo afecta el uso regular de glucocorticoides la toma de decisiones en pacientes con LES?

4. OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto del uso regular de glucocorticoides sobre las decisiones, temporales y sociales, que toman las personas con LES.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reclutar personas mexicanas con LES
- Evaluar conductualmente cómo el consumo regular de glucocorticoides afecta la toma de decisiones sociales en pacientes con lupus, específicamente, la propensión a castigar a otras personas que han violado una norma social.
- Evaluar conductualmente cómo el consumo regular de glucocorticoides afecta la toma de decisiones temporales en pacientes con lupus, específicamente el aplazamiento de gratificación (*delay discounting*).
- Analizar el efecto que tienen la ansiedad, la depresión y la hostilidad sobre la propensión al castigo social.
- Analizar el efecto que tienen la ansiedad, la depresión y la hostilidad sobre el aplazamiento a la gratificación.

5. HIPÓTESIS

Ha1: En personas con lupus, el consumo de mayores dosis de glucocorticoides se asocia con una mayor propensión a incurrir en conductas de castigo social.

Ha2: En personas con lupus, el consumo de mayores dosis de glucocorticoides se asocia con un menor aplazamiento de la gratificación.

Ha3: En personas con lupus, mayores puntajes de ansiedad se asocian con un menor aplazamiento de la gratificación.

Ha4: En personas con lupus, mayores puntajes de ansiedad se asocian con una mayor propensión a incurrir en conductas de castigo social.

Ha5: En personas con lupus, mayores puntajes de depresión se asocian con un mayor aplazamiento de la gratificación.

Ha6: En personas con lupus, mayores puntajes de hostilidad se asocian con una mayor propensión a incurrir en conductas de castigo social.

6. METODOLOGÍA

6.1 Adquisición de datos de participantes

El protocolo de investigación fue avalado por el comité de ética en la investigación del Instituto de Neurobiología de la UNAM, con número 093, bajo título de proyecto: "Patrones de expresión alelo específico en lupus eritematoso sistémico durante la inducción de tolerancia". Todos los participantes brindaron su consentimiento informado (se les explicaba en qué consistía la tarea y para qué serían usados sus datos), sus datos están resguardados y son anonimizados, además el protocolo sigue las recomendaciones de la Declaración de Helsinki respecto a los lineamientos de respeto, justicia y beneficencia del individuo.

Se evaluaron 51 personas con lupus, que fueron reclutadas por invitación abierta a través del Registro Mexicano de Lupus. Los criterios de inclusión fueron: mexicanos con diagnóstico de lupus, rango de edad de 18-50 años, y que el paciente tuviese información sobre su tratamiento. Los criterios de exclusión consistieron en que los participantes que no contestaran todos los cuestionarios o que no entendiesen la tarea.

La adquisición de datos y evaluación de los participantes se realizó entre noviembre de 2022 y mayo de 2023. Mediante una plataforma digital alojada en los servidores del LAVIS de la UNAM, usando la herramienta REDCap (Research Electronic Data Capture), los participantes llenaron formularios sobre datos demográficos y respondieron los inventarios de ansiedad, depresión, y hostilidad en línea.

Previamente, hicimos una prueba piloto para decisiones sociales, revelando un tamaño del efecto real medio de $d = 0.72$; por lo tanto, nuestro poder estadístico esperado es del 76,87%. Para las decisiones temporales, con base en la literatura (Weinsztok et al., 2021), asumimos un tamaño del efecto real medio de $d = 0.82$, por lo que esperamos un poder del 86,62%.

6.2 Variables evaluadas y cuestionarios clínicos aplicados

Las variables clínicas incluyeron el consumo de glucocorticoides y el estado de remisión de la enfermedad. Para el consumo de glucocorticoides, se solicitó a los participantes una lista detallada de la medicación que tomaban; para confirmar la información, se solicitó a todos los participantes que compartieran su prescripción médica. Con respecto al estado de remisión de la enfermedad, se preguntó a los participantes si su proveedor médico les informó que se encontraban en un estado de remisión (reducción o desaparición completa de los síntomas del lupus) o no. En caso de que el participante no lo supiera, la respuesta se codificó como desconocida.

Las variables sociales incluyeron el índice de nivel socioeconómico y la calidad de vida. El nivel socioeconómico se calculó siguiendo la regla de la Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercados y Opinión (Comité de Nivel Socioeconómico AMAI, 2021), mientras que la calidad de vida se calculó con base en la versión en español del Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2004).

Las variables psicológicas se obtuvieron de tres cuestionarios: el Symptom Checklist-90 (SCL-90), el inventario de la ansiedad rasgo-estado (IDARE) y el inventario de la depresión rasgo-estado (IDERE). El SCL-90, consiste en 90 ítems con escala tipo likert y permite evaluar 9 dimensiones: ansiedad, hostilidad, ideación paranoide, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, ansiedad fóbica, somatización y sensibilidad interpersonal.

El inventario de la ansiedad rasgo-estado (IDARE) y el inventario de la depresión rasgo-estado (IDERE) cuentan con 40 y 42 ítems, respectivamente, de escala tipo likert que permiten evaluar ansiedad y depresión como estado (en el momento específico) y como rasgo (habitualmente).

También se registraron datos sobre variables demográficas como sexo, edad y grupo de edad de los participantes

6.3 Evaluación conductual del aplazamiento de gratificación y castigo social

Posteriormente, los participantes participaron en un experimento, ya sea de forma presencial en las instalaciones de ENES Juriquilla UNAM o por ZOOM, a elección de cada persona.

El experimento se compuso de dos partes; una diseñada para evaluar la toma de decisiones sociales (TDS), y otra para evaluar las decisiones temporales (TDT). Nuestro enfoque fue un diseño experimental intra-sujetos. Por lo tanto, una vez que los individuos completaron todos los cuestionarios, participaron en dos tareas estándar de economía conductual. La primera tarea fue un juego de dictador, centrado en evaluar la conducta de castigo social en personas con LES. La segunda tarea fue el aplazamiento de gratificación centrada en evaluar las recompensas inmediatas o recompensas diferidas con el paso del tiempo.

En la primera tarea, los participantes vieron un vídeo de dos personas con LES jugando al juego del dictador, pero en lugar de fichas, jugaron con piezas individuales de chocolate. Al principio, cada jugador ganó 7 chocolates al resolver problemas matemáticos. Al final, el dictador decide cómo dividir los 14 chocolates entre ella y el otro jugador (es decir, el destinatario); en el video: el papel del dictador actuó de manera egoísta y decidió quedarse con los 14 chocolates para ella.

Después de este punto, a nuestro participante, la tercera persona, se le otorgaron 7 chocolates, y le ofrecimos la posibilidad de castigar al jugador injusto, es decir, al dictador. El castigo consistía en quitarle al infractor algún porcentaje de las ganancias obtenidas injustamente. En la pantalla de una computadora le aparecía la pregunta: ¿darías X de tus chocolates a cambio de penalizar al infractor con -Y % de sus ganancias? Tanto X como Y se variaron a lo largo de 40 ensayos, por ejemplo, en un ensayo aparecía: ¿darías 3 de tus chocolates a cambio de penalizar al infractor con -60% de sus ganancias?, a lo que el participante debía responder sí o no. En otro ensayo podría aparecer: ¿darías 7 de tus chocolates a cambio de penalizar al infractor con -80% de sus ganancias?, etc. X tomó valores entre 0 y 7, mientras que Y tomó

valores de -100 a 0 (Figura 1a). Además, se registraron el tiempo de reacción, el tamaño del castigo y el costo del castigo.

La tarea de toma de decisiones temporales (TDT) se enfocó en la elección de recompensa mediante el aplazamiento de la gratificación; para esta tarea nuestros participantes fueron dotados con 7 chocolates. Se les informó que esta segunda tarea era independiente de la primera. La tasa de descuento en este paradigma hace alusión al grado individual que se descuenta, representado el número de chocolates respecto al número de días que hay que esperar para recibirlos. Para esta tarea, se les presentó a las personas participantes, una serie de 26 situaciones en las que debía elegir entre, recibir X chocolates hoy, o esperar cierto tiempo para recibir un mayor número de chocolates (Y). En cada situación, el participante debía escoger entre recibir la recompensa inmediata (botón izquierdo) o esperar (botón derecho) cierto tiempo por una mayor recompensa. La decisión quedó delimitada en función del número de chocolates (X) que recibiría inmediatamente, y el tiempo de espera (N) por una recompensa mayor (Y) (Figura 1b).

La cantidad de chocolates recibidos después de esperar variaron entre 8 y 32, con una tasa de ganancia entre 1 y 5. Una tasa de ganancia de 1 significa que se agrega un chocolate cada día de espera; una tasa de ganancia de 2 significa que se agregarán dos chocolates cada día de espera; y así sucesivamente. Es importante destacar que la base de comparación "7 chocolates hoy" siempre permanece igual para todos los ensayos. En esta tarea, la respuesta principal se codificó como "recompensa inmediata = 1", cuando el participante prefería 7 chocolates hoy, o como "recompensa retrasada = 0", cuando el participante prefería esperar para obtener una recompensa mayor. (Figura 1b) Se registraron el tiempo de reacción, el tamaño de la futura recompensa, el tiempo de espera, la base de comparación (7 chocolates) y la tasa de ganancia. Todas las respuestas y los tiempos de reacción fueron registrados en la computadora con el software Psychopy.

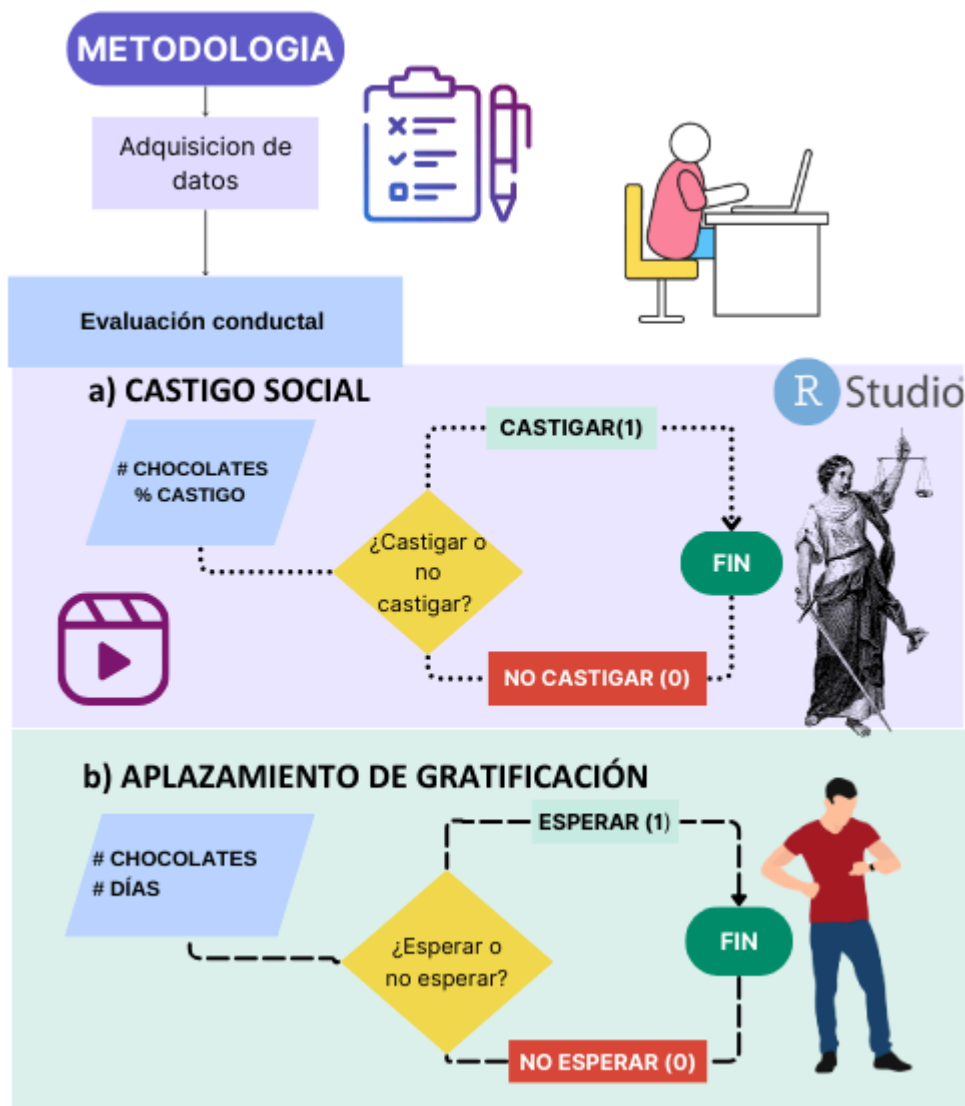


Figura 1. Logística de las tareas de toma de decisiones sociales y temporales.

Los factores intrínsecos de la tarea del castigo social fueron el número de chocolates y el porcentaje de castigo, mientras que los referentes al aplazamiento de gratificación son el número de chocolates y el número de días.

6.4. Análisis de datos

Una vez que recopilamos todos los datos de cada participante, dividimos nuestro proceso de análisis en tres pasos. Como primer paso, implementamos modelos de regresión logística por pasos (inducción hacia atrás, ver más abajo) para identificar qué variables dependientes explican significativamente las decisiones sociales o temporales. En el segundo paso, aplicamos una partición de validación cruzada de 10 veces para estimar mejor la precisión del modelo e identificar las variables más importantes para predecir tanto las decisiones temporales como las sociales. La importancia de las variables se evaluó midiendo el valor absoluto de las estadísticas t para cada parámetro del modelo validado, luego, se normalizó utilizando 100 para el más influyente, y 0 para el menos influyente. La precisión del modelo se evaluó utilizando puntajes basados en permutaciones. Finalmente, como tercer paso, los parámetros estimados validados fueron ordenados por su relevancia (calculada en el paso anterior), para identificar las variables más influyentes, lo que aumenta la posibilidad de que nuestros resultados puedan ser generalizados.

Para las decisiones sociales, el modelo incluyó la respuesta de castigo o no castigo como variable objetivo (es decir, variable dependiente), mientras que, para las variables de predicción (es decir, variables independientes), el modelo incluyó: nivel socioeconómico, calidad de vida, consumo de glucocorticoides (codificado como la dosis tomada o consumo binario de sí o no), remisión, ansiedad, hostilidad, ideación paranoide, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, ansiedad fóbica, somatización, sensibilidad interpersonal, ansiedad estado, ansiedad rasgo, depresión rasgo, sexo, edad, grupo de edad, tiempo de reacción, tamaño del castigo y costo del castigo.

Para las decisiones temporales, el modelo incluyó la respuesta de recompensa inmediata o de recompensa retrasada como variable objetivo (es decir, variable dependiente), mientras que, para las variables de predicción (es decir, variables independientes), el modelo incluyó: nivel socioeconómico, calidad de vida, consumo de glucocorticoides (codificado como la dosis tomada o consumo binario si o no), remisión, ansiedad, hostilidad, ideación paranoide, obsesivo-compulsivo, depresión, ansiedad fóbica, somatización, sensibilidad interpersonal, ansiedad estado, ansiedad rasgo,

depresión rasgo, sexo, edad, grupo de edad, tiempo de reacción, tamaño de la recompensa futura, tiempo de espera y tasa de ganancia.

En un primer análisis, se realizó una regresión logística binomial controlada por validación cruzada y regresión hacia atrás con las variables más significativas de la base de datos sociales, para evaluar cómo afectan las variables predictoras (dosis de glucocorticoides, ansiedad, depresión, hostilidad, etc.) a la propensión a castigar una injusticia percibida.

En un segundo análisis, se realizó el mismo procedimiento, pero en la base de datos temporales, el objetivo final fue evaluar el grado individual de aplazamiento a la gratificación, representado por la decisión de recibir la recompensa inmediata o esperar, las variables predictoras fueron la dosis de corticosteroides que consume cada paciente, la ansiedad, la depresión y la hostilidad, etc.

El análisis de los datos se llevó a cabo en R 4.3.1. Se evaluaron dos bases de datos que corresponden a los datos sociales (TDS) y los económicos (TDT).

Los scripts y conjuntos de datos están disponibles en https://github.com/NeuroGenomicsMX/Factors_affecting_decisions_in_SLE y <https://zenodo.org/records/10806272>.

7. RESULTADOS

Al principio de la selección de datos se evaluó a 51 personas con diagnóstico de LES; de los cuales 47 (92.15%) fueron mujeres y 4 (7.84%) hombres (**Tabla 1**). Nuestra cohorte comprende participantes con un mínimo de 19 años y un máximo de 61 años; con una media de 39.2 años (± 8.75 D.E.). El 51% de los participantes reportó consumir glucocorticoides de manera rutinaria como tratamiento al momento de la evaluación, con dosis que oscilaban entre 2,5 y 50 mg por día. Cabe mencionar que la n de personas reportada inicialmente fue de 51 participantes, no obstante, después de hacer la curación de datos y filtros necesarios (22 personas no completaron sus respuestas, por lo que fueron excluidas del análisis) la n con los datos requisitos disminuyó a 29 participantes.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de las personas con lupus

Características	Puntajes
Sexo Mujer Hombre	(Número de pacientes, %) 47 (92.15%) 4 (7.84%)
Edad en años	(Media, Desviación estándar) 39.2 (± 8.75)
Consumo de glucocorticoides Sí No	Número de pacientes, % Sí, 26 (51%) No, 25 (49%)

En la **Figura 2** podemos observar la distribución geográfica de los participantes del estudio. La mayor participación provino del estado de Querétaro, seguidos de la CDMX. Cabe mencionar que el mapa muestra el estado de nacimiento de los participantes.



Figura 2. *Distribución geográfica de las personas participantes (n=51).*

Se evaluaron 29 personas mexicanas con LES, con una edad media de 34.3 (± 7.5) años, con un rango de 18 a 48 años. Veintisiete (93.1%) de los participantes fueron mujeres, con una edad media de 33.8 (± 7.6) años, los participantes masculinos (6.9%) tuvieron una edad media de 40 (± 1.4) años. Quince (51.7%) participantes reportaron consumir glucocorticoides diariamente como parte de su tratamiento, con dosis que oscilaron entre 2.5 y 50 mg por día.

Respecto a la tarea del castigo social, registramos 1160 respuestas binarias, 40 de cada participante. Para la tarea de descuento temporal, registramos 725 respuestas binarias, 25 de cada participante.

Posteriormente, se realizó una regresión logística con todas las variables correspondientes a ambas bases de datos. Las variables constan de puntajes de los cuestionarios socioeconómicos y psicosociales (SCL90-R, IDARE e IDERE) y demográficas, que sirvieron como regresores para predecir la probabilidad de que un evento suceda. En este caso, la probabilidad de castigar y la probabilidad de escoger recompensas inmediatas.

Para simplificar el modelo y quedarnos con las variables más significativas, se usó una *regresión progresiva hacia atrás*, a la par, para evitar el sobre ajuste y sesgo del modelo, se hizo una *validación cruzada* con la librería Caret que permitió la aleatorización de los datos. Los resultados del modelo se presentan a continuación

7.1. Regresión logística

Se usó una regresión logística con las variables más importantes mediante la inducción hacia atrás por sus siglas en inglés **stepwise backward regression**, para explicar la toma de decisiones sociales (p -valor $< 0,0001$), y se identificaron variables explicativas (**Tabla 2**).

Entre los factores clínicos, la remisión del LES y la dosis de glucocorticoides tuvieron un efecto significativo sobre la toma de decisiones sociales. Dentro de los factores psicológicos, la ansiedad, la depresión, la hostilidad, la ideación paranoide, la somatización, el trastorno obsesivo-compulsivo, la sensibilidad interpersonal, la depresión estado, la depresión rasgo y la ansiedad estado mostraron ser significativos sobre la toma de decisiones sociales; sólo la ansiedad fóbica y la ansiedad rasgo no mostraron efectos significativos. En cuanto a los factores demográficos, sólo la edad tuvo un efecto significativo sobre la toma de decisiones sociales. Por último, de los parámetros de la tarea, el tiempo de reacción, el coste personal y el tamaño del castigo mostraron un efecto significativo sobre la toma de decisiones sociales.

Tabla 2: Regresión logística y stepwise en decisiones sociales

Variable	β	Exp (β)	P-value
Intercept	-1.3071	0.2706	0.5783
Edad	0.1549	1.1675	0
Estatus socioeconómico	-0.0059	0.9941	0.1122
Calidad de vida	-0.1024	0.9027	0.0001
Tiempo de reacción	0.0345	1.0351	0.0212
Costo personal	-0.4007	0.6699	0
Tamaño del castigo	0.0141	1.0142	0
Remisión	5.0551	156.8165	0
Dosis de glucocorticoides	0.0781	1.0813	0
Ansiedad (SCL-90)	0.0897	1.0938	0.016
Depresión (SCL-90)	0.1201	1.1276	0.0002
Hostilidad (SCL-90)	0.9232	2.5173	0
Ideación paranoide (SCL-90)	-0.3275	0.7208	0
Somatización (SCL-90)	-0.1047	0.9006	0
Obsesión-compulsión (SCL-90)	0.0629	1.0649	0.0236
Sensitividad interpersonal(SCL-90)	-0.3022	0.7392	0
Depresión como estado (IDERE)	-0.0945	0.9098	0.0163
Depresión como rasgo (IDERE)	0.0758	1.0787	0
Ansiedad como estado (IDARE)	-0.0738	0.9289	0

Utilizando la misma estrategia, construimos un modelo (valor $p < 0,0001$) para explicar la toma de decisiones temporales (Tabla 3). Todos los factores sociales, es decir el estatus socioeconómico y la calidad de vida, mostraron un efecto significativo en la toma de decisiones temporales. En cuanto a los factores clínicos, la remisión del LES y el consumo de glucocorticoides mostraron un efecto significativo. Dentro de los factores psicológicos, la ansiedad, la depresión, la hostilidad, la ideación paranoide, el trastorno obsesivo-compulsivo, la sensibilidad interpersonal, la depresión como estado, la depresión como rasgo y la ansiedad como rasgo mostraron importancia en la toma de decisiones sociales; solo la somatización, la ansiedad fóbica y la ansiedad rasgo no mostraron efectos significativos. En cuanto a los factores demográficos, el sexo y el grupo de edad tuvieron un efecto significativo. Finalmente, a partir de los parámetros de la tarea, el tamaño de la recompensa futura y la tasa de ganancia mostraron importancia.

Tabla 3: Regresión logística y stepwise en decisiones temporales

Variable	β	Exp (β)	P-value
(Intercept)	25.1054	80008023827.6817	0
Sexo	-2.1887	0.1121	0
Edad del grupo	0.7795	2.1804	0.0003
Estatus socioeconómico	-0.0486	0.9525	0
Calidad de vida	-0.3328	0.7169	0
Recompensa futura	0.039	1.0398	0.0934
Remisión	11.401	89409.5809	0
Tasa de ganancia	-0.6791	0.5071	0
Consumo de glucocorticoides	3.7262	41.5192	0
Ansiedad(SCL-90)	-0.9633	0.3816	0
Depresión (SCL-90)	0.4556	1.5772	0
Hostilidad (SCL-90)	0.6759	1.9658	0
Ideación paranoide (SCL-90)	-1.1529	0.3157	0
Somatización (SCL-90)	-0.0417	0.9591	0.0537
Obsesión-compulsión(SCL-90)	0.7108	2.0356	0
Sensitividad interpersonal (SCL-90)	0.2174	1.2429	0.0031
Depresión como estado(IDERE)	-0.3451	0.7082	0
Depresión como rasgo (IDERE)	-0.1104	0.8955	0.0001
Ansiedad como estado (IDARE)	0.1002	1.1054	0.0001

7.2. Validación cruzada

Posterior al modelo de regresión, aplicamos una validación cruzada de 10 particiones con el objetivo de identificar las variables más relevantes para el modelo que explica las decisiones sociales (Figura 3). Observamos que, para los factores sociales, la edad fue la variable más influyente. Los factores clínicos incluyeron: dosis de glucocorticoides y estado de remisión del LES. En cuanto a los factores psicológicos, la hostilidad y la somatización mostraron la mayor influencia. En cuanto a los factores demográficos, solo la edad fue significativa. Finalmente, para los parámetros de la tarea, el costo personal (es decir, cuántos chocolates el participante estaba dispuesto a pagar para castigar al dictador injusto) fue la variable más significativa.

Utilizamos la misma estrategia de validación cruzada para las variables empleadas para construir el modelo explicativo de las decisiones temporales (Figura 4). Entre los factores sociales, la calidad de vida y el estatus socioeconómico fueron variables predictoras importantes. En cuanto a los factores clínicos, el estado de **remisión** del LES fue muy influyente. En cuanto a los factores psicológicos, la **ansiedad**, el trastorno obsesivo-compulsivo, la depresión y la ideación paranoide mostraron mayor importancia. Ninguno de los factores demográficos se encontró entre las variables más influyentes. Por último, en cuanto a los parámetros de la tarea, la tasa de ganancia, es decir, el número de chocolates ganados por cada día de retraso fue un predictor crítico para la decisión temporal.

Después, para la visualización de los datos se usó la librería VIP en R, donde se muestra la importancia de las variables individuales en el modelo, y facilita la identificación de cuáles pueden ser las más influyentes para la predicción del mismo.

En la Figura 3, se presentan los porcentajes de importancia relativa en la toma de decisiones sociales (TDS). A continuación, se muestra la importancia relativa de las variables más significativas ordenadas en orden descendente, el más significativo para el modelo hasta arriba y así consecutivamente. Podemos observar que el costo personal (número de recursos propios) fue la variable con mayor importancia, seguido por el puntaje de hostilidad (SCL-90-R), edad, remisión y consumo de glucocorticoides.

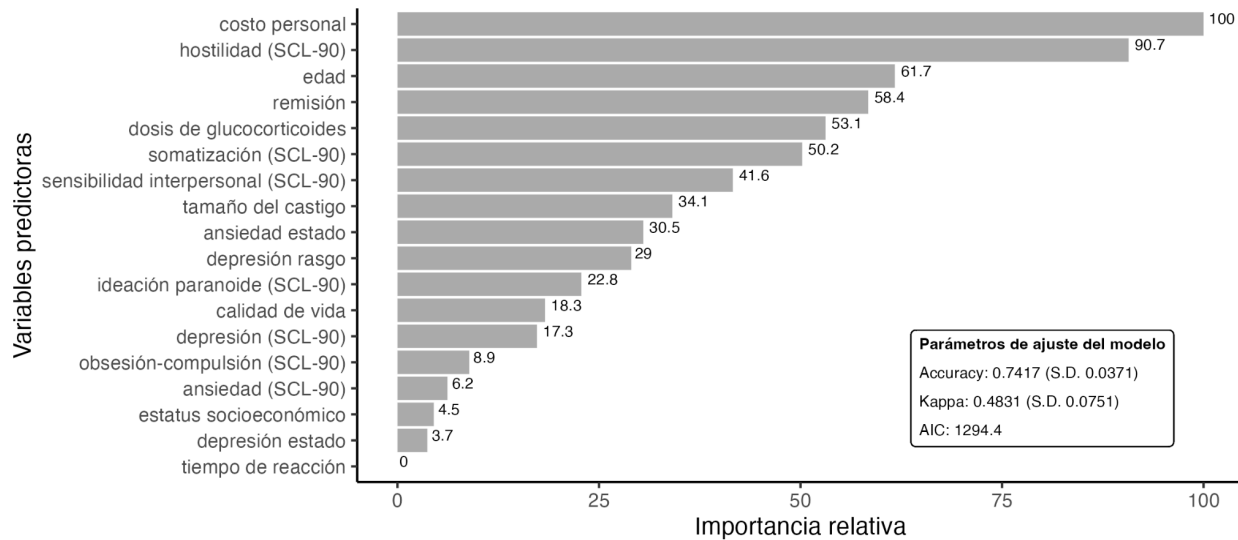


Figura 3. Importancia normalizada de las variables predictoras de decisiones sociales (29 participantes X 40 réplicas = 1160 observaciones).

En la Figura 4, se presentan los porcentajes de importancia relativa de la TDT; la variable de ansiedad (SCL-190R) fue la de mayor importancia; seguido de los puntajes de obsesión-compulsión, remisión, ideación paranoide (SCL-90R) y depresión (SCL-90R).

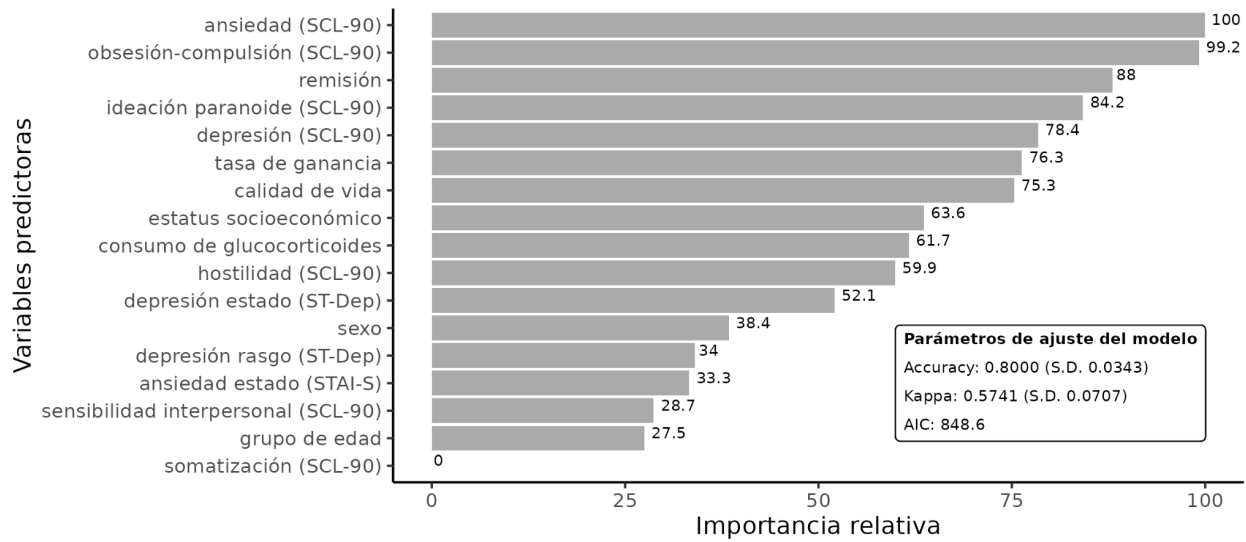


Figura 4. La importancia normalizada de la toma de decisiones temporales (29 participantes x 25 réplicas = 725 observaciones).

7.3 Identificación de variables más importantes para el modelo

Una vez clasificadas las variables, estimamos los parámetros validados de los modelos que se calcularon para las decisiones sociales (Tabla 4) y temporales (Tabla 5), incluido el porcentaje de variación de probabilidades. Para poder explicar los resultados siguientes se puede utilizar el cociente de probabilidad o también llamado *odds ratio* (OR), el cual cuantifica la fuerza y dirección entre la variable predictora y la variable a predecir. El OR puede presentar un puntaje entre 1 y -1; si $OR > 1$ se establece como un incremento positivo mientras más aumenta X, incrementa la probabilidad ocurrir el evento de interés, mientras que $OR < 1$ es un decremento negativo, mientras más aumenta el puntaje de X disminuyen la probabilidad de que ocurra nuestro evento de interés. Esta asociación puede ser representada mediante gráficos de dependencia parcial (GDP).

7.4 Cociente de probabilidad “odds ratio”

En el top cinco de las variables predictoras más influyentes para la decisión social (Tabla 4) vemos: costo personal, hostilidad, remisión, y dosis de glucocorticoides. Todas ellas con una significación < 0.0001 . La variable más influyente es el coste personal, que pertenece a los parámetros de la tarea de decisión. En concreto, el coste personal describe cuántos chocolates estarán dispuestos a pagar los participantes para castigar a un infractor de la norma (es decir, al jugador injusto). Los resultados indican que las probabilidades de castigo social disminuyen en un 34.65% a medida que el coste aumenta en una unidad (es decir, un chocolate). La hostilidad es la variable más influyente entre los factores psicológicos; también es la segunda variable más importante en el modelo. Los resultados muestran que las probabilidades de castigo aumentan un 145,75% por cada incremento en la puntuación de hostilidad. La edad es la variable más crítica de entre los factores demográficos, a medida que la edad aumenta en un año, las probabilidades de castigo aumentan en un 16,84%.

Por último, las variables clínicas como la remisión del LES y consumo de glucocorticoides se encuentran entre las cinco variables más relevantes. Para un individuo con lupus en remisión, las probabilidades de castigo aumentan un 12398,06%. Mientras que, respecto al consumo de glucocorticoides, cada miligramo de dosis de glucocorticoides aumenta las probabilidades de castigo en un 7,74%.

Tabla 4. Resultados de la regresión logística con validación cruzada para decisiones sociales

Variable	β	Exp (β)	Odds % ratios	Valor p	Importancia	Categoría
Costo personal	-0.4255	0.6535	-34.65	< 0.0001	100	Variables relacionadas con la tarea
Hostilidad (SCL-90)	0.8991	2.4575	145.75	< 0.0001	90.7	Variables psicológicas
Edad	0.1556	1.1684	16.84	< 0.0001	61.7	Variables demográficas
Remisión	4.8282	124.9806	12398.06	< 0.0001	58.4	Variables clínicas
Dosis de glucocorticoides	0.0746	1.0774	7.74	< 0.0001	53.1	Variables clínicas
Somatización (SCL-90)	-0.1049	0.9004	-9.96	< 0.0001	50.2	Variables psicológicas
Sensitividad interpersonal (SCL-90)	-0.3072	0.7355	-26.45	< 0.0001	41.6	Variables psicológicas
Tamaño del castigo	0.0139	1.014	1.4	< 0.0001	34.1	Variables relacionadas con la tarea
Ansiedad como estado (IDARE)	-0.0693	0.933	-6.7	< 0.0001	30.5	Variables psicológicas
Depresión como rasgo (IDERE)	0.0811	1.0845	8.45	< 0.0001	29	Variables psicológicas
Ideación paranoide (SCL-90)	-0.3237	0.7235	-27.65	< 0.0001	22.8	Variables psicológicas
Calidad de vida	-0.0913	0.9128	-8.72	0.0001	18.3	Variables sociales
Depresión (SCL-90)	0.1097	1.1159	11.59	0.0002	17.3	Variables psicológicas
Obsesión-compulsión (SCL-90)	0.0751	1.078	7.8	0.0046	8.9	Variables psicológicas
Ansiedad (SCL-90)	0.0907	1.0949	9.49	0.011	6.2	Variables psicológicas
Estatus socioeconómico	-0.0084	0.9916	-0.84	0.0179	4.5	Variables sociales
Depresión como estado (IDERE)	-0.0858	0.9178	-8.22	0.0224	3.7	Variables psicológicas
Tiempo de reacción	0.0276	1.0279	2.79	0.059	0	Variables relacionadas con la tarea

Tabla 5. Resultados de la regresión logística con validación cruzada para las decisiones temporales.

Variable	β	Exp (β)	Odd % ratios	Valor p	Importancia	Categoría
Ansiedad(SCL-90)	-0.9203	0.3984	-60.16	< 0.0001	100	Variables psicológicas
Obsesión-compulsión (SCL-90)	0.6784	1.9708	97.08	< 0.0001	99.2	Variables psicológicas
Remisión	10.8491	51485.2603	5148426.03	< 0.0001	88	Variables clínicas
Ideación paranoide (SCL-90)	-1.1148	0.328	-67.2	< 0.0001	84.2	Variables psicológicas
Depresión (SCL-90)	0.4108	1.508	50.8	< 0.0001	78.4	Variables psicológicas
Tasa de ganancia	-0.6221	0.5368	-46.32	< 0.0001	76.3	Variables relacionadas con la tarea
Calidad de vida	-0.3178	0.7277	-27.23	< 0.0001	75.3	Variables sociales
Estatus socioeconómico	-0.0452	0.9558	-4.42	< 0.0001	63.6	Variables sociales
Consumo de glucocorticoides	3.4771	32.3655	3136.55	< 0.0001	61.7	Variables clínicas
Hostilidad (SCL-90)	0.6406	1.8976	89.76	< 0.0001	59.9	Variables psicológicas
Depresión como estado (IDERE)	-0.3339	0.7161	-28.39	< 0.0001	52.1	Variables psicológicas
Sexo	-2.0208	0.1325	-86.75	< 0.0001	38.4	Variables demográficas
Depresión como rasgo (IDERE)	-0.1153	0.8911	-10.89	< 0.0001	34	Variables psicológicas
Ansiedad como estado(IDARE)	0.0946	1.0992	9.92	< 0.0001	33.3	Variables psicológicas
Sensitividad interpersonal(SCL-90)	0.2464	1.2795	27.95	< 0.0001	28.7	Variables psicológicas
Edad del grupo	0.6807	1.9753	97.53	0.0001	27.5	Variables demográficas
Tiempo de reacción	0.0276	1.0279	2.79	0.059	0	Variables relacionadas con la tarea

En el caso de las decisiones temporales (Tabla 5), las variables predictoras más indispensables son: ansiedad, obsesión-compulsión, remisión, ideación paranoide y consumo de glucocorticoides. En la categoría psicológica, los resultados muestran que la ansiedad y la ideación paranoide disminuyen las probabilidades de recompensa inmediata en un 60,16% y un 67,2%, respectivamente, cuando aumentan su puntuación en un punto.

Por otro lado, el trastorno obsesivo-compulsivo y la depresión aumentan las probabilidades de recompensa inmediata en un 97,08% y un 50,8%, respectivamente, cuando aumentan su puntuación en un punto. En cuanto a los factores clínicos, tanto la remisión como el consumo de glucocorticoides se sitúan entre las variables más influyentes.

De manera general, observamos que para la toma de decisiones temporales, cuando las personas se encuentran en remisión, las probabilidades de optar por una recompensa inmediata aumentaron en un 5148426,03%; mientras que aquellos pacientes que toman glucocorticoides aumentan esta preferencia en un 3136,55%. Además, a medida que la tasa de ganancia aumenta en una unidad, las probabilidades de recompensa inmediata disminuyen en un 27,23%. Por último, entre las variables sociales, la calidad de vida es la más relevante, A medida que un punto en el puntaje de calidad de vida sube, las probabilidades de recompensa inmediata disminuyen en un 27,23%.

CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente trabajo es un primer esfuerzo para evaluar cómo el consumo de glucocorticoides afecta la toma de decisiones sociales y temporales en personas con LES. De manera general, se observó que un mayor consumo de GC se asoció con una mayor tendencia a castigar, mientras que consumir GC se asoció con una preferencia a recompensas retrasadas en lugar de inmediatas. Al analizar los parámetros intrínsecos de ambas tareas, es decir, el coste personal en las decisiones sociales y la tasa de descuento en las decisiones temporales, los resultados fueron consistentes con los reportados en poblaciones sanas: cuando el coste personal aumenta, las probabilidades de castigo disminuyen (Egas & Riedl, 2008; Ostrom et al., 1992), y cuando la tasa de ganancia diaria es mayor, las personas se comportan con paciencia y prefieren mayores recompensas retrasadas (Amasino et al., 2019; Berns et al., 2007). Un patrón similar se observa con respecto a los factores demográficos y psicológicos, para los cuales nuestros resultados se comportan de manera similar a lo esperado en personas sanas (Raihani & Bell, 2019; Weng et al., 2015).

8.1. Castigo Social

En la Figura 3 podemos observar que el coste personal fue la variable con mayor importancia sobre la TDS, seguida por la hostilidad, sensibilidad interpersonal y ansiedad (SCL-90-R). El coste personal (número de chocolates) y porcentaje de castigo modulan en conjunto la probabilidad de castigar. La percepción de la violación de una norma o injusticia, trae consigo una carga emocional; en concreto, este comportamiento se ha asociado con la impulsividad (Knoch et al., 2008), el deseo de castigar al infractor, así como motivaciones (derivadas de ira y satisfacción por retribución de la injusticia percibida). En este sentido, el número de chocolates que el paciente está dispuesto a ofrecer para castigar es clave, pues se trata del coste-impacto (cuanto me cuesta a mí y cuánto le quito al otro); un bajo coste y un alto impacto propicia la cooperación (Bond, 2019; Ozono et al., 2020).

En nuestro estudio, la hostilidad fue el segundo regresor más importante, mostrando que a mayor puntaje de hostilidad, mayor es la probabilidad de castigo (Tabla 4). La

hostilidad se refleja en actitudes y acciones agresivas hacia otras personas. Según Carvalho et al., (2018) las personas con puntuaciones más altas en una escala de hostilidad son más propensas a castigar a los demás en un juego de suma cero, incluso cuando el castigo no beneficia a la persona que lo ejerce. La ira, a menudo asociada con la hostilidad, puede conducir a comportamientos positivos e incluso prosociales, desafiando la visión tradicional de la ira como únicamente negativa (van Doorn et al., 2014).

Dentro de los factores regresores de mayor importancia, también encontramos la sensibilidad interpersonal, que es la capacidad para comprender y responder a los sentimientos, pensamientos y situaciones de los demás, también denominada empatía. En el libro *Empathy and Sympathy*, los autores Batson et al., (1987) realizaron un estudio en el que encontraron que las personas que eran más empáticas eran más propensas a ayudar a un extraño que estaba en necesidad (altruismo). La empatía es imprescindible para el castigo social, pues permite comprender las implicaciones negativas del comportamiento egoísta sobre los demás. Las personas empáticas son más propensas a participar en actos de altruismo, mientras que las personas impulsivas y menos empáticas son más propensas a participar en comportamientos dañinos (Díaz-Gómez, (2022)

La tercera variable con mayor importancia en nuestro modelo fue la ansiedad: un mayor puntaje de ansiedad está asociado con una tendencia a castigar. Esta relación puede estar vinculada a la necesidad de cumplir con las normas sociales, la huida del conflicto, y el miedo a ser excluido de un grupo social; lo cual actúa como un retroalimentador positivo que fomenta seguir las normas sociales, en este caso castigar una injusticia. En estudios previos se reportó que individuos con Trastorno de Ansiedad Social (TAS) mostraron afectación estriatal alterada, tanto en el procesamiento específico de valencia como no específico de valencia de los incentivos sociales, lo que sugiere una interrupción en la preferencia motivacional habitual por la recompensa social (Cremers et al., 2014). Otro estudio propuso un modelo que vincula la mañana-noche con los síntomas de la ansiedad social, asociándose la velada con una mayor sensibilidad al castigo y una mayor evitación experiencial (Markarian et al., 2019).

Adicionalmente, las investigaciones han demostrado que el ostracismo (dejar de hablar repentinamente a la persona) y la restricción de las relaciones sociales se ven como formas de castigo, y el miedo por la percepción negativa por parte de nuestros congéneres es una característica clave del TAS (Hofmann, 2010).

Si bien, estos factores fueron los de mayor significancia en nuestro modelo, es importante considerar que el deseo de ejercer un castigo social depende de otros factores, como la percepción de la injusticia en sí, los valores éticos, la personalidad, la historia personal y una serie de factores biológicos, ambientales y psicológicos (Díaz Gómez, (2022).

En nuestro modelo encontramos que un mayor consumo de GC se asoció con una mayor tendencia a incurrir en costos personales para castigar a quien viola una norma social (Tabla 4). Esto indica que los pacientes optaron por dedicar sus propios recursos para corregir una injusticia social. Esta es una decisión que es conveniente para el grupo (sociedad), pero para el individuo representa pérdidas.

Finalmente, encontramos que un mayor puntaje de depresión, como rasgo, aumenta la probabilidad de castigo social. La depresión como rasgo, como individualidad, es caracterizada por mayor reactividad al estrés y una mayor duración de episodios depresivos. De acuerdo con lo reportado previamente, esperábamos que a mayor depresión, las personas tuvieran una tendencia a no castigar, debido a que la depresión puede provocar cierta apatía: una disminución e interés en los demás y disminución de decisiones altruistas en individuos con depresión (Pulcu et al., 2015). No obstante, los resultados indican lo contrario, lo cual podría atribuirse a que la herramienta utilizada en nuestro estudio evalúa la tendencia y no el estado depresivo. Futuros estudios podrían enfocarse en el uso de otras estrategias y herramientas como el uso de datos de las redes sociales, o modelos de aprendizaje profundo, que faciliten identificar a las personas que experimentan depresión y proporcionar decisiones de intervención para los médicos (Liu, 2023).

8.2 Aplazamiento de gratificación

En la Figura 4 podemos observar que la ansiedad fue la variable más influyente para la toma de decisiones temporales (TDT), seguido de puntajes de obsesión-compulsión, remisión, ideación paranoide y depresión.

En nuestra cohorte esperábamos que, a mayor ansiedad, las personas eligieran las recompensas inmediatas, pero no fue así. Es posible que mayores niveles de ansiedad están asociados con una preocupación persistente por eventos futuros, lo cual explicaría que, las personas más ansiosas se enfoquen más en las recompensas futuras, y por ello las priorizan (Cremers et al., 2014).

La amígdala desempeña un papel crucial en el procesamiento emocional, en particular en la detección y respuesta a emociones como el miedo, recompensa, estrés, ansiedad e impulsividad (Jakuszkowiak-Wojten et al., 2015). El control de impulsos está altamente vinculado con la corteza prefrontal, que desempeña un papel fundamental en la regulación de la impulsividad. En este contexto, se ha observado que la ansiedad y el estrés pueden aumentar la preferencia por las recompensas inmediatas (Haines et al., 2020; Xia et al., 2017), por ejemplo, Campbell & Egede (2024) estudiaron una población con diabetes y descubrieron que las personas que preferían recompensas inmediatas tenían síntomas de ansiedad significativamente más altos. En nuestro caso, encontramos lo contrario; la mayoría de las personas ansiosas actúan con paciencia y prefieren recompensas tardías pero mayores. Estos resultados son coherentes con los reportados por Steinglass & Walsh et al., (2016), quienes estudiaron poblaciones trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de personalidad, descubrieron que, en todas las muestras, las personas más ansiosas actuaban con paciencia y mostraban una mayor preferencia por recompensas retrasadas pero mayores. Por lo tanto, se necesita investigación adicional para confirmar cuál es el efecto más plausible de la ansiedad en la toma de decisiones en personas con LES.

La segunda variable con mayor importancia relativa es la Obsesión-compulsión, se sabe que las personas con puntuaciones obsesivo-compulsivas más altas actúan impulsivamente y prefieren recompensas más tempranas, pero más pequeñas (Ong et

al., 2018). A nivel neuronal, la corteza prefrontal, rostral lateral y orbitofrontal, son cruciales para la planificación y el control de impulsos. Además, el circuito fronto-estriado-insular-cerebeloso, está involucrado en el autocontrol y la anticipación. Alteraciones en estas áreas están asociadas con disfunciones neuronales que subyacen a las dificultades para controlar obsesiones y compulsiones en personas con Trastorno Obsesivo Compulsivo (Norman et al., 2017). En nuestros participantes observamos un comportamiento contrario, las personas con mayor puntaje de obsesión-compulsión prefirieron esperar por recompensas retardadas en lugar de inmediatas. Es necesaria más investigación sobre la obsesión-compulsión y la ansiedad para un mejor entendimiento de la inversión de preferencias.

Los pacientes con enfermedades crónicas como el lupus, quienes a menudo requieren tratamiento con glucocorticoides para controlar los síntomas y lograr la remisión, presentan una compleja variedad de factores que afectan la decisión final. En nuestro estudio, el consumo de GC (Tabla 5) se asoció con una tendencia a preferir el aplazamiento de la recompensa, en lugar de preferir las recompensas inmediatas. La ínsula es una región del cerebro ligada a la conciencia de las señales viscerales, que son respuestas corporales que pueden influir en los procesos emocionales y estas respuestas viscerales pueden promover la preferencia de recompensas inmediatas (Sharma & Khan, 2021) esto último puede verse exacerbado por manifestaciones neurológicas como la depresión y la ansiedad, además del declive en disfunción cognitiva ocasionado por consumo de glucocorticoides como alteraciones de la atención, la memoria de trabajo, el funcionamiento ejecutivo y el procesamiento visoespacial (Ho et al., 2018; Seet et al., 2021). La actividad de la corteza visual desempeña un rol fundamental en la forma en que percibimos e interpretamos los estímulos visuales, lo cual es esencial para tomar decisiones rápidas, especialmente cuando se trata de recompensas inmediatas (Sharma & Khan, 2021).

Es necesario investigar esta relación con las áreas antes mencionadas y el consumo de glucocorticoides en personas mexicanas con lupus para poder determinar el papel de esta interacción.

Es posible que las personas en remisión de LES tuvieran antecedentes de exposición crónica a glucocorticoides, lo que podría inducir una toma de decisiones subóptima, como lo demostraron en ratones (Cabeza et al., 2020). Estos efectos colaterales también pueden observarse en la población general, como lo informaron Putman et al., (2010), quienes administraron 40 mg de glucocorticoides (cortisol) a personas sanas, reportando un efecto potencial de los glucocorticoides en el sistema de recompensa.

Finalmente, la variable de depresión se asocia con una disminución del placer y del interés por las actividades cotidianas (van Roekel et al., 2016), lo que puede reducir la motivación para alcanzar metas a largo plazo. De acuerdo con lo esperado, en este estudio pudimos encontrar que mayores puntajes de depresión están asociados con una preferencia por recompensas tardías. Planteamos la hipótesis de que los pacientes con depresión pueden experimentar disminución en su motivación y eso puede afectar a su preferencia por recompensa. Se sugiere que una baja motivación al realizar la tarea puede resultar en una elección menos impulsiva (Harvey et al., 2024).

En recapitulación, los resultados obtenidos nos permiten aceptar la hipótesis que sugiere que un mayor consumo de glucocorticoides y mayores puntajes de hostilidad, están asociados a una mayor propensión a castigar; mientras que en decisiones temporales se aprueban la hipótesis de que un mayor puntaje de ansiedad está asociado con un menor aplazamiento de gratificación (preferencia por recompensas inmediatas), y que mayores puntajes de depresión están asociados a un mayor aplazamiento de gratificación. En tanto, la ansiedad en decisiones sociales se acepta la hipótesis, no obstante debe considerarse que la importancia relativa es muy poca. Y la ansiedad como estado, que tiene una importancia relativa más valiosa, apunta en sentido contrario, es decir, los puntajes más altos tienden a preferir castigar menos una injusticia social.

De igual manera, con base en los resultados obtenidos, se rechaza la hipótesis sobre que a mayor dosis de glucocorticoides menor aplazamiento de la gratificación. Cabe destacar que aunque no consideramos en un principio una hipótesis en la remisión, su significancia e importancia llaman la atención.

8.4 Limitaciones

Sostenemos que, dado que muchas personas en todo el mundo toman regularmente glucocorticoides para tratar sus síntomas alérgicos estacionales, es necesario realizar más investigaciones para separar los efectos del consumo crónico del consumo estacional. En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, no controlamos durante cuánto tiempo nuestros participantes habían tomado glucocorticoides; ya que solo registramos la dosis actual en mg.

El tamaño de la muestra de 29 personas, la falta de controles, y que los pacientes representaran en su mayoría a los estados de Querétaro y la Ciudad México dejan un largo camino por recorrer para tener información completa sobre pacientes con LES en la república mexicana y en específico el cómo la toma de decisiones y cómo estas pueden afectar su calidad de vida, y la selección del tratamiento.

A pesar de nuestras limitaciones, nuestro estudio es pionero en investigar la toma de decisiones en personas con LES; mostró poder estadístico aceptable y la consistencia de las variables psicológicas, demográficas, sociales y clínicas se validó con conjuntos de datos mexicanos sobre lupus ver en Hernández et al., (2023). Se deben realizar más estudios para controlar las dosis acumuladas de glucocorticoides.

CONCLUSIONES

Observamos que en la toma de decisiones sociales un mayor consumo de GC se asoció con una mayor tendencia a castigar, mientras que en la toma de decisiones temporales consumir GC se asoció con una preferencia a recompensas retrasadas en lugar de inmediatas.

Adicionalmente, exploramos como estados emocionales (ansiedad, depresión, hostilidad) influyen en decisiones de tipo temporales y sociales. Nuestro enfoque fue un diseño experimental intra-sujeto; para la evaluación de la toma de decisiones sociales utilizamos el juego del dictador, mientras que para las decisiones temporales utilizamos una tarea de aplazamiento de gratificación que evalúa la preferencia por recompensas inmediatas.

En cuanto a la toma de decisiones sociales, la hostilidad y la edad fueron predictores esenciales; para las decisiones temporales, la ansiedad y obsesión-compulsión figuraron como los factores más importantes. Es preciso destacar, que en decisiones sociales mayores puntajes de depresión y ansiedad hicieron que castigaran más, mientras que mayores puntajes de depresión y hostilidad en decisiones temporales marcó una tendencia a preferir recompensas inmediatas en lugar de esperar.

En ambos casos, los factores clínicos fueron predictores críticos de decisiones; incluso más influyentes que algunos factores intrínsecos como el tamaño del castigo o la tasa de ganancia. Cuando las personas con LES están en remisión, tienden a infringir castigos más altos a quienes violan la norma social, y también tienden a preferir recompensas inmediatas en lugar de recompensas mayores pero demoradas. También observamos que cuando las personas con LES toman glucocorticoides, también prefieren esperar por recompensas inmediatas y, a medida que aumenta la dosis de glucocorticoides, tienden a imponer castigos más altos a los infractores de las normas.

Este estudio nos permitió observar que el consumo de glucocorticoides tiene un efecto sobre las decisiones que toman las personas con lupus. Específicamente, un mayor consumo de glucocorticoides se asocia; por un lado, a una mayor tendencia a

conductas prosociales, y por el otro lado, se asocia con una tendencia a ser pacientes y preferir recompensas diferidas. Resulta beneficioso su comportamiento prosocial, ya que la interacción social auxilia en el cumplimiento de metas a largo plazo y su preferencia por esperar podría tratarse de una desregulación en el circuito de recompensa.

El castigo social incrementa su dificultad al tratarse costes y ganancias individuales y de terceros, el contexto y la delegación de recursos para castigar una injusticia social genera un entorno dinámico donde es difícil predecir la respuesta final. El aplazamiento de la gratificación, la toma de este tipo de decisiones, permite a las personas evaluar y gestionar las recompensas a lo largo del tiempo. Un mejor entendimiento de qué factores influyen y qué efectos tienen en la vida de la persona con lupus sentaría las bases fundamentales para abordar temas críticos como salud financiera, la salud mental y el apego al tratamiento, que responden a problemáticas como la calidad de vida del paciente.

PERSPECTIVAS

Todos los días tomamos decisiones, desde pequeñas, hasta grandes decisiones que modifican el transcurso de nuestra vida. El castigo social suele atribuirse al seguimiento de normas del grupo y a escala individual; las recompensas inmediatas nos muestran la tendencia natural a preferir más ahora que esperar.

Este proyecto de investigación representa un primer abordaje para integrar diferentes disciplinas como la neurociencia y la economía del comportamiento en el estudio de una enfermedad compleja como el lupus. Observamos que factores asociados con la salud mental, como la presencia de ansiedad y depresión, además del uso de ciertos fármacos para el tratamiento del lupus, cómo los glucocorticoides, influyen en cómo toman decisiones los pacientes. Si bien este estudio aporta información sobre el tema, es importante mencionar las limitaciones que ciñen en la interpretación de los resultados finales. A continuación el listado: el número de pacientes evaluados, y el tipo de modelo utilizado (que no permite responder preguntas más concisas sobre el porqué los pacientes toman esa decisión).

Los mecanismos subyacentes a la toma de decisiones en poblaciones clínicas son poco concisos. La integración de otros modelos y metodologías como el modelo de regresión multivariable, estudios de resonancia magnética para correlacionar los datos con áreas neuronales implicadas, y factores genéticos (Apéndice) darán un mejor entendimiento sobre los factores implicados en la toma de decisiones en personas con lupus, así como el efecto que esas decisiones puede tener en la clínica y vida diaria del paciente con LES.

REFERENCIAS

- Aguilera-Pickens, G., & Abud-Mendoza, C. (2013). Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: physiopathogenic and therapeutic basis. *Reumatología Clínica*, 9(6), 331–333.
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.02.007>
- Alangari, A. A. (2010). Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Annals of Thoracic Medicine*, 5(3), 133–139. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.65040>
- Amasino, D. R., Sullivan, N. J., Kranton, R. E., & Huettel, S. A. (2019). Amount and time exert independent influences on intertemporal choice. *Nature Human Behaviour*, 3(4), 383–392.
<https://doi.org/10.1038/s41562-019-0537-2>
- Atisha-Fregoso, Y., Lima, G., Carrillo-Maravilla, E., Posadas-Sánchez, R., Pérez-Hernández, N., Baños-Peláez, M., Iturralde-Chávez, A., Hernández-Díaz, N., Jakez-Ocampo, J., Rodríguez-Pérez, J. M., Vargas-Alarcón, G., Llorente, L., & Romero-Díaz, J. (2018). C-reactive protein (CRP) polymorphisms and haplotypes are associated with SLE susceptibility and activity but not with serum CRP levels in Mexican population. *Clinical Rheumatology*, 37(7), 1817–1824.
<https://doi.org/10.1007/s10067-018-4059-5>
- Bag, B., Hacıhasanoglu, R., & Tufekci, F. G. (2005). Examination of anxiety, hostility and psychiatric disorders in patients with migraine and tension-type headache. *International Journal of Clinical Practice*, 59(5), 515–521. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00522.x>
- Bailey, A. J., Romeu, R. J., & Finn, P. R. (2021). The problems with delay discounting: a critical review of current practices and clinical applications. *Psychological Medicine*, 51(11), 1799–1806.
<https://doi.org/10.1017/S0033291721002282>
- Barber, M. R. W., & Clarke, A. E. (2017). Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, 29(5), 480–485. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000416>
- Barber, M. R. W., Falasinnu, T., Ramsey-Goldman, R., & Clarke, A. E. (2023). The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. *Rheumatology*, 62(Suppl 1), i4–i9.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac610>
- Barefoot, J. C., & Williams, R. B. (2010). Hostility and Health. In A. Steptoe (Ed.), *Handbook of Behavioral Medicine: Methods and Applications* (pp. 169–183). Springer New York.

https://doi.org/10.1007/978-0-387-09488-5_13

- Basu, S., Sil, A., Jindal, A. K., Tyagi, R., Arafath, M. Y., Vyas, S., & Rawat, A. (2023). A young boy with rash, arthritis, and developmental delay: Monogenic lupus due to DNASE2 gene defect. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 26(12), 2599–2602. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14826>
- Batson, C. D., Fultz, J., & Schoenrade, P. A. (1987). Distress and empathy: two qualitatively distinct vicarious emotions with different motivational consequences. *Journal of personality*, 55(1), 19–39. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1987.tb00426.x>
- Bayer, P.E., Gill, M., Danilevicz, M.F., Edwards, D. (2022). Producing High-Quality Single Nucleotide Polymorphism Data for Genome-Wide Association Studies. In: Torkamaneh, D., Belzile, F. (eds) *Genome-Wide Association Studies. Methods in Molecular Biology*, vol 2481. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2237-7_9
- Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571
- Bendorius, M., Po, C., Muller, S., & Jeltsch-David, H. (2018). From Systemic Inflammation to Neuroinflammation: The Case of Neurolupus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3588. <https://doi.org/10.3390/ijms19113588>
- Bernardoni, F., King, J. A., Hellerhoff, I., Schoemann, M., Seidel, M., Geisler, D., Boehm, I., Pauligk, S., Doose, A., Steding, J., Gramatke, K., Roessner, V., Scherbaum, S., & Ehrlich, S. (2023). Mouse-cursor trajectories reveal reduced contextual influence on decision conflict during delay discounting in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 56(10), 1898–1908. <https://doi.org/10.1002/eat.24019>
- Berns, G. S., Laibson, D., & Loewenstein, G. (2007). Intertemporal choice--toward an integrative framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(11), 482–488. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.011>
- Boccardo, S., Wagels, L., Puiu, A. A., Votinov, M., Weidler, C., Veselinovic, T., Demko, Z., Raine, A., & Neuner, I. (2021). A meta-analysis on shared and distinct neural correlates of the decision-making underlying altruistic and retaliatory punishment. *Human Brain Mapping*, 42(17), 5547–5562. <https://doi.org/10.1002/hbm.25635>
- Bond, R. M. (2019). Low-cost, high-impact altruistic punishment promotes cooperation cascades in human

- social networks. *Scientific Reports*, 9(1), 2061. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38323-7>
- Bose, M., & Jefferies, C. (2022). Sex bias in systemic lupus erythematosus: a molecular insight. *Immunometabolism*, 4(3), e00004. <https://doi.org/10.1097/IN9.0000000000000004>
- Brown, G. J., Cañete, P. F., Wang, H., Medhavy, A., Bones, J., Roco, J. A., He, Y., Qin, Y., Cappello, J., Ellyard, J. I., Bassett, K., Shen, Q., Burgio, G., Zhang, Y., Turnbull, C., Meng, X., Wu, P., Cho, E., Miosge, L. A., ... Vinuesa, C. G. (2022). TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. *Nature*, 605(7909), 349–356. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04642-z>
- Buttgereit, F., Straub, R. H., Wehling, M., & Burmester, G.-R. (2004). Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis and Rheumatism*, 50(11), 3408–3417. <https://doi.org/10.1002/art.20583>
- Cabeza, L., Ramadan, B., Giustiniani, J., Houdayer, C., Pellequer, Y., Gabriel, D., Fauconnet, S., Haffen, E., Risold, P.-Y., Fellmann, D., Belin, D., & Peterschmitt, Y. (2021). Chronic exposure to glucocorticoids induces suboptimal decision-making in mice. *European Neuropsychopharmacology*, 46, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.01.094>
- Campbell, J. A., & Egede, L. E. (2024). Relationship between delay discounting, delay aversion and psychosocial domains of diabetes care. *Journal of Affective Disorders*, 347, 601–607. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.12.017>
- Carvalho, H., & Chamberlen, A. (2018). Why punishment pleases: Punitive feelings in a world of hostile solidarity. *Punishment & Society*, 20(2), 217–234. <https://doi.org/10.1177/1462474517699814>
- Choi, S. W., Mak, T. S.-H., & O'Reilly, P. F. (2020). Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature Protocols*, 15(9), 2759–2772. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
- Comité de Nivel Socioeconómico AMAI. (2021). Nivel Socioeconómico AMAI 2022. Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión. https://www.amai.org/descargas/Nota_Metodologico_NSE_2022_v5.pdf
- Cremers, H. R., Veer, I. M., Spinhoven, P., Rombouts, S. A. R. B., & Roelofs, K. (2014). Neural sensitivity to social reward and punishment anticipation in social anxiety disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 439. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00439>
- Crockett, M. J., Clark, L., Hauser, M. D., & Robbins, T. W. (2010). Serotonin selectively influences moral

judgment and behavior through effects on harm aversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(40), 17433–17438.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1009396107>

Derogatis, L. R. (1977). SCL-90-R: Administration, scoring, and procedures manual. Baltimore: Clinical Psychometric Research. ; González de Rivera, J. L., Derogatis, L.R., de las Cuevas, C., Gracia Marco, R., Rodríguez-Pulido, F., Henry-Benítez, M. & Monterrey, A. L. (1989). The spanish version of the SCL-90-R. Normative data in the general population. Towson, MD: Clinical Psychometric Research

Derogatis, L.R. and Unger, R. (2010). Symptom Checklist-90-Revised. In *The Corsini Encyclopedia of Psychology* (eds I.B. Weiner and W.E. Craighead).

<https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0970>

Díaz Gómez, J. L. (2022). *Neurofilosofía del yo: Autoconciencia e identidad personal*. Bonilla Artigas Editores.

Domingues, A. V., Coimbra, B., Correia, R., Deseyve, C., Vieitas-Gaspar, N., Floresco, S. B., Sousa, N., Soares-Cunha, C., & Rodrigues, A. J. (2022). Prenatal dexamethasone exposure alters effort decision making and triggers nucleus accumbens and anterior cingulate cortex functional changes in male rats. *Translational Psychiatry*, 12(1), 338. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02043-4>

Domínguez-Arriola, M. E., Olalde-Mathieu, V. E., Garza-Villarreal, E. A., & Barrios, F. A. (2022). The Dorsolateral Prefrontal Cortex Presents Structural Variations Associated with Empathy and Emotion Regulation in Psychotherapists. *Brain Topography*, 35(5-6), 613–626.

<https://doi.org/10.1007/s10548-022-00910-3>

Dorman, G., Micelli, M., Cosentino, V., Ottone, L., Núñez, M. R., Mangone, C., Rey, R. C., Kerzberg, E., & Genovese, O. (2017). Disfunción cognitiva en lupus eritematoso sistémico y su asociación con actividad y daño. *Medicina*, 77(4), 257–260.

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802017000400001&script=sci_arttext&tlng=pt

Duca, L., Roman, N., Teodorescu, A., & Ifteni, P. (2023). Association between Inflammation and Thrombotic Pathway Link with Pathogenesis of Depression and Anxiety in SLE Patients.

Biomolecules, 13(3). <https://doi.org/10.3390/biom13030567>

- Dwyer, C. L., Craft, W. H., Tegge, A. N., Yeh, Y.-H., & Bickel, W. K. (2023). Utility of the 5-trial adjusting delay task in screening for high delay discounting rates: A cohort study of individuals reporting harmful alcohol and tobacco use. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 786–792. <https://doi.org/10.1037/pha0000623>
- Egas, M., & Riedl, A. (2008). The economics of altruistic punishment and the maintenance of cooperation. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, 275(1637), 871–878. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1558>
- Escoda, T., Jourde-Chiche, N., Granel, B., Cornec, D., & Chiche, L. (2023). Complex relationships between inflammatory manifestations/type 1 and type 2 symptoms in systemic lupus erythematosus: A narrative literature review. *Lupus*, 32(8), 942–951. <https://doi.org/10.1177/09612033231179773>
- Espín, A. M., Brañas-Garza, P., Gamella, J. F., Herrmann, B., & Martín, J. (2022). Culture and group-functional punishment behaviour. *Evolutionary Human Sciences*, 4, e35. <https://doi.org/10.1017/ehs.2022.32>
- Fabbri, M., & Carbonara, E. (2017). Social influence on third-party punishment: An experiment. *Journal Of Economic Psychology*, 62, 204–230. <https://doi.org/10.1016/j.joep.2017.07.003>
- Fehr, E., & Gächter, S. (2002). Altruistic punishment in humans. *Nature*, 415(6868), 137–140. <https://doi.org/10.1038/415137a>
- Felton, J. W., Strutz, K. L., McCauley, H. L., Poland, C. A., Barnhart, K. J., & Lejuez, C. W. (2020). Delay Discounting Interacts with Distress Tolerance to Predict Depression and Alcohol Use Disorders among Individuals Receiving Inpatient Substance Use Services. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 18(5), 1416–1421. <https://doi.org/10.1007/s11469-019-00163-5>
- Fietta, P., & Fietta, P. (2007). Glucocorticoids and brain functions. *Rivista Di Biologia*, 100(3), 403–418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18278739>
- Fietta, P., Fietta, P., & Delsante, G. (2009). Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(5), 613–622. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02005.x>
- Funahashi, S. (2022). Decision-Making. In S. Funahashi (Ed.), *Dorsolateral Prefrontal Cortex: Working Memory and Executive Functions* (pp. 401–435). Springer Nature Singapore.

https://doi.org/10.1007/978-981-19-7268-3_7

Gazzaniga, M. S., & Mangun, G. R. (2014). *The Cognitive Neurosciences*. The MIT Press.

<https://doi.org/10.7551/mitpress/9504.001.0001>

Gil Velez, R. J., Mendez Diaz, L., & Madroñal García, I. (2023). Ab0685 descriptive study of a cohort of patients with neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus in a tertiary hospital. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(Suppl 1), 1546–1546.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.2717>

Haines, N., Beauchaine, T. P., Galdo, M., Rogers, A. H., Hahn, H., Pitt, M. A., Myung, J. I., Turner, B. M., & Ahn, W.-Y. (2020). Anxiety Modulates Preference for Immediate Rewards Among Trait-Impulsive Individuals: A Hierarchical Bayesian Analysis. *Clinical Psychological Science*, 8(6), 1017–1036.

<https://doi.org/10.1177/2167702620929636>

Halcomb, M. (2023). The Delay Discounting Procedure: Methodology and Flexibility. In: Cyders, M.A. (eds) *Translational Research Methods for Alcohol Use Disorders*. Neuromethods, vol 201. Humana, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3267-3_3

Halliday, S. (2012). *Taking, Punishment and Trust*. University of Siena.

<https://EconPapers.repec.org/RePEc:usi:labsit:041>

Hanly, J. G. (2014). Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature Reviews*.

Rheumatology, 10(6), 338–347. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.15>

Harvey, S., Jensen, G., & Anderson, K. G. (2024). Gamification and motivation: Impact on delay discounting performance. *PloS One*, 19(4), e0299511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299511>

Heffelfinger, A. K., & Newcomer, J. W. (2001). Glucocorticoid effects on memory function over the human life span. *Development and Psychopathology*, 13(3), 491–513.

<https://doi.org/10.1017/s0954579401003054>

Hernández-Doño, S., Jakez-Ocampo, J., Márquez-García, J. E., Ruiz, D., Acuña-Alonzo, V., Lima, G., Llorente, L., Tovar-Méndez, V. H., García-Silva, R., Granados, J., Zúñiga, J., & Vargas-Alarcón, G. (2021). Heterogeneity of Genetic Admixture Determines SLE Susceptibility in Mexican. *Frontiers in Genetics*, 12, 701373. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.701373>

Hernández-Ledesma, Domingo, M., Elizabeth, F.-B., Román-López, T. V., Karen, N.-R., Sandra Valentina,

V. del V., Donaji, D.-Z., Lizbet, T.-N., Angélica, P.-A., Estefania, T.-V., Gabriel, F.-V., Maria, G.-A., Florencia, R., Sarael, A., Rentería, M. E., Ruiz-Contreras, A. E., Deshiré, A.-R., & Alejandra, M.-R. (2023). Lupus RGMX: Social and clinical characteristics and their contribution to quality of life in a Mexican cohort with SLE. In *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.02.23.23286331>

Hofmann, S. G. (2010). Editorial. *Anxiety, Stress, and Coping*, 23(3), 239–242.

<https://doi.org/10.1080/10615801003612014>

Ho, R. C., Husain, S. F., & Ho, C. S. (2018). Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: The challenge in diagnosis and management. *Rheumatology Practice and Research*, 3, 2059902118792434. <https://doi.org/10.1177/2059902118792434>

Jakuszkowiak-Wojten, K., Landowski, J., Wiglusz, M. S., & Cubala, W. J. (2015). Impulsivity in anxiety disorders. A critical review. *Psychiatria Danubina*, 27 Suppl 1, S452–S455.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417814>

Jesus, D., Matos, A., Henriques, C., Zen, M., Doria, A., & Inês, L. S. (2020). Response to: “Performance of the systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) in a Latin American population” by Rodríguez-González et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(12), e159.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216110>

Kinsey, D., Paul, C. P., Taylor, D., Caricchio, R., Kulathinal, R. J., & Hayes-Conroy, A. (2018). The whole lupus: Articulating biosocial interplay in systemic lupus erythematosus epidemiology and population disparities. *Health & Place*, 51, 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2018.03.007>

Kleiman, A., & Tuckermann, J. P. (2007). Glucocorticoid receptor action in beneficial and side effects of steroid therapy: lessons from conditional knockout mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 275(1-2), 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.05.009>

Knoch, D., Nitsche, M. A., Fischbacher, U., Eisenegger, C., Pascual-Leone, A., & Fehr, E. (2008). Studying the neurobiology of social interaction with transcranial direct current stimulation—the example of punishing unfairness. *Cerebral Cortex*, 18(9), 1987–1990.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhm237>

Kósa, F., Kunovszki, P., Gimesi-Országh, J., Kedves, M., Szabó, M., Karyekar, C. S., & Nagy, G. (2022). High risk of depression, anxiety, and an unfavorable complex comorbidity profile is associated with

SLE: a nationwide patient-level study. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1), 116.

<https://doi.org/10.1186/s13075-022-02799-6>

Kozora, E. (2014). Neurocognitive Function, Autoimmune Disorders and. In M. J. Aminoff & R. B. Daroff (Eds.), *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)* (pp. 376–378). Academic Press.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00441-3>

Kuo, S. I.-C., Thomas, N. S., Aliev, F., Bucholz, K. K., Dick, D. M., McCutcheon, V. V., Meyers, J. L., Chan, G., Kamarajan, C., Kramer, J. R., Hesselbrock, V., Plawecki, M. H., Porjesz, B., Tischfield, J., & Salvatore, J. E. (2023). Association of parental divorce, discord, and polygenic risk with children's alcohol initiation and lifetime risk for alcohol use disorder. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 47(4), 724–735. <https://doi.org/10.1111/acer.15042>

Liu, Y. (2023). *Depression clinical detection model based on social media: a federated deep learning approach*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2910523/v1>

Liu, Y., Tu, Z., Zhang, X., Du, K., Xie, Z., & Lin, Z. (2022). Pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 998328.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.998328>

Loewenstein, G. F. (1988). Frames of Mind in Intertemporal Choice. *Management Science*, 34(2), 200–214. <https://doi.org/10.1287/mnsc.34.2.200>

Loganathan, K., & Tiego, J. (2023). Value-based decision-making network functional connectivity correlates with substance use and delay discounting behaviour among young adults. *NeuroImage. Clinical*, 38, 103424. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103424>

Lucarelli, M., Bruno, S. M., Pierandrei, S., Ferraguti, G., Stamato, A., Narzi, F., Amato, A., Cimino, G., Bertasi, S., Quattrucci, S., & Strom, R. (2015). A Genotypic-Oriented View of CFTR Genetics Highlights Specific Mutational Patterns Underlying Clinical Macrocategories of Cystic Fibrosis. *Molecular Medicine*, 21(1), 257–275. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00229>

Luken, A., Rabinowitz, J., Wells, J. L., Sosnowski, D. W., Strickland, J. C., Thrul, J., Kirk, G. D., & Maher, B. S. (2023). Designing and validating a novel method for assessing delay discounting associated with health behaviors: Findings from an ecological momentary assessment study (preprint). In *JMIR Preprints*. <https://doi.org/10.2196/preprints.48954>

- Macedo, I., Fernandes, C., Barbosa, F., & Marques-Teixeira, J. (2022). Delay discounting in aging: The influence of cognitive and psychological variables. *Behavioral Neuroscience*, *136*(5), 392–403. <https://doi.org/10.1037/bne0000518>
- Markarian, S. A., Gildner, D. J., Pickett, S. M., & Warnke, A. S. (2019). Morningness-eveningness and social anxiety symptoms: the influence of depression symptoms on the indirect effect through punishment sensitivity and experiential avoidance. *Chronobiology International*, *36*(2), 214–224. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1529679>
- Martínez, L. D., Sánchez-Aguirre, D., Reyes-Aguilar, A., Valles-Capetillo, E., & Giordano, M. (2022). To punish or not to punish? Modeling indifference curves for social punishment in female population. In *SSRN Electron. J.* <https://doi.org/10.2139/ssrn.4032354>
- Mashima, R., & Kimura, T. (2023). Investigating the relationship between altruistic punishment and aggressive behavior toward infected people and those who violate infection prevention norms. *THE JAPANESE JOURNAL OF EXPERIMENTAL SOCIAL PSYCHOLOGY*, *62*(2), 169–181. <https://doi.org/10.2130/jjesp.si5-8>
- Mehvish, A., Aziz, A., Bukhari, B., Qayyum, H., Mahmood, Z., Baber, M., Sajjad, M., Pang, X., & Wang, F. (2023). Identification of Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Associated with Heat Tolerance at the Reproductive Stage in Synthetic Hexaploid Wheats Using GWAS. *Plants*, *12*(8). <https://doi.org/10.3390/plants12081610>
- Mejía-Vilet, J. M., & Ayoub, I. (2021). The Use of Glucocorticoids in Lupus Nephritis: New Pathways for an Old Drug. *Frontiers of Medicine*, *8*, 622225. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.622225>
- Mirabelli, G., Cannarile, F., Bruni, C., Vagelli, R., De Luca, R., & Carli, L. (2015). One year in review 2015: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *33*(3), 414–425. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106941>
- Mistretta, E. G., Craft, W. H., Davis, M. C., McClure, S. M., & Bickel, W. K. (2023). Delay discounting in adults with and without chronic pain: Differentiation across commodity and sign. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *31*(3), 745–755. <https://doi.org/10.1037/pha0000619>
- Molina, C., Turreau, A., Aiache, J.-M., Brun, J., Jeanneret, A., & Roche, G. (1977). Manifestations allergiques chez les fromagers étude clinique, épidémiologique et immunologique. *Revue Française*

d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 17(5), 235–245.

[https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(77\)80017-8](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(77)80017-8)

- Mommersteeg, P. M. C., Vermetten, E., Kavelaars, A., Geuze, E., & Heijnen, C. J. (2008). Hostility is related to clusters of T-cell cytokines and chemokines in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*, 33(8), 1041–1050. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.05.007>
- Monastero, R., Bettini, P., Del Zotto, E., Cottini, E., Tincani, A., Balestrieri, G., Cattaneo, R., Camarda, R., Vignolo, L. A., & Padovani, A. (2001). Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Journal of the Neurological Sciences*, 184(1), 33–39. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00492-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00492-5)
- Montero-López, E., Santos-Ruiz, A., Navarrete-Navarrete, N., Ortego-Centeno, N., Pérez-García, M., & Peralta-Ramírez, M. I. (2016). The effects of corticosteroids on cognitive flexibility and decision-making in women with lupus. *Lupus*, 25(13), 1470–1478. <https://doi.org/10.1177/0961203316642313>
- Morese, R., & Palermo, S. (2020). Altruistic Punishment and Impulsivity in Parkinson's Disease: A Social Neuroscience Perspective. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 102. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00102>
- Mosca, M., Tani, C., Carli, L., & Bombardieri, S. (2011). Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(5 Suppl 68), S126–S129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018198>
- Narupan, N., Seeherunwong, A., & Pumpuang, W. (2022). Prevalence and biopsychosocial factors associated with depressive symptoms among patients living with systemic lupus erythematosus in clinical settings in urban Thailand. *BMC Psychiatry*, 22(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03739-z>
- Norman, L. J., Carlisi, C. O., Christakou, A., Chantiluke, K., Murphy, C., Simmons, A., Giampietro, V., Brammer, M., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. (2017). Neural dysfunction during temporal discounting in paediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 269, 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.09.008>
- Nunez, F. (2022). *Identifying a Glucocorticoid-activated GPCR that Rapidly and Non-Genomically*

Increases cAMP Levels in Mammalian Cells [Chapman University].

<https://doi.org/10.36837/chapman.000400>

Oláh, C., Schwartz, N., Denton, C., Kardos, Z., Putterman, C., & Szekanecz, Z. (2020). Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*, *22*(1), 78.

<https://doi.org/10.1186/s13075-020-02180-5>

Ong, H. L., Vaingankar, J. A., Abdin, E., Sambasivam, R., Fauziana, R., Tan, M.-E., Chong, S. A., Goveas, R. R., Chiam, P. C., & Subramaniam, M. (2018). Resilience and burden in caregivers of older adults: moderating and mediating effects of perceived social support. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 27.

<https://doi.org/10.1186/s12888-018-1616-z>

Ostrom, E., Walker, J., & Gardner, R. (1992). Covenants with and without a Sword: Self-Governance Is Possible. *American Political Science Review*, *86*(2), 404–417. <https://doi.org/10.2307/1964229>

Ou, G., Bressler, B., Galorport, C., Lam, E., Ko, H. H., Enns, R., Telford, J., Schaffer, N., Lee, T., & Rosenfeld, G. (2018). Rate of Corticosteroid-Induced Mood Changes in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, *1*(3), 99–106. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy023>

Ozono, H., Kamijo, Y., & Shimizu, K. (2020). The role of peer reward and punishment for public goods problems in a localized society. *Scientific Reports*, *10*(1), 8211.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-64930-4>

Peláez-Ballestas, I., Sanin, L. H., Moreno-Montoya, J., Alvarez-Nemegyei, J., Burgos-Vargas, R., Garza-Elizondo, M., Rodríguez-Amado, J., Goycochea-Robles, M.-V., Madariaga, M., Zamudio, J., Santana, N., Cardiel, M. H., & Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). (2011). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *The Journal of Rheumatology. Supplement*, *86*, 3–8.

<https://doi.org/10.3899/jrheum.100951>

Pereira, A. M., Webb, S. M., & Meijer, O. C. (2019). Effects of Glucocorticoids on the Brain. In I. Huhtaniemi & L. Martini (Eds.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)* (pp. 360–368). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64329-5>

Pfattheicher, S., & Keller, J. (2014). Towards a biopsychological understanding of costly punishment: the

role of basal cortisol. *PloS One*, 9(1), e85691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085691>

Pikman, R., Kivity, S., Levy, Y., Arango, M.-T., Chapman, J., Yonath, H., Shoenfeld, Y., & Gofrit, S. G. (2017). Neuropsychiatric SLE: from animal model to human. *Lupus*, 26(5), 470–477.

<https://doi.org/10.1177/0961203317694261>

Porta, S., Danza, A., Arias Saavedra, M., Carlomagno, A., Goizueta, M. C., Vivero, F., & Ruiz-Irastorza, G. (2020). Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues. *Journal of Clinical Medicine Research*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/jcm9092709>

Pulcu, E., Thomas, E. J., Trotter, P. D., McFarquhar, M., Juhasz, G., Sahakian, B. J., Deakin, J. F. W., Anderson, I. M., Zahn, R., & Elliott, R. (2015). Social-economical decision making in current and remitted major depression. *Psychological Medicine*, 45(6), 1301–1313.

<https://doi.org/10.1017/S0033291714002414>

Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559–575.

<https://doi.org/10.1086/519795>

Putman, P., Antypa, N., Crysovergi, P., & van der Does, W. A. J. (2010). Exogenous cortisol acutely influences motivated decision making in healthy young men. *Psychopharmacology*, 208(2), 257–263.

<https://doi.org/10.1007/s00213-009-1725-y>

Qin, Z., Li, Y., & Yang, Y. (2023). Decision-Making. In Z. Qin, Y. Li, & Y. Yang (Eds.), *Management Innovation and Big Data* (pp. 3–37). Springer Nature Singapore.

https://doi.org/10.1007/978-981-19-9231-5_1

Raihani, N. J., & Bell, V. (2019). An evolutionary perspective on paranoia. *Nature Human Behaviour*, 3(2), 114–121. <https://doi.org/10.1038/s41562-018-0495-0>

Riis-Vestergaard, M. I., van Ast, V., Cornelisse, S., Joëls, M., & Haushofer, J. (2018). The effect of hydrocortisone administration on intertemporal choice. *Psychoneuroendocrinology*, 88, 173–182.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.10.002>

Rodrigues, J., Liesner, M., Reutter, M., Mussel, P., & Hewig, J. (2020). It's costly punishment, not altruistic: Low midfrontal theta and state anger predict punishment. *Psychophysiology*, 57(8), e13557.

<https://doi.org/10.1111/psyp.13557>

Rodrigues, J., Nagowski, N., Mussel, P., & Hewig, J. (2018). Altruistic punishment is connected to trait anger, not trait altruism, if compensation is available. *Heliyon*, *4*(11), e00962.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00962>

Sarwar, S., Mohamed, A. S., Rogers, S., Sarmast, S. T., Kataria, S., Mohamed, K. H., Khalid, M. Z., Saeeduddin, M. O., Shiza, S. T., Ahmad, S., Awais, A., & Singh, R. (2021). Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus*, *13*(9), e17969. <https://doi.org/10.7759/cureus.17969>

Schoneveld, J. L. M., Fritsch-Stork, R. D., & Bijlsma, J. W. J. (2011). Nongenomic glucocorticoid signaling: new targets for immunosuppressive therapy? *Arthritis and Rheumatism*, *63*(12), 3665–3667.

<https://doi.org/10.1002/art.30635>

Schwartz, N., Stock, A. D., & Putterman, C. (2019). Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nature Reviews. Rheumatology*, *15*(3), 137–152.

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0156-8>

Schwenke, D., Wehner, P., & Scherbaum, S. (2022). Effects of individual and dyadic decision-making and normative reference on delay discounting decisions. *Cognitive Research: Principles and Implications*, *7*(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s41235-022-00422-5>

Seet, D., Allameen, N. A., Tay, S. H., Cho, J., & Mak, A. (2021). Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Immunopathology, Clinical Manifestations, Neuroimaging and Management.

Rheumatology and Therapy, *8*(2), 651–679. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00312-0>

Seip, E. C., van Dijk, W. W., & Rotteveel, M. (2009). On hotheads and Dirty Harries: the primacy of anger in altruistic punishment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1167*, 190–196.

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04503.x>

Shanahan, J. C., & Kimberly, R. P. (2004). 46 - CORTICOSTEROID USE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. In R. G. Lahita (Ed.), *Systemic Lupus Erythematosus (Fourth Edition)* (pp. 1241–1272). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012433901-9/50049-1>

Shanthini Kasturi, L. R. S. (2016). Corticosteroids in Lupus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.007>.

- Sharma, S. N., & Khan, A. (2021). Intertemporal preference reversals are associated with early activation of insula and sustained preferential processing of immediate rewards in visual cortex. *Scientific Reports*, 11(1), 22277. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01579-7>
- Shishkina, G. T., & Dygalo, N. N. (2017). The glucocorticoid hypothesis of depression: History and prospects. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, 7(1), 128–133. <https://doi.org/10.1134/S2079059717010142>
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J. P., Stephan, K. E., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*, 439(7075), 466–469. <https://doi.org/10.1038/nature04271>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Steinglass, J. E., & Walsh, B. T. (2016). Neurobiological model of the persistence of anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, 4, 19. <https://doi.org/10.1186/s40337-016-0106-2>
- Stewart, D. E., Gucciardi, E., & Grace, S. L. (2021). *Depression*. <https://doi.org/10.32920/14639319.v1>
- Stüber, R. (2020). The benefit of the doubt: willful ignorance and altruistic punishment. *Experimental Economics*, 23(3), 848–872. <https://doi.org/10.1007/s10683-019-09633-y>
- Sudmant, P. H., Rausch, T., Gardner, E. J., Handsaker, R. E., Abyzov, A., Huddleston, J., Zhang, Y., Ye, K., Jun, G., Fritz, M. H.-Y., Konkol, M. K., Malhotra, A., Stütz, A. M., Shi, X., Casale, F. P., Chen, J., Hormozdiari, F., Dayama, G., Chen, K., ... Korbel, J. O. (2015). An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature*, 526(7571), 75–81. <https://doi.org/10.1038/nature15394>
- Sum, M., Kapoor, T., & Walker, M. (2020). Neurovascular Consequences of Systemic Disease: Lupus and Primary Hyperparathyroidism. In R. M. Lazar, M. A. Pavol, & J. N. Browndyke (Eds.), *Neurovascular Neuropsychology* (pp. 303–335). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-49586-2_14
- Teo, R., Dhanasekaran, P., Tay, S. H., & Mak, A. (2020). Mathematical processing is affected by daily but not cumulative glucocorticoid dose in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 59(9), 2534–2543. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa002>
- van Doorn, J., Zeelenberg, M., & Breugelmans, S. M. (2014). Anger and Prosocial Behavior. *Emotion*

Review: *Journal of the International Society for Research on Emotion*, 6(3), 261–268.

<https://doi.org/10.1177/1754073914523794>

- van Roekel, E., Bennis, E. C., Bastiaansen, J. A., Verhagen, M., Ormel, J., Engels, R. C. M. E., & Oldehinkel, A. J. (2016). Depressive Symptoms and the Experience of Pleasure in Daily Life: An Exploration of Associations in Early and Late Adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 44(5), 999–1009. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0090-z>
- Vargas-Alarcón, G., Granados, J., Martínez-Laso, J. *et al.* Lack of association between the polymorphism at the heat-shock protein (HSP70-2) gene and systemic lupus erythematosus (SLE) in the Mexican Mestizo population. *Genes Immun* 1, 367–370 (2000). <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363692>
- Vilhjálmsdóttir, B. J., Yang, J., Finucane, H. K., Gusev, A., Lindström, S., Ripke, S., Genovese, G., Loh, P.-R., Bhatia, G., Do, R., Hayeck, T., Won, H.-H., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Discovery, Biology, and Risk of Inherited Variants in Breast Cancer (DRIVE) study, Kathiresan, S., Pato, M., Pato, C., Tamimi, R., Stahl, E., Zaitlen, N., ... Price, A. L. (2015). Modeling Linkage Disequilibrium Increases Accuracy of Polygenic Risk Scores. *American Journal of Human Genetics*, 97(4), 576–592. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.09.001>
- Virolainen, S. J., Keddari, Y., Dunn, K., Forney, C., Yin, C., Donmez, O., Parameswaran, S., Javier, E., Porollo, A., Waggoner, S., Weirauch, M., & Kottyan, L. (2022). A Lupus-Associated Variant in IRF7 amplifies IFN- α Production in response to TLR stimulation. *Journal of Immunology*, 208(1_Supplement), 158.02–158.02. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.208.supp.158.02>
- Ward, M. M. (2021). Chapter 19 - Epidemiology of SLE and related diseases: incidence, prevalence, and mortality. In R. G. Lahita, K. H. Costenbader, R. Bucala, S. Manzi, & M. A. Khamashta (Eds.), *Lahita's Systemic Lupus Erythematosus (Sixth Edition)* (pp. 291–304). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820583-9.00043-9>
- Weinsztok, S., Brassard, S., Balodis, I., Martin, L. E., & Amlung, M. (2021). Delay discounting in established and proposed behavioral addictions: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 786358. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.786358>
- Weng, H. Y., Fox, A. S., Hessenthaler, H. C., Stodola, D. E., & Davidson, R. J. (2015). The Role of Compassion in Altruistic Helping and Punishment Behavior. *PloS One*, 10(12), e0143794.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143794>

White, S. M., Morningstar, M. D., De Falco, E., Linsenbardt, D. N., Ma, B., Parks, M. A., Czachowski, C. L., & Lapish, C. C. (2023). Flexible coding schemes in dorsomedial prefrontal cortex underlie decision-making during delay discounting. *bioRxiv : The Preprint Server for Biology*.

<https://doi.org/10.1101/2023.06.15.545101>

World Health Organization. (2004). *The world health organization quality of life (WHOQoL) -bref*.

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77773/WHO_HIS_HSI_Rev.2012.02_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Xia, L., Gu, R., Zhang, D., & Luo, Y. (2017). Anxious Individuals Are Impulsive Decision-Makers in the Delay Discounting Task: An ERP Study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 5.

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00005>

Zinchenko, O. (2019). Brain responses to social punishment: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 9(1), 12800. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49239-1>

9. APÉNDICE

Este último apartado es producto mi estancia corta en Vancouver, es una breve introducción a PRS, una técnica bioinformática que el laboratorio **Dennis Lab** tiene experiencia, además de contar con proyectos de investigación con una excelente aproximación entre la genética y la asociación con alteraciones psicológicas

9.1. Puntuaciones de riesgo poligénico (PRS)

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) emplean un enfoque libre de hipótesis, escaneando sistemáticamente todo nuestro genoma para identificar asociaciones entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) individuales y una amplia gama de rasgos o resultados. (Kuo et al., 2023). Al analizar millones de SNP en grandes poblaciones, GWAS puede identificar regiones del genoma potencialmente relacionadas con diversas enfermedades.(Bayer et al., 2022; Mehvish et al., 2023). Estos SNP, pequeñas variaciones en nuestro código de ADN, actúan como señales hacia posibles mecanismos subyacentes a enfermedades complejas, incluidos trastornos autoinmunes como el lupus.

Esto significa que los estudios GWAS asocian estadísticamente variantes (SNP) a un fenotipo. Luego, estos resultados se pueden utilizar para hacer PRS. Las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) surgieron como una poderosa herramienta para aprovechar los conocimientos de los estudios GWAS. El cálculo de PRS implica sumar la cantidad de alelos de riesgo que porta un individuo, ponderados por el tamaño del efecto de la variante estimado mediante parámetros como betas o odds ratios, derivados de un GWAS. (Choi et al., 2020). La puntuación PRS resultante representa la responsabilidad genética general de un individuo por el rasgo o enfermedad. Este método considera la combinación única de SNP de un individuo dentro de las regiones de riesgo identificadas, creando una medida agregada de predisposición genética para un determinado enfermedad.

PRS calcula la inclinación genética integral de una persona por un rasgo en función de su composición genética identificada. A veces, una sola mutación en un gen específico

puede causar una enfermedad grave, como la fibrosis quística (Lucarelli et al., 2015). Sin embargo, enfermedades complejas como el lupus involucran muchos genes, lo que da como resultado varias variantes, EN LES el TLR7 induce una supervivencia anormal de las células B que favorece la proliferación celular y contribuye a la autoinmunidad. (Brown et al., 2022; Virolainen et al., 2022). Aunque existe lupus monogénico, la mayoría de los casos son poligénicos (Basu et al., 2023).

9.2. ¿Cómo se calculan las PRS?

Primero, se reclutan miles de sujetos para formar un grupo de control y uno con la enfermedad o fenotipo. Los individuos se genotipan o secuencian, luego se realiza una llamada de variantes contra el genoma de referencia para obtener los genotipos de todos los individuos en formato VCF. Una vez superados los filtros y conversiones de formato en la última etapa, se toma la decisión de utilizarlos. GWAS identifica todas las variantes asociadas con el fenotipo de la enfermedad, incluidos los SNP. El efecto de la variante se calcula con base en el modelo utilizado para realizar la asociación genética y los cambios de heredabilidad según el individuo y la población, estos dos últimos son términos importantes para diseñar el algoritmo que computa la PRS.

9.3. Metodología de PRS

Tras obtener estadísticas de los resultados del descubrimiento de GWAS y datos de muestras independientes, el paso siguiente en el cálculo y análisis de PRS implica procesar y garantizar la calidad de los datos. La siguiente sección detalla los pasos y consideraciones importantes.

9.3.1 Preparación de datos para el cálculo de la puntuación poligénica.

- **9.3.1.1 Control de calidad.**

- Verifique la calidad de la recopilación de datos y el genotipado utilizando criterios de control de calidad estándar, incluida la frecuencia de alelos menores (MAF), el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), el pedigrí (si corresponde) y los cromosomas sexuales.

- **9.3.1.2 SNP palindrómicos.**

- Solo hay 4 pares de SNP palindrómicos (C, CG, TA, AT) de 12, lo que crea ambigüedad en la identificación de alelos de riesgo en los resultados de GWAS. Es necesaria la eliminación de los SNP palindrómicos antes del cálculo de la PRS.

-

- **9.3.1.3 Volteo de hebras.**

- Este paso ayuda a identificar si el ADN de la muestra objetivo se analizó en la misma cadena o en la cadena opuesta a la de referencia. Podemos ajustar automáticamente los datos de la muestra objetivo para que coincidan con la cadena de referencia.

-

- **9.3.1.4 SNP multialélicos.**

- No existe un método ideal para utilizar dichos SNPs en el cálculo de PRS cuando las muestras de descubrimiento y objetivo contienen pares distintos. Por lo tanto, se recomienda eliminar los SNP multialélicos del proceso de puntuación poligénica.

-

- **9.3.1.5 Poda de SNP.**
- El desequilibrio de ligamiento LD significa que se manifiesta cuando alelos específicos de diferentes genes tienen propensión a transmitirse colectivamente con más frecuencia de lo esperado por ocurrencia aleatoria.
 - La LD puede afectar la eficiencia del modelo de predicción genómica y su rendimiento, lo que requiere la poda de datos de genotipado para una LD alta.
 - La PRS suele calcularse utilizando un subconjunto de SNP independientes. Se pueden utilizar varios métodos para seleccionar estos SNP. Un enfoque implica incluir SNP debajo de un Umbral de LD.(Sudmant et al., 2015)

- **9.3.1.6 Coincidencia de archivos de descubrimiento y genotipo objetivo**
- - Una vez que se coinciden las posiciones de los SNP, el siguiente paso es la coincidencia de alelos.

9.4. El análisis

Hay varios programas de software disponibles que pueden calcular puntuaciones de riesgo poligénico. Si bien estos programas pueden diferir, todos generalmente emplean un enfoque similar para generar las puntuaciones. Este enfoque implica el uso de un conjunto específico de variaciones genéticas independientes, llamadas SNP, que explican el desequilibrio de ligamiento y tienen una cantidad suficiente de alelos menores.

PLINK puede hacerlo mediante el método de poda y umbral. El enfoque comienza filtrando variantes genéticas conocidas como SNP utilizando criterios predefinidos de un panel de referencia independiente y niveles de significancia derivados de GWAS. Posteriormente, el método integra los tamaños del efecto GWAS ponderados por el

recuento de alelos de riesgo presentes dentro del conjunto completo de SNP que no han sido excluidos. (Purcell et al., 2007).

Aquí un resumen rápido de los pasos a seguir.

- i. Realizar una limpieza inicial de archivos
- ii. Eliminar los SNP palindrómicos
- iii. Eliminar SNP duplicados
- IV. Genere todos los archivos necesarios para el programa de software PRS-CS.
- v. Ejecutar PRS-CS
- vi. Combinar nuevos pesos basados en cromosomas para usar en Plink
- vii. Ejecute Plink para crear puntuaciones de riesgo poligénico finales

Si te interesan más los pasos a seguir te recomiendo que consultes *Rigor y reproducibilidad en genética y genómica. por Douglas F. Dluzen y Monika Schmidt*

Otra forma de hacerlo es con **PRSice**

PRSice calcula, analiza y visualiza los resultados de PRS e incluso encuentra las versiones más informativas. Es flexible y maneja estimaciones PRS grandes y precisas, lo que le permite identificar el modelo que mejor se adapta a sus datos. Incorpora covariables PRS en una gran cantidad de umbrales ("alta resolución") para proporcionar el PRS que mejor se ajuste, además de proporcionar resultados calculados en umbrales amplios de valor P.

Existen variantes en los métodos Python o Bayesianos para mejorar aspectos específicos de la generación de puntuaciones PRS, centrándose en la eficiencia computacional. Las variantes se aplican tanto en las etapas de preprocesamiento como en las de posprocesamiento. (Vilhjálmsón et al., 2015).

9.5. Limitaciones del PGS

- **PRS en diversas poblaciones ancestrales:** El rendimiento de PRS depende de la similitud entre la muestra GWAS de descubrimiento y la muestra objetivo independiente. La precisión de PRS es menor cuando la ascendencia difiere entre las muestras. La mayoría de los resultados de descubrimiento de GWAS están disponibles en muestras de individuos de ascendencia europea, lo que limita la aplicabilidad de PRS en otras poblaciones como la población latina.
- **Falta heredabilidad:** Las puntuaciones actuales de PRS solo capturan una fracción de la influencia genética total en un rasgo. Esta "heredabilidad faltante" sugiere que hay más por descubrir sobre la base genética de rasgos complejos.
- **Explicando pequeñas porciones de varianza:** Incluso con grandes estudios GWAS, PRS sólo explica una pequeña porción de la variabilidad en muchos rasgos. Esto limita su uso para el diagnóstico en entornos clínicos. Se espera que el poder predictivo de PRS mejore a un mayor número de datos.
- **Significado de PRS:** PRS es una puntuación ponderada basada en alelos asociados al riesgo. Asume un efecto aditivo simple de estas variantes y no tiene en cuenta interacciones complejas ni causalidad. PRS tampoco proporciona conocimientos biológicos.

Aquí se analiza la importancia de comparar muestras de varias poblaciones. Los controles de calidad y la personalización de metodologías son importantes. Y finalmente implementar otros lenguajes de programación mejora la eficiencia computacional en los resultados finales.

9.6. Siguietes pasos

El puntaje de riesgos poligénicos (PRS) es una herramienta innovadora en salud mental que tiene el potencial de revolucionar la forma en que entendemos, diagnosticamos, prevenimos y tratamos los trastornos mentales mediante el análisis de la predisposición genética de un individuo a través de múltiples variantes genéticas. Estas alteraciones en la mente son de suma importancia para comprender enfermedades autoinmunes como el lupus. El objetivo principal de la pasantía fue aprender cómo la bioinformática, y específicamente la puntuación de riesgo poligénico (PRS), puede ayudarnos a comprender la salud mental desde una perspectiva genética. Esto incluye factores como la ansiedad y la hostilidad. El siguiente paso con respecto a este proyecto de investigación sería comparar datos de los pacientes evaluados en este proyecto y en futuros análisis de PRS con datos genéticos.