

**ESTUDIO DEL PROCESAMIENTO DE LA
SALIENCIA INCENTIVA DE ESTÍMULOS EN
MODELOS ANIMALES Y HUMANOS: ANÁLISIS
CONDUCTUAL Y DE SEÑALES BIOELÉCTRICAS**

Tesis Doctoral presentada por

Dña. Almudena Guiomar Serrano Barroso

Para la obtención del Grado de Doctora en Psicología con Mención
Internacional

Dirigida por el Dr. Juan Carlos López García y el Dr. Juan Pedro Vargas Romero.
Universidad de Sevilla

Director internacional Dr. Patricio O' Donnell. Takeda Pharmaceutical Company

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Caminante no hay camino, se hace camino al andar. Tus huellas, tus logros....

No ha sido fácil, pero hemos luchado y llegado a la meta.

A mi madre, por su apoyo incondicional en todas las etapas de mi vida y por haber creído en mí. Te ha tocado lo más difícil, pero has salido victoriosa con una sonrisa. Te quiero y gracias por todos tus sacrificios y por darme alas para volar. Hoy, la niña que mezclaba potingues en el baño haciendo fórmulas mágicas y destrozaba sus juguetes, para ver cómo funcionaban por dentro, escribe estas líneas que son parte de su Tesis Doctoral.

A mi abuela, por su determinación, valentía y esfuerzo. Eres un ejemplo de vida. Gracias por tu amor incondicional.

A mi director de Tesis Juan Carlos López, no tengo palabras para agradecer su confianza y apoyo estos años. Has sido un ejemplo constante para mejorar y para no rendirme cuando las cosas no salían bien. Con un gusto musical exquisito, las visitas para ver datos y papers eran más molonas si de fondo sonaba "The Jam". Gracias por sacar mi mejor versión investigadora y por ver en mí, siempre, el potencial del que yo a veces he dudado.

A mi codirector de Tesis Juan Pedro Vargas, gracias por absolutamente todo. Eres único e irrepetible. Has estado ahí en las buenas y en las malas, tus consejos han sido indispensables. No sé si tu teoría de que yo me desarrollara por encima de la ZDP sin andamiaje, ha dado resultados, pero trabajar contigo ha sido determinante para mi empoderamiento como investigadora y como persona.

A Patricio O' Donnell, por sus consejos y orientaciones sobre el trabajo en sus visitas y su espíritu optimista.

Al profesor Manuel Portavella, por haberme iniciado en la investigación y sus consejos y ánimos durante estos años.

Esperanza Quintero, mi mejor maestra, con cariño y generosidad me has guiado y ayudado desde los inicios. Eres un ser del que quiero aprender. Gracias por las risas sin fin, los abrazos en los momentos difíciles, los consejos valiosos y los ratos de reflexión.

Quiero agradecer a mis compañeras de despacho. En primer lugar a Carmen Paniagua, gracias por tu firmeza y convicción, por tu apoyo diario y por estar ahí. A Mari Peñarubia, con tu dulzura, ánimos y generosidad ayudándome con mi mar de datos me dabas fuerzas para seguir avanzando. A Lara Ayala, ha sido un placer poder aprender de ti con esas ganas de mejorarlo todo. Ana María Villafuerte, para mí una compañera más, gracias por ser tan diferente, tan real y tan divertida. Por último, a Mónica Ojeda por haber revolucionado y llenado de aire fresco el B013. Entre todas, habéis convertido los malos ratos en risas y abrazos que no tienen precio.

A mi compañera Marta Bovet, qué hubiera sido de mí ese último año de carrera con el mundo patas arriba y ese máster donde fuimos el mejor tándem del universo. Gracias por todo eso y por nuestra amistad que salva años y distancia.

También a mis compañeros del laboratorio y técnicos, gracias por los ratos de risas durante los almuerzos en esos días largos de experimentos, especialmente a Auxi por los comienzos y a Annabel por sus incansables palabras de ánimo.

A Teresa Fernández, por darme la oportunidad de trabajar en el centro CADIS. Por confiar en mí cuando sabía aún menos que ahora. Por dejarme llevar a cabo ideas demasiado innovadoras, por las que otro no hubiera apostado, y por haberme apoyado en cada nuevo proyecto y por creer en mí. Gracias.

To Roma Siugzdaite for your unconditional help. Meeting you in that conference in Italy was my luck. You are an incredible person. New joint projects ahead in the horizon. Thanks for being there.

A Caroline Garcia Forlim, eres un ser tan especial que no tengo palabras. Hoy puedes estar orgullosa de este pequeño “monstruo”, maniaco de los datos y los análisis en Matlab, en el que me has convertido. Eres la combinación perfecta de investigadora y docente que se necesita en cada laboratorio del mundo. Gracias por haber hecho que la Física me mole tanto. Obrigada. A Elena Núñez, la mujer más valiente de toda Bélgica. Me has enseñado que el techo no era mi límite y has sido un espejo en el que mirarse para mejorar. Gracias por confiar en mí, por cuidarme, por guiarme y ser tan maravillosa.

A Daniele Marinazzo por la oportunidad de ampliar mi trabajo, por ser tan paciente en enseñarme, por tus ganas siempre de ayudarme y por ser un apoyo cuando estoy lejos de casa. Grazie Mille, también a todo tu equipo del Data Analysis de Gante por ser tan amables conmigo, especialmente a Claudio que tanto me enseñó sobre programación.

To Professor Marc Van Hulle, dank u wel. Thanks for welcoming me at your lab in KU Leuven, for pushing me to go beyond my limits and improve my ideas with your

support. My dears! Mansoureh, Elvira, Mela thanks for making my life easier when I was surrounded by monkeys, wires and impossible deadlines to reach.

To Eric Fribourg-Blanc, thanks for the opportunity of working by your side, for your time to teach a psychologist about electronic components, downscaling, TOLAE, and all the tips and support to survive during my traineeship. The experience at the European Commission has been even better because of your awesome mentoring so far.

A Alberto Molina, por su apoyo, su ayuda y consejos, gracias de verdad. A Jaime Guerrero, por haber estado ahí con esa sonrisa, por confiar en mí y por los ánimos siempre. Vosotros también sois parte de mis dolores de cabeza con los datos, la programación, los registros... quién os iba a decir que acabaría entendiendo de todas esas apps de las que yo hace unos años ni imaginé serían parte ya hasta de mí misma.

Mis queridos alumnos internos, sois lo más. He aprendido tanto de vosotros, este trabajo no hubiera sido igual sin vuestra buena energía, disposición y cariño, especialmente a Ana, Sonia, Aitor y Álvaro. También quiero dar las gracias a los colegios, centros y familias que han colaborado voluntariamente en este trabajo.

Finalmente quiero dar las gracias a mis familiares, amigos y colegas que me han aguantado todos estos años. A Jesús y Dani, porque han sido mi todo, por su inestimable ayuda, por lo mucho que me apoyan y me quieren, no tengo palabras para agradecer tanto, os quiero. Mi querida Jamón, mi amiga Irene, por ser mi apoyo en los ratos malos y por estar siempre al otro lado del teléfono cuando estaba triste o con verborrea de tanta noria de emociones. Gracias por creer en mí y por cuidarme. A Julia, Javi y Andresito, por estar en las malas, en las buenas y por mimarme tanto. A mi Ana Darling, por las postales molonas y el cariño y apoyo en la distancia. To Baru and Nadia, thanks for the immense support at the Commission -best BU33 team ever- and the great time we had together. Mis queridas Cuquis, por ser esa familia belga llena de amigos cuando se está lejos de casa. Y como no, a mis Ministras, especialmente a María José, por tu apoyo diario y ánimos y porque me lleváis aguantando toda la vida y después de más de 25 años aún seguimos siendo amigas.

Durante todos estos años he sido una privilegiada de poder desarrollar un trabajo que me apasiona.

Para terminar, quiero agradecer a la ilusión que se ha cruzado en mi camino, gracias por tu generosidad, apoyo, firmeza y amor infinito. Mi suerte tenerte en un viaje que hemos empezado de a poquito y me ha hecho mejor. Je t'aime.

Lista de acrónimos

Presentación

1.	Introducción.....	13
1.1.	Introducción a los procesos inhibitorios.....	15
1.1.1.	Los procesos inhibitorios en la psicología experimental.....	16
1.1.2.	Frontalidad e inhibición.....	18
1.1.3.	Niveles de análisis.....	19
1.2.	El estudio de la impulsividad como indicador de riesgo.....	20
1.3.	La impulsividad y los cuadros de TDAH.....	23
1.3.1.	Protocolo detección de TDAH en la práctica.....	29
1.3.2.	TDAH, tratamiento y detección temprana de subtipos.....	31
1.4.	Modelos animales para el estudio de la impulsividad.....	32
1.4.1.	Modelos animales de impulsividad.....	33
1.4.1.1.	Modelos animales de impulsividad motora.....	34
1.4.1.2.	Neurobiología de la impulsividad motora.....	35
1.4.1.3.	Modelos animales de impulsividad por déficit de planificación o toma de decisiones impulsiva: descuento por demora y probabilístico.....	38
1.4.1.4.	Circuitos relacionados con la impulsividad por déficit de planificación.....	39
1.4.2.	Fenotipando la impulsividad mediante el automoldeamiento.....	42
1.4.2.1.	Principales características del automoldeamiento.....	44
1.4.2.2.	Fenómeno de automoldeamiento en ratas.....	46
1.4.2.3.	Operativización de variables: cuantificación del comportamiento ST	
1.4.2.4.	y GT.....	47
1.4.2.5.	Fenómeno de automoldeamiento en humanos.....	49
1.4.2.6.	Saliencia incentiva, dopamina y sistema de reforzamiento.....	51
1.4.2.7.	Respuesta al EC como marcador biológico.....	53
1.5.	Líneas futuras en el estudio de la impulsividad.....	54
1.5.1.	Tecnologías interfaz-cerebro-ordenador para la identificación de biomarcadores.....	56
2.	Objetivos.....	61
2.1.	Objetivos de estudio 1.....	64
2.2.	Objetivos de estudio 2.....	65
2.3.	Objetivos de estudio 3.....	65
3.	Experimentos.....	67
3.1.	Estudio 1: Sign and Goal Tracker Rats Process Differently the Incentive Saliency of a Conditioned Stimulus.....	69

3.2.	Estudio 2: Video game Application as a Clinical Tool to Predict Vulnerability to Traits of Cognitive Disorders Derived from Autoshaping Rat-Animal Model.....	95
3.3.	Estudio 3: Detecting Attention Levels in ADHD Children with a Video game and BCI Measurement of Brain Activity.....	109
4.	Discusión general.....	123
	Limitaciones y fortalezas.....	130
	Implicaciones prácticas y retos futuros.....	132
5.	Conclusions.....	133
6.	Referencias.....	137

Lista de acrónimos:

Acrónimo	Significado
4CSRTT	Tarea de Tiempo de Reacción Serial de Cuatro Opciones
5CSRTT	Tarea de Tiempo de Reacción Serial de Cinco Opciones
5-HT	Mecanismos Serotoninérgicos
A	correct answers
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AM	Automoldeamiento
BCI	Brain Computer Interface
bHR	bred High Responders
BIS	Escala de Impulsividad de Barratt
bLR	bred Low Responders
CPT	Tarea de Ejecución Continua
CS	Conditioned Stimulus
CUMANIN	Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil
DA	Dopamina
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
E	errors
EC	Estímulo Condicionado
EEG	Electroencefalograma
EI	Estímulo Incondicionado
ERD	Event-Related Desynchronization
ERP	Potenciales Evocados Relacionados
ERS	Event-Related Synchronization
GAD	GABA descarboxilasa
GT	Goal Tracker
HR	high responders

ICI	Index of Impulsivity
INT	Intermedia
ITI	Intertrial Interval
LI	Latent Inhibition
LR	low responders
mPFC	medial Prefrontal Cortex
MPH	methylphenidate
MW	NeuroSky MindWave
NA	Noradrenalina
NAc	Núcleo Accumbens
NF	Nose Feeder
NP	Nose Poke
NPe	Not-exposed condition
NVHL	Neonatal Ventral Hippocampal Lesion
PCA	Aproximación al Condicionamiento Pavloviano
PCA	Pavlovian Conditioned Approach Index Score
Pe	exposed condition
PL	Press Lever
RC	Respuesta Condicionada
SCP	Slow Cortical Potentials
SST	Tarea de la Señal de Stop
ST	Sign Tracker
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
US	Unconditioned Stimulus
USMIJ	Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil

Presentación

El trabajo de investigación, *Estudio del procesamiento de la saliencia incentiva de estímulos en modelos animales y humanos: análisis conductual y de señales bioeléctricas*, financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España en la Universidad de Sevilla se ha centrado en el estudio de la impulsividad y los trastornos atencionales, tanto en modelos animales como en humanos.

Los datos que se presentan en este trabajo fueron recogidos desde el año 2014 al año 2017. Por un lado, un estudio de análisis de la saliencia incentiva en un modelo animal (ratas Wistar), que comprende estudios de lesión en área prefrontal, el análisis de la respuesta bajo diferentes estados motivacionales, su modulación tras la administración de fármacos y los efectos atencionales bajo un procedimiento de inhibición latente. Por otro lado, en los estudios con sujetos humanos en el que participaron un total de 175 niños (hará referencia al plural sin distinción de género) de los cuales 152 pertenecían al grupo normativo, con edades comprendidas entre los 4 y los 12 años. El resto lo compuso un grupo de niños (23) con diagnóstico clínico de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) con edades comprendidas entre los 7 y los 12 años.

Destacar por último la colaboración con el departamento de Tecnología Electrónica de la ETSI Ingeniería Informática de la Universidad de Sevilla y el departamento de Análisis de Datos de la Facultad de Psicología y Ciencias de la Educación de la Universidad de Gante, que han hecho posible extender los resultados obtenidos en nuestro laboratorio y completar el estudio de manera interdisciplinar.

1. Introducción

1.1. Introducción a los procesos inhibitorios

La inhibición, o los procesos inhibitorios, no es un concepto de uso actual. De hecho, es un término que ha acompañado tanto a textos científicos como metafísicos, acentuando siempre la visión dualista relativa a la acción. Y, esta dicotomía, se acentúa desde el momento que se introduce la capacidad de elección entre al menos dos opciones (Diamond, Balvin y Diamond, 1963). Sin embargo, no es hasta el siglo XIX cuando su estudio se transforma en una actividad sistematizada y de carácter experimental. Iniciado probablemente en las preparaciones fisiológicas, y relacionado con los reflejos, los procesos inhibitorios fueron tomando forma hasta pasar a ser parte esencial tanto en la psicología como en otros ámbitos de la neurociencia (Bari y Robbins, 2013; Macmillan, 1992; Smith, 1992). Posteriormente, el estudio de la musculatura y su activación mediante reflejos generó la necesidad del concepto, que no sería ampliamente aceptado hasta los trabajos de Weber y Weber (1845). Y no es hasta la propuesta de Iván Mijáilovich Sechenov sobre estimulación central e inhibición medular de reflejos, junto a los trabajos de Charles Scott Sherrington sobre los principios de organización del sistema nervioso, cuando este concepto se instala definitivamente en la neurofisiología (MacLeod y otros, 2003). Además, este hecho va a tener una gran influencia en todas las áreas de la neurociencia, que concretamente sería de particular interés para el desarrollo de la psicología experimental. Sin ir más lejos, Wilhelm Wundt (1904) incluyó el término de *energías suplementarias* para designar los mecanismos de excitación-inhibición.

Aunque en ocasiones al concepto de inhibición se le haya confundido con problemas de ausencia de acción o incluso fatiga, lo cierto es que conceptualmente siempre ha estado presente en forma de control de la acción. Y más concretamente como *control* de la voluntad relacionada de forma directa o indirecta con los instintos o *pasiones del alma*. Franz Joseph Gall incluía entre sus propuestas una jerarquización de acciones según las cuales las actividades mentales de orden inferior están supeditadas a las de orden superior, idea que actualmente podemos apreciar en modelos teóricos como por ejemplo

Introducción

el modelo de Atención para la Acción de Norman y Sallice (1986). Este modelo refleja fielmente cómo los procesos controlados (equivalente a un proceso de orden superior) facilitan la acción-inhibición de los mecanismos necesarios para adaptarnos al entorno. Sin embargo, ha sido quizás en la psiquiatría de finales del siglo XIX y el XX donde este concepto ha tenido uno de los mayores argumentos de interés por su relación con determinados trastornos mentales. Los trastornos emocionales y cognitivos rápidamente se asociaron a este tipo de procesos, vinculados inicialmente a alteraciones en la capacidad volitiva del paciente y la ausencia de perspectiva por parte de éste para presentar conductas adaptativas (Macmillan, 1996). Sería difícil, aparte de poco tentador, no hacer referencia a los modelos dinámicos de la psicología desarrollados durante el siglo XX. Así, ego e inhibición han ido de la mano en busca por un lado de homeostasis, huyendo de posibles traumas no declarativos que se presentan como cuadros, entre otros, de ansiedad; y por otro, de reducción o ausencia de líbido que por ende viene a mostrar una ausencia de excitación. Aunque los contenidos no están exentos de polémica por su definición, no entraremos en su atractivo debate.

1.1.1. Los procesos inhibitorios en la psicología experimental

Gran parte de los conceptos en psicología experimental se derivaron de las aproximaciones fisiológicas en su desarrollo inicial. Uno de los actores imprescindibles en este proceso es Iván Petrovich Pavlov. Pavlov distinguió entre dos tipos de inhibición, la interna y la externa. Mientras que la interna se ha asociado con los procesos de extinción de una respuesta condicionada (RC), la externa estaría más relacionada con los procesos de evitación pasiva (Bari y Robbins, 2013; Ursin, 2005). Posteriormente, Konorski (1967) señaló con relación al concepto de inhibición interna que el fenómeno se basaba en asociaciones excitadoras de procesos antagónicos. De este modo, Konorski distinguió tres posibles fenómenos de inhibición, la *retroactive inhibition* similar a un proceso de aprendizaje de inversión, *drive inhibition* o proceso de extinción y la *motor act-inhibition* relacionado con las acciones *go/no-go* para

obtener un reforzador o evitar un castigo (Ursin, 1976). Clark Leonard Hull también destacaría por sus aportaciones a la definición del concepto. Hull distinguió concretamente entre tres tipos de procesos inhibitorios: *reactive*, *conditioned* y *aggregated inhibitory potential*. Por su parte, Harlow incluyó en el concepto de inhibición el de error en la respuesta, señalando que este tipo de comportamiento es inhibido por las asociaciones entre respuestas con éxito (Pilkington y McKellar, 1960). Bari y Robbins (2013) sistematizaron un conjunto de definiciones del término inhibición que se presenta de forma adaptada en el cuadro 1, reflejando que el proceso no es simple y que de forma continua presenta revisiones conceptuales.

Cuadro 1. Diferentes conceptos relacionados y desarrollados conceptualmente sobre inhibición y procesos inhibitorios. Adaptado de Bari y Robbins (2013).

Concepto	Fuente
<i>Inhibition</i>	English y English (1958) Konorski (1967)
<i>Associative inhibition</i>	English y English (1958)
<i>Central inhibition</i>	English y English (1958)
<i>Conditioned (or differential) inhibition</i>	Pavlov (1927)
<i>Conditioned inhibition</i>	Hull (1943)
<i>Connective inhibition</i>	English y English (1958)
<i>Cortical act-inhibition</i>	Stanley y Jaynes (1949)
<i>External inhibition</i>	Pavlov (1927)
<i>Inhibition of return</i>	Posner y Cohen (1984)
<i>Inhibitory potential</i>	Hull (1943)
<i>Inhibitory reflex (or reciprocal inhibition)</i>	English y English (1958)
<i>Internal inhibition (Extinction)</i>	Pavlov (1927)
<i>Latent inhibition</i>	Lubow y Moore (1959)
<i>Lateral inhibition</i>	Levine y Brown (2007)
<i>Proactive inhibition</i>	Whitely y Blankfort (1933)
<i>Reactive inhibition</i>	Hull (1943)
<i>Retroactive inhibition</i>	Müller y Pilzecker (1900)
<i>Social inhibition</i>	English y English (1958)

Introducción

1.1.2. Frontalidad e inhibición

Una de las cuestiones centrales en neurociencia ha sido el localizacionismo. Podemos encontrar tantos argumentos a favor como en contra, pero la cuestión no es si este litigio afectó también al concepto de inhibición, sino más bien en qué medida le afectó. Si observamos el fenómeno como una dualidad es muy lógico caer en una visión localizacionista de centros excitadores e inhibidores. Y así transcurrió durante gran parte de finales del siglo XIX y XX, es decir, entre propuestas de centros superiores inhibiendo a los inferiores (como la propuesta de Sechenov) y el rechazo de otros ante la simplicidad de una propuesta dual de funcionamiento cerebral (MacLeod, Dodd, Sheard, Wilson, Bibi, 2003).

Actualmente atribuimos al lóbulo prefrontal un papel central en los procesos inhibitorios. Estos procesos aparecen de forma paulatina y se instalan durante la adolescencia, acorde a la finalización de diferentes procesos madurativos de la corteza prefrontal (O'Donnell, 2011; Tseng y O'Donnell, 2007). Sin embargo, la idea de frontalidad e inhibición no es reciente. David Ferrier fue quizás uno de los iniciadores de la propuesta de localización de esta función en los lóbulos frontales. Y lo hizo en relación a otro concepto que se le vincula directamente: la atención (Macmillan, 1992). La capacidad reflexiva la localizaba en estas áreas, atribuyéndoles la capacidad de control voluntario de la acción. Aunque retractado inicialmente de esta propuesta, estudios experimentales posteriores confirmaron su argumento sobre el papel inhibitorio de las áreas frontales (Macmillan, 1992).

Gran parte de culpa de la atribución inhibitoria de la corteza prefrontal la han tenido los trabajos que describían una hiperlocomoción tras su lesión. Progresivamente se irían incluyendo datos que implicarían a la corteza prefrontal en procesos cognitivos complejos como demoras, flexibilidad para el cambio y funciones ejecutivas (Macmillan, 1992). Y así, sobre mediados del siglo XX Brutkowski (1965) señalaba que el daño de esta estructura reducía la capacidad de inhibir respuestas competitivas, liberando la excitabilidad emocional. Sin embargo, la corteza prefrontal no ha sido la

única estructura vinculada a los procesos inhibitorios. Los ganglios basales poseen una relación directa con el control motor. Además, lesiones en el hipocampo, el área septal o el cerebelo provocan también síndromes hipercinéticos (Ellen y Powell, 1962; Jung y Hassler, 1960; Kimble, 1968; Moruzzi, 1950), por lo que el hecho de vincular los procesos inhibitorios a la frontalidad perdió consistencia. Sin embargo, y a medida que los recursos y técnicas de estudio del tejido nervioso en vivo han ido avanzando, nuestro conocimiento sobre la función inhibitoria de la corteza prefrontal se ha incrementado y especializado, vinculándose más con los procesos de selección de respuestas bajo una actividad controlada que en procesos puramente automáticos (Bari y Robbins, 2013).

1.1.3. Niveles de análisis

Uno de los problemas más comunes en neurociencia es la inclusión de modelos explicativos similares en niveles de análisis diferentes. En este sentido es muy común utilizar los principios de regulación neuronal a nivel puramente fisiológico para explicar determinados tipos de comportamiento, tanto normal como patológico. Y en cierta medida el concepto inhibición adolece de este tipo de problemas (Bari y Robbins, 2013). Por ejemplo, lo que entendemos como inhibición sináptica dista mucho de seguir los mismos principios que la inhibición conductual (Fuster, 2008; Klein y Taylor, 1994), especialmente cuando nos centramos en las actividades ejecutivas. El nexo entre los mecanismos fisiológicos y las redes neurales es aún desconocido. Aunque conocemos en gran medida el funcionamiento de ambos, la integración en modelos unitarios está aún en construcción. De tal modo es así, que la controversia acerca de si la inhibición es una función ejecutiva está aún por resolver (Alderson, Rapport, Hudec, Sarver y Kofler, 2010; Friedman y otros, 2008). Sin embargo, y a pesar de la actual discusión sobre el tema, es cierto que los mecanismos inhibitorios nos van a permitir seleccionar información relevante y operar con los esquemas adecuados para adaptarnos a una situación de la mejor forma que nuestro sistema nervioso pueda articular, bien sea

Introducción

mediante el ejecutivo central (Baddeley y Hitch, 1974), el sistema atencional supervisor (Norman y Sallice, 1986) o la red ejecutiva (Posner y Petersen, 1990).

Considerando la complejidad del término al referirse a procesos mentales, se necesitan sistemas de medidas que, de modo similar a la inhibición conductual, permitan utilizar parámetros objetivos (MacLeod, 2007). Una de las posibilidades ha sido el uso de técnicas de registro electrofisiológico en tareas de *go/no-go*. La actividad motora en este tipo de procedimientos es clara y fácilmente medible. Un poco más complejo es medir la actividad no motora del procedimiento. Para ello se han diseñado tareas que analizan la actividad cerebral durante la fase de preparación, es decir, durante el periodo previo a la respuesta motora y posterior a la presentación del estímulo que precede al estímulo objetivo (Bruin y Wijers, 2002; Smith, Jamadar, Provost y Michie, 2013). Por tanto, la actividad cognitiva que precede a la actividad motora facilita la expresión de esta última o, dicho de otra manera, su control. En este sentido sería válido analizar los procesos motores o conductuales que se traducen de una actividad cognitiva compleja previa. La incapacidad para inhibir la actividad motora puede servir de indicador de procesos mentales subyacentes. Esto se aprecia claramente en un gran número de trastornos mentales que implican a la corteza prefrontal y su actividad ejecutiva (Aron, 2007; Aron y Poldrack, 2005; O'Donnell, 2011). Es por tanto interesante el análisis de los procesos inhibitorios a nivel conductual porque permiten una medida objetiva y pueden dar información de los mecanismos centrales relacionados con procesos cognitivos complejos como la atención.

1.2. El estudio de la impulsividad como indicador de riesgo

El comportamiento impulsivo es una de las características más incapacitantes y que afecta a un funcionamiento psicológico normativo, con un impacto muy negativo en el desarrollo de los aspectos sociales, emocionales y cognitivos. Además, es un trastorno asociado a un importante impacto negativo en el ámbito académico, precisamente por

la relevancia que adquiere durante la escolarización en niños. De ahí la importancia a la hora de realizar una evaluación precoz y adecuada.

La impulsividad se define actualmente desde un punto de vista multidimensional, caracterizándose por varios tipos de limitaciones, como por ejemplo problemas con la toma de decisiones en relación con recompensas a corto o largo plazo, falta de inhibición conductual, incapacidad para pensar en las consecuencias futuras de las acciones y desarrollo de conductas inapropiadas (Ainslie, 1975; Barkley, 1997; Eysenck, 1993). Es más, toda conducta impulsiva presenta una disminución de la sensibilidad a las consecuencias negativas, actuaciones rápidas y no planificadas, y una mala gestión de las consecuencias a medio y largo plazo (Bari y Robbins, 2013; Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz, Swann, 2001). La impulsividad, definida como fallo del proceso inhibitorio, se caracteriza por la presencia de fuertes impulsos y se potencia y modula por variables contextuales. En este sentido, entendemos la conducta impulsiva como un tipo de comportamiento no reflexivo posiblemente debido a un deterioro o a una escasa maduración de las funciones ejecutivas, que en gran medida se agravan por determinadas situaciones o contextos (Hofmann, Friese y Strack, 2009; Metcalfe y Mischel, 1999). Este síntoma aparece reflejado en un gran número de cuadros que pueden ir desde una simple disfunción hasta diagnósticos de déficit de atención por hiperactividad (Nigg, 2001), adicción a sustancias de abuso (Jentsch y Taylor, 1999) o incluso esquizofrenia (O'Donnell, 2011). Los procesos impulsivos se han descrito habitualmente de, al menos, dos formas diferentes. Una de ellas hace referencia a una forma *lenta* que implica deliberación y acción aun considerando sus consecuencias negativas. Por otro, se encuentra la forma *rápida* y sin previsión de consecuencias ni a corto ni a largo plazo (De Young, 2010). Esto se ha traducido en dos modelos denominados generalmente como *cool vs hot*, *top-down vs bottom-up*, *stopping vs waiting*, *action restraint vs action cancellation* o *motor vs choice* (Castellanos, Sonuga-Barke, Milham y Tannock, 2006; Lawrence, Clark, Labuzetta, Sahakian, Vyakarnum, 2008; Nigg, 2005; Robinson y otros, 2009; Roiser y otros, 2009; Urcelay y Dalley, 2012). Esta actividad es fácilmente medible tanto en humanos como en modelos

Introducción

animales. De hecho, se ha utilizado para analizar a pacientes con TDAH (Solanto y otros, 2001). Esta visión hace del análisis de la conducta impulsiva una dimensión cuantitativa (Bari y Robbins, 2013), lo que permite una cuantificación del nivel de impulsividad de individuos, tanto en modelos humanos como no humanos, dependiente de variables tanto internas como externas. En este sentido las variables motivacionales pueden modular el nivel de expresión de esta conducta, generando un marco explicativo más general. Todo ello se traduce en una facilitación para el estudio de modelos de impulsividad desde las teorías del aprendizaje actualmente vigentes. En los siguientes apartados se profundizará en los modelos animales de autoldeamiento que permiten diferenciar entre poblaciones denominadas *Sign Tracker (ST)* y *Goal Tracker (GT)*. A la primera de ellas, las denominadas seguidoras de signo, se le ha asociado un perfil de control de impulsos bajo, o una reducida capacidad inhibitoria una vez se presenta el estímulo condicionado, lo que permitirá un acercamiento a los procesos cognitivos inhibitorios mediante una respuesta motora.

Los estudios en modelos animales señalan al córtex prefrontal, en su extensión ventromedial, junto al núcleo Accumbens (Nac) como estructuras directamente vinculadas al control y regulación de los impulsos (Bari y Robbins, 2013; Feja y Koch, 2015). Sin embargo, varios estudios señalan que el proceso es mucho más complejo, e incluyen también otras estructuras como el estriado dorsal. Este hecho hace de este trastorno un cuadro complejo, que abarcaría una extensión tanto cortical como subcortical y que en última instancia su etiología podría indicar la presencia de diferentes tipos de impulsividad dependiendo de las áreas afectadas (Dalley, Everitt, Robbins, 2011). Es por ello que el uso de pruebas análogas a las usadas en experimentación animal facilitarían una identificación más ajustada del cuadro en humanos y más objetiva que las actuales pruebas basadas en auto-informes (Bari y Robbins, 2013). En la práctica clínica son estas pruebas basadas en informes y autoinformes las principales herramientas para el diagnóstico de los trastornos de atención e impulsividad.

1.3. La impulsividad y los cuadros de TDAH

La atención es un proceso psicológico básico que facilita el control de los procesos cognitivos. Tradicionalmente se ha distinguido entre diferentes dimensiones de la atención que en los modelos actuales han sido asociados a diferentes redes neuronales. Por lo tanto, la atención no se trata de un concepto unitario (Castillo Villar, 2009; Fuente Arnanz y Pousada, 2014). Uno de los modelos más completos sobre los procesos atencionales es el propuesto por Posner y Petersen (1990). En sus diferentes formulaciones, este modelo, ha modificado conceptualmente los principios básicos de su propuesta original y actualmente permite distinguir entre varias funciones atencionales. Concretamente propone la existencia de tres redes: la red de orientación, de alerta y por último de control ejecutivo. Cada una de ellas tendría su propia función, sustentada por un circuito cerebral asociado y mediada por un neuromodulador diferente. Este modelo se ha visto ampliado y reformulado en varias ocasiones, destacando el valor de los estudios que enfatizan las diferencias individuales entre grupos de sujetos (Petersen y Posner, 2012).

La red ejecutiva ha sido la red que más directamente se ha relacionado con los procesos dirigidos a metas, la frontalidad y el control de acciones. No es de extrañar que los trastornos de la atención y la hiperactividad/impulsividad hayan ido de la mano. Así, cuando se sospecha de cuadros de hiperactividad se analiza automáticamente su efecto sobre la atención. Sin embargo, desconocemos actualmente si los trastornos atencionales en los cuadros de TDAH son causa, efecto o simplemente forman parte de circuitos compartidos.

El TDAH es un trastorno multidimensional, que se caracteriza por un patrón mixto de síntomas que se puede dividir en dos categorías generales: problemas de atención y de hiperactividad más impulsividad (American Psychiatric Association, 2013). Para Barkley (2015) es un trastorno del desarrollo del autocontrol que engloba problemas para mantener la atención y para controlar los impulsos además del nivel de actividad.

Introducción

Estos pacientes suelen describirse como niños continuamente distraídos y con gran dificultad para trabajar en una sola tarea durante períodos prolongados de tiempo. Debido a la atención poco consistente suelen cambiar de foco de un estímulo a otro. Su impulsividad les hace además ser más accidentados, con facilidad para crear o implicarse en problemas con sus compañeros de clase y amigos, interrumpiendo fácilmente las actividades en el aula. La hiperactividad se presenta a modo de excesiva inquietud. Este trastorno debe aparecer pronto en el desarrollo, afectando a la habilidad del niño para cumplir con éxito aquello que se le exige para su edad, mantener en su mente metas futuras, así como las consecuencias de su comportamiento.

Durante la adolescencia, los síntomas de hiperactividad e impulsividad suelen disminuir, aunque son una clara población de riesgo debido a que esta población presenta una mayor prevalencia de baja autoestima, una red de relaciones sociales empobrecida, un mayor número de conflictos familiares, delincuencia y consumo de sustancias tóxicas (Faraone y Biederman, 2011). En resumen, el conjunto de síntomas que presenta el trastorno se puede organizar en tres categorías o grupos (Killeen, Russell y Sergeant, 2013):

- I. Inatención y problemas en función ejecutiva, que se caracterizan por una incapacidad para mantener la atención, dificultades para organizarse y problemas para terminar tareas y pérdida de objetos.
- II. Hiperactividad, habla excesiva, inquietud motora y dificultad en el juego tranquilo.
- III. Impulsividad, conducta inapropiada, comisión de errores frecuentes, problemas para inhibir conductas.

La prevalencia se estima en alrededor del 5% para niños (Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling y Rohde, 2014), aunque dicha cifra ha sido muy cuestionada. Otros estudios indican que las fluctuaciones y el aumento de la prevalencia en TDAH a lo largo del tiempo podrían explicarse por diferentes causas. Entre ellas destacan los cambios en los criterios del diagnóstico, el desarrollo de políticas en educación especial, el aumento de

la conciencia de la existencia del trastorno y el acceso a los servicios médicos de la población (Fombonne, 2009). Por otro lado, surge un inconveniente para la estimación, ya que parece variar según el procedimiento, la disposición geográfica y el criterio adoptado por los clínicos hasta llegar al diagnóstico (Polanczyk, De Lima, Horta, Biederman y Rohde, 2007). Aun así, la prevalencia actual en la población de trastornos por hiperactividad es relativamente alta, especialmente en niños en edad escolar (Dopheide y Pliszka, 2009; Slezak, Ricaurte, Tallarida y Katz, 2014).

La forma de tratar el trastorno presenta dos líneas diferenciadas y una tercera que combina ambas líneas. Es decir, puede ser abordado desde una perspectiva psicológica, desde otra farmacológica o desde ambas conjuntamente. Sin embargo, y dado que existe cierto consenso en relación al posible origen neuroquímico del trastorno (Banich y otros, 2009), el tratamiento que suele utilizarse principalmente es la administración de psicoestimulantes. Estos permiten en un elevado número de casos reducir la frecuencia y duración de los síntomas a largo plazo (Shaw y otros, 2012), aunque dejan de ser efectivos cuando los casos de TDAH presentan comorbilidad con otros trastornos (Hechtman, 2011). El uso de antidepresivos tricíclicos ha dado también buenos resultados (Spencer y otros, 1996; Wilens, Biederman, Spencer y Princey, 1995), incluso los inhibidores de la monoamino oxidasa, aunque estos si presentan un mayor riesgos por los efectos cruzados que pueden presentar con otras drogas, hecho que limita su uso (Ernst, 1996).

El TDAH es un trastorno especialmente heterogéneo y diversos estudios indican una falta de marcadores biológicos que permitan hacer diagnósticos más precisos. Además, destacan dos modelos principales. Uno de ellos implica circuitos fronto-estriatales-cerebelares relacionados con procesos de control de la forma arriba-abajo (*top-down*) y relacionados con déficits ejecutivos. El otro incluye circuitos estriatales y límbicos vinculados a procesos de abajo-arriba (*bottom-up*), y está más relacionado con déficits motivacionales asociados a procesos de aprendizaje asociativo y recompensa (Baroni y Castellanos, 2015). Desde una perspectiva neurológica, los estudios de neuroimagen

Introducción

han detectado retraso en el crecimiento cerebral, así como hipoactividad en regiones frontales y ganglios basales de pacientes con TDAH (Dickstein, Bannon, Castellanos y Milham, 2006; Faraone y Biederman, 2011), lo que podría justificar la posible alteración de la función ejecutiva. Estudios recientes proponen la participación de otras estructuras no frontales como el cerebelo, zonas parietales y lóbulos temporales (Cherkasova y Hechtman, 2009), además de incluir los genes DRD4 y DAT en la etiología del trastorno, aunque parece necesario la coexpresión de otros genes (Faraone y Doyle, 2000). Todo ello hace de este trastorno un trastorno altamente heterogéneo, lo que indica posiblemente la presencia de una etiología múltiple. Desafortunadamente, la correspondencia entre diferentes factores etiológicos presenta una expresión clínica similar, lo que hace mucho más complejo el estudio de fenotipos específicos a nivel puramente descriptivos.

En los últimos años se ha incluido este trastorno dentro de los manuales diagnósticos. En el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) aparece este trastorno en la Sección II, concretamente dentro de los *Trastornos del Neurodesarrollo*. En el cuadro 2 aparecen los criterios diagnósticos descritos en la última versión de este manual.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad	
A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo que se caracteriza por I y/o II	
<i>I. Inatención</i>	<i>II. Hiperactividad/Impulsividad</i>
a) Fallos en prestar atención a los detalles/descuidos	a) Con frecuencia juguetea manos pies asiento/se retuerce
b) Dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas	b) Se levanta en situaciones en las que se espera esté sentado
c) Parece no escuchar cuando se le habla directamente	c) Corretea o trepa en situaciones no apropiadas
d) No sigue instrucciones o no termina tareas escolares	d) Incapaz de jugar tranquilo
e) Dificultad para organizar tareas o actividades	e) Actuando como si lo impulsara un motor

f) Con frecuencia evita/disgusta iniciar tareas con esfuerzo mental sostenido	f) Con frecuencia habla excesivamente
g) Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades	g) Responde inesperadamente antes de terminar preguntas
h) Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos	h) No espera turnos con frecuencia
i) Olvido de actividades cotidianas	i) Interrumpe o se inmiscuye con otros en juegos, conversaciones

B. Algunos síntomas presentes antes de los 12 años
 C. Síntomas presentes en dos o más contextos
 D. Pruebas claras de interferencia social
 E. No curso con esquizofrenia u otro trastorno psiquiátrico
 Especificar si:
 -Presentación combinada: AI+ AII más de 6 meses
 -Predominante falta de atención: AI no AII, últimos 6 meses
 -Predominante hiperactiva/impulsiva: AII no AI, últimos 6 meses
 Especificar si:
 -En remisión parcial: previamente sí se cumplían y últimos seis meses no se cumplen todos, pero sí afectación social
 Especificar gravedad actual:
 -Leve: pocos síntomas poco deterioro
 -Moderado: entre leve y grave
 -Grave: mucha sintomatología aparte de lo necesario para el diagnóstico

En esta versión del DSM-5 se han ampliado o modificado los criterios diagnósticos. Es especialmente relevante la inclusión del diagnóstico en adolescentes y adultos, por un lado; por otro, se ha cambiado la edad para la aparición de los síntomas en niños, pasando de 7 años a 12 años (Epstein y Loren, 2013). Con respecto a los subtipos se han sustituido por especificadores de presentación. Y, por último, la posibilidad de diagnóstico de comorbilidad con trastornos del espectro autista (ver cuadro 3).

Los modelos explicativos oscilan entre los que plantean el TDAH como la afectación de un único aspecto relacionado con la inhibición de respuesta y los modelos que plantean que el trastorno es el reflejo de múltiples déficits (Artiaga-Pallarés, 2009). Las

Introducción

propuestas de déficit único están relacionadas con una baja capacidad en el control inhibitorio, regulación del estado y evitación de la demora. Por otro lado, los modelos de déficit múltiples engloban el modelo de Sanuga-Barke (1992) y los modelos basados en la comorbilidad lo identifican con dislexia y autismo. Dentro del primer modelo, Barkely (1997) señala la ausencia de capacidad para inhibir una respuesta frente a un estímulo atractivo e irresistible al que hay asociado un refuerzo inmediato. Añade además que este rasgo se asocia con un deterioro conductual de memoria de trabajo no verbal, de internalización del lenguaje y autorregulación del que depende parcialmente esa inhibición. Por otro lado, Brown (2006) señala que el TDAH no se debe a déficits en los procesos, sino más bien a la regulación y el control que se ejerce sobre esos procesos, lo que explicaría el modelo inatento, aunque no el impulsivo-hiperactivo.

Cuadro 3. Comorbilidad en TDAH

Actualmente se consideran que existen diversos trastornos comórbidos comunes en el TDAH que son de especial relevancia por el impacto que producen en edades adultas:

- Dificultades desarrollo y aprendizaje (Weinberg y otros, 1989)
- Abuso de sustancias y dependencias a drogas (Lee, Humphreys, Flory, Liu y Glass, 2011)
- Ansiedad, depresión y trastornos emocionales (Biederman, Newcorn y Sprichy, 1991; Wimberg, 2013)
- Trastornos del espectro autista y Asperger (Artigas-Pallarés, 2009)
- Trastornos de personalidad, como trastorno antisocial, bipolaridad, personalidad límite especialmente asociados a conducta impulsiva (Moeller y otros, 2001)

Las pruebas de evaluación en la práctica clínica para el TDAH son variadas, entre ellas encontramos la anamnesis o historia clínica, la exploración psicofísica, pruebas para medir atención como el D-2, cuestionarios específicos para inteligencia global (por ejemplo el test WIS- WAIS), pruebas perceptivo-espaciales generales para medir la madurez perceptivas y criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (Garrido-Landívar, 2010). Estos procedimientos nos permiten un acercamiento al trastorno exclusivamente a nivel descriptivo y con el objetivo de un

diagnóstico. Sin embargo, necesitaríamos un enfoque completamente diferente, basado más en el estudio de los rasgos de vulnerabilidad que en los criterios diagnóstico de un trastorno cognitivo. Una de estas iniciativas va unida a la idea de desarrollo de endofenotipos. Este sistema de análisis nos permitiría adentrarnos en el desarrollo de la sintomatología previa a la aparición del trastorno, convirtiéndose así en una posible herramienta eficaz para la detección precoz (Sonuga-Barke y Halperin, 2010). En este sentido, los modelos animales de enfermedad mental podrían ser una herramienta útil para caracterizar los indicadores como marcadores biológicos para facilitar la clasificación adecuada de las posibles disfunciones cognitivas en los seres humanos (Vargas, Díaz, Portavella y López, 2016). El procedimiento de automoldeamiento en ratas y su aplicación en modelos humanos podría ayudar a identificar marcadores biológicos de impulsividad y definir endofenotipos específicos asociados al trastorno. El desarrollo de endofenotipos podría ser, en este sentido, más adecuado para la aplicación efectiva de objetivos farmacológicos y tratamientos conductuales que la mera clasificación tradicional de enfermedades mentales basada en escalas de diagnóstico.

1.3.1. Protocolo detección de TDAH en la práctica

Actualmente la ley que regula los procedimientos de detección y abordaje del TDAH en España es la *Instrucción de 8 de marzo de 2017, de la dirección General de Participación y Equidad, por las que se actualiza el protocolo de detección, identificación del alumnado con necesidades específicas de apoyo educativo y organización de la respuesta educativa*. Esta sigue actualmente en proceso de unificación y su aplicación está lejos de ser un protocolo único en la práctica.

Los protocolos de detección de TDAH en Andalucía se desarrollan de forma distinta en el ámbito público y privado. En el procedimiento público puede iniciarse en el centro escolar, o bien por sospecha de las familias de un posible comportamiento disruptivo, en el que se observa falta de atención y falta de inhibición conductual que interfiere con

Introducción

la vida normal del niño. Concretamente la recomendación por parte del centro es acudir a consulta de atención primaria (en este caso pediatría). Durante todo este tiempo no se hace valoración alguna, y si el pediatra considera, se deriva el caso a la Unidad Salud Mental Comunitaria de cada zona. Solo con un informe por parte del centro escolar, de la posible sospecha, y un listado detallado de conductas disruptivas permitirá que el caso siga adelante para revisión.

Una vez el caso llega a la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil (USMIJ) de edades que oscilan entre los 7 y los 12 años son evaluados por el psicólogo y psiquiatra con las siguientes pruebas:

- I. de inteligencia: WISC.
- II. de atención e impulsividad: STROOP, CARAS-R, CP a lo que se añade las observaciones del terapeuta ocupacional.
- III. cuestionario a familias y profesorado: CONNERS.

Si al final de este proceso se diagnóstica de TDAH positivo, los pacientes son sometidos al tratamiento que normalmente es indicado por el facultativo de salud primaria. Los niños que han superado los 13-14 años al acabar este proceso son tratados directamente por la Unidad de Adultos, ocupándose además del tratamiento el terapeuta ocupacional.

En la evaluación privada normalmente se utiliza una mayor variedad de pruebas de detección. Entre ellas se encuentran las pruebas ya mencionadas y aquellas que usan realidad virtual como es el AULA NESPLORA, además de entrevistas a la familia con la figura del neuropediatra que sigue estrechamente la evaluación.

Aunque el protocolo de actuación es claro, las pruebas de detección usadas por los clínicos son diferentes. Además, y tal y como apuntábamos anteriormente, hay una falta de estandarización de instrumentos y criterios a la hora de realizar una evaluación. Es por ello que el uso de modelos animales en el ámbito clínico podría ser una alternativa a esta falta de estandarización, facilitando hacer una valoración basada en datos experimentales donde podría cuantificarse tanto el trastorno como las necesidades de

atención a los sujetos. Un gran número de estudios en modelos animales nos han permitido diferenciar poblaciones de sujetos que responden a modelos de impulsividad teniendo en cuenta el patrón de comportamiento (Flagel, Watson, Robinson y Akil, 2007, Flagel, y otros, 2011; López Karlsson y O'Donnell, 2015; Robinson y Flagel, 2009). Estos estudios son interesantes desde el punto de vista neurobiológico y conductual, ya que en ocasiones se ha intentado identificar los trastornos atencionales como uno de los procesos derivados de esta actividad neurobiológica.

1.3.2. TDAH, tratamiento y detección temprana de subtipos

El principal tratamiento farmacológico que se ha usado para reducir la sintomatología del TDAH es el metilfenidato, un psicoestimulante que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA). Los medicamentos estimulantes mejoran los síntomas centrales del trastorno, pero están asociados a efectos secundarios que pueden ser potencialmente peligrosos. Por ejemplo, se ha observado que el metilfenidato altera la atención selectiva amplificando la saliencia incentiva. En un experimento con humanos se observó que dicho fármaco amplificó el procesamiento de los objetos que debían ser ignorados, causando interferencia con el objetivo de identificación de la tarea principal y aumentando los tiempos de reacción al responder (Ter Huurne y otros, 2015). No obstante, estos resultados están limitados al tipo de tarea ejecutada, pero es interesante observar los efectos del fármaco en el contexto escolar. En este sentido, sus posibles beneficios se combinan con los problemas de interferencia. Además, aunque la administración sistémica de estimulantes como el metilfenidato mejora los síntomas, un porcentaje de los afectados sigue sin responder al tratamiento de forma adecuada. Esto genera el inicio de continuos cambios de tratamientos hasta alcanzar el adecuado. Así, cuando hay baja respuesta al tratamiento, la terapia comienza a cambiar de principio activo hasta que en algunos casos termina en la administración de neurolépticos. Es decir, pasarían del consumo de estimulantes de catecolaminas al tratamiento de bloqueo

Introducción

de la actividad de éstas. Es quizás esta una de las razones con más peso para entender la existencia de etiologías diferentes en los cuadros de impulsividad/hiperactividad.

Actualmente no tenemos herramientas de diagnóstico que nos permitan identificar a estas diferentes poblaciones dentro de un mismo diagnóstico. Además, existe una gran controversia acerca de si el TDAH se diagnostica en exceso o no, y una gran variabilidad en el rango de tasa de prevalencia del trastorno (Polanczyk y otros, 2007), lo que justificaría establecer un acercamiento diferente al diagnóstico tradicional. En este sentido, el uso de modelos animales para intentar fenotipar a poblaciones podría ser una estrategia interesante para abordar el problema y su complejidad etiológica.

1.4. Modelos animales para el estudio de la impulsividad

La impulsividad es un constructo que está adquiriendo gran importancia para el diagnóstico de alteraciones de la conducta. Se define como la tendencia a responder o tomar decisiones prematuramente o de forma indebidamente arriesgada, es decir, sin la previsión adecuada. Aunque hay ocasiones en que una respuesta rápida de forma arriesgada pueda suponer una ventaja, una generalización de este tipo de respuestas ante diferentes tipos de situaciones se considera desadaptativa por sus potenciales consecuencias negativas. Por tanto, la impulsividad es un constructo dimensional que describe desde conductas de población normativa hasta un amplio rango de síntomas psiquiátricos que se expresan en patologías como el TDAH, fases maníacas de los trastornos bipolares, trastornos obsesivo-compulsivos, adicción de sustancias de abuso, esquizofrenia o Parkinson, entre otras.

Actualmente, el concepto de impulsividad no es unitario y engloba un amplio rango de conductas que van desde desinhibición motora hasta problemas en la toma de decisiones. Por tanto, se trabaja con la idea de que existen varias formas de control de impulsos que afectan a procesos cognitivos concretos y que están mediadas por diferentes estructuras neurales. Aunque existe una amplia variedad en las clasificaciones

de impulsividad, existen al menos tres categorías que han sido ampliamente estudiadas. Estas tres categorías, basadas en los análisis de factores de cuestionarios de impulsividad como el BISS-11 (Winstanley, 2011), son: motora, déficit de planificación y atencional (Patton, Stanford y Barratt, 1995). El componente motor refleja la espontaneidad o la acción sin la debida reflexión, mientras que la impulsividad no planificada refleja una falta de reflexión sobre consecuencias futuras. El dominio de la atención o cognitivo muestra el grado en que un individuo puede centrarse en la tarea en cuestión o tolerar la complejidad cognitiva. Aunque otros autores plantean diferentes categorías de impulsividad, estas pueden asociarse con algunas de las definidas en esta clasificación. De hecho, en la práctica clínica los pacientes suelen tener problemas en más de una categoría, haciendo referencia el diagnóstico al aspecto del control impulsivo que está más afectado (Winstanley, 2011). Al intentar adaptar la medición de estos parámetros a pruebas objetivas de comportamiento, las dimensiones motoras y de planificación cuentan con numerosos paradigmas conductuales que pueden usarse en diferentes especies. Sin embargo, la dimensión atencional ha sido más problemática de aislar, ya que por su “complejidad cognitiva” se solapa con una amplia gama de funciones ejecutivas.

1.4.1. Modelos animales de impulsividad

A menudo en la práctica clínica se miden los niveles de impulsividad por medio de autoinformes, como en el caso de la escala de impulsividad de Barratt (BIS) (Dalley y otros, 2011). A pesar de la utilidad de estas medidas, el gran problema que subyace a ellas es que las medidas son subjetivas y ello puede provocar que los resultados recogidos no reflejen los valores objetivos. De hecho, no es raro que las medidas de impulsividad carezcan de una alta correlación entre ellas, hecho que va en línea con la idea de que la impulsividad no es un concepto unitario. En cualquier caso, se han desarrollado diversas medidas objetivas de conducta impulsiva que puede ser usadas en diferentes especies, lo que supone una ventaja a la hora de homogeneizar el concepto y

Introducción

establecer las bases neurales de las diferentes formas de impulsividad. A continuación, se describen algunos de los modelos conductuales más utilizados para el estudio de la conducta impulsiva.

1.4.1.1. Modelos animales de impulsividad motora

Los procedimientos conductuales más usados para medir la impulsividad motora son los que incluyen inhibición de respuesta como la Tarea de la Señal de Stop (SST), la tarea de *go/no-go* o las que incluyen la medición de una respuesta prematura como la Tarea de Ejecución Continua (CPT) o la Tarea de Tiempo de Reacción Serial de Cinco Opciones (5CSRRT).

La tarea SST ha sido ampliamente usada en humanos para medir inhibición de respuesta y control volitivo (Logan, 1994). Un déficit en la respuesta de inhibición está asociado con impulsividad. En esta tarea, al contrario que en otras similares como la tarea de *go/no-go*, la inhibición se aplica tras el inicio de la respuesta y no antes del inicio de la misma, lo que distingue entre la impulsividad de espera y de parada (Dalley y otros, 2011).

En la CPT los sujetos tienen que escanear una secuencia de 5 dígitos y responder cuando los números coinciden con un estímulo objetivo. Los errores de “falsa alarma” ocurren cuando el sujeto responde a una secuencia que es idéntica al objetivo, con la excepción del número final (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome y Beck, 1956; Wilkinson, 1963). Este tipo de errores son respuestas impulsivas, ya que el sujeto responde de manera prematura antes de procesar la secuencia completa. La tarea equivalente para su uso en roedores es la 5CSRRT, la cual proporciona medidas de atención e impulsividad motora independientes (Carli, Robbins, Evenden y Everitt, 1983). Cuando se usa en roedores los dígitos son reemplazados por estímulos visuales (luces) y se requiere que el animal responda en la ubicación correcta para obtener la recompensa. Las respuestas realizadas prematuramente, antes de que se haya presentado la luz, proporcionan un índice confiable de impulsividad y se consideran análogas a los errores de comisión cometidos

en la CPT. Además de la similitud conductual, los circuitos neuronales y la neuroquímica que subyacen al rendimiento de la CPT y la 5CSRTT muestran un grado considerable de correlación entre los dos paradigmas dependientes de las especies (Robbins, 2002). Recientemente la 5CSRTT ha sido adaptada para su uso en humanos en una versión de cuatro elecciones (4CSRTT) que hace que ambas tareas sean más comparables (Voon y otros, 2016).

En roedores se ha descrito que la tendencia a responder prematuramente en el 5CSRTT varía considerablemente entre individuos, haciendo que este dato pueda utilizarse como una medida de impulsividad individual. Estas diferencias individuales en las respuestas prematuras al 5CSRTT en roedores están asociadas con un incremento en la propensión por el refuerzo. Esto ha hecho de esta técnica un procedimiento ideal para el uso de diferentes sustancias como cocaína, nicotina y sacarosa en modelos animales de adicción (Dalley y otros, 2007, Diergaarde y otros, 2008; Diergaarde, Pattij, Nawijn, Schoffmeier y De Vries, 2009; Robbins, 2002). Las variaciones en respuestas prematuras en 5CSRTT son heredables al menos durante cuatro generaciones y están asociadas al cromosoma 1 que incluye genes para proteínas sinápticas y para receptores GABA y mGluR5 (Robbins y Dalley, 2017). Este hecho ha generado un considerable interés por la naturaleza de un potencial perfil conductual. Este fenotipo es bastante específico, dado que los animales altamente impulsivos no mostraban rasgos de hiperactividad ni presentaban predisposición a las reacciones de estrés; así mismo tampoco mostraban un deterioro en aprendizaje pavloviano o instrumental. Simplemente mostraban una leve preferencia a la novedad y, en ocasiones, un ligero deterioro atencional (Dalley y otros, 2011).

1.4.1.2. Neurobiología de la impulsividad motora

Las respuestas prematuras en el 5CSRTT dependen de mecanismos dopaminérgicos en el Nac. La infusión localizada o central de D-anfetamina induce este tipo de respuestas (Cole y Robbins, 1987). Además, estas pueden ser bloqueadas mediante la infusión en el Nac de antagonistas D1 y D2. Más concretamente, la lesión del *core* incrementa las

Introducción

respuestas prematuras mientras que la del *shell* las reduce (Murphy, Robinson, Theobald, Dalley y Robbins, 2008). Estos resultados sugieren una forma de proceso oponente en el control de esta conducta. De hecho, se ha asociado una elevada liberación de DA en el *shell* con conductas impulsivas (Diergaarde y otros, 2008). Por el contrario, estudios de resonancia magnética muestran que el *core* izquierdo de ratas impulsivas muestra una actividad reducida de GABA descarboxilasa (GAD) y una reducción de proteínas sinápticas. Por tanto, el *shell* y el *core* interactúan en el mantenimiento de esta forma de impulsividad. Por una parte, el aumento de DA en el *shell* aumenta la actividad de esta estructura que es contrarrestada por la actividad del *core*, aunque en el caso de las ratas impulsivas existe una reducción de actividad en el este último (Caprioli y otros, 2013). La administración intravenosa de cocaína o la administración oral de metilfenidato reducen las respuestas prematuras en ratas impulsivas y las aumenta en ratas no impulsivas. En humanos, la administración aguda de anfetamina y metilfenidato en voluntarios sanos disminuyó las respuestas prematuras tanto en SST (de Wit, Enggasser y Richards, 2002; Overtom y otros, 2009), como en *go/no-go* (de Wit y otros, 2002; Fillmore, Rush y Marcinski, 2003) y en CPT (Losier, McGrath y Klein, 1996; Rapoport y otros, 1978). De forma similar, la cocaína disminuye las respuestas impulsivas en SST (Fillmore, Rush y Hays, 2006) y en la tarea de *go/no-go* en humanos (Fillmore, Rush y Hays, 2005).

Aunque todos estos datos vinculan las conductas impulsivas con el sistema dopaminérgico, un candidato adicional para la modulación de las respuestas impulsivas es la NA central, ya que tanto la cocaína como el metilfenidato afectan a los transportadores de NA. En este sentido, la atomoxetina, un bloqueante de la recaptación de NA, se usa como fármaco antiimpulsivo muy efectivo, ya que a bajas dosis reduce la conducta impulsiva sin afectar a la atención. Además de la DA y la NA, la impulsividad es regulada de forma importante por mecanismos serotoninérgicos (5-HT). La reducción de triptófano aumenta la impulsividad motora en humanos tanto en SST como en tareas de *go/no-go* (Crean, Richards y de Wit, 2002; LeMarquand, Benkelfat, Pihl, Palmour y Young, 1999). Además, esta reducción también aumenta las respuestas

impulsivas en CPT, aunque en este caso se observa este efecto con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (Walderhaug, Landrø y Magnusson, 2008). En general los datos de la literatura sugieren que bajos niveles de 5-HT pueden contribuir a un aumento de la impulsividad bajo determinadas circunstancias.

Diversos trabajos con lesiones han vinculado otras estructuras con las respuestas impulsivas, en concreto la lesión del cortex infralímbico, la corteza cingulada anterior o el hipocampo aumentan las respuestas prematuras en 5CSRTT, lo que sugiere influencias inhibitorias de arriba debajo procedentes de estas estructuras neurales (Dalley y otros, 2011).

En estudios neuropsicológicos en humanos utilizando pacientes con lesiones en el córtex prefrontal (Aron, Fletcher, Bullmore, Sahakian y Robbins, 2003), en paralelo con estudios de neuroimagen en un paradigma SST (Aron y otros, 2006), han identificado una red neural que media la inhibición de la señal de parada. Esta incluye el giro frontal inferior derecho, el área motora suplementaria y los ganglios basales. Esta red se ha replicado hasta cierto punto utilizando un análogo de roedor de la tarea SST. Eagle y otros (2008) descubrieron que lesiones selectivas del córtex orbitofrontal lateral y del cíngulo anterior produjeron una mayor desaceleración de la SST (Eagle y Robbins, 2003). El efecto de la lesión del córtex orbitofrontal lateral fue interesante porque puede representar una región en la que se encuentra un homólogo del córtex frontal inferior humano. Particularmente sorprendente es que las lesiones del caudado-putamen en roedores pueden retrasar significativamente el SST (Eagle y Robbins, 2003). Por el contrario, el daño al núcleo del Nac (que recordemos afecta la respuesta prematura en el 5CSRTT y altera el descuento temporal de la recompensa) no mostró ningún efecto sobre la SST (Eagle y Robbins, 2003). Este hecho de nuevo enfatiza que el concepto de impulsividad puede presentar diferentes formas, cada una de ellas bajo el control de distintas redes neurales. Un estudio más reciente (Eagle y otros, 2011) ha demostrado que los antagonistas de los receptores D1 y D2 localizados en el caudado-putamen generaron efectos opuestos. Mientras que el antagonista del receptor D2 desaceleró el

Introducción

SST, el antagonista D1 lo aceleró. Tal vez esto represente las acciones opuestas de las vías directas (dominadas por receptores D1) e indirectas (dominadas por receptores D2), ayudando en la explicación de por qué un agonista general sistémico de la DA como la L-dopa no tiene un efecto significativo en este paradigma. El bloqueo de la recaptación noradrenérgica atomoxetina, administrado sistémicamente o en el córtex orbitofrontal de la rata también ejerce efectos antiimpulsivos (Bari y otros, 2011), bastante paralelos además a sus efectos sobre otras formas de impulsividad, incluida la respuesta prematura y el descuento temporal (Robinson y otros, 2008).

Otro resultado sorprendente es que las manipulaciones de 5-HT, ya sea a través del citalopram (inhibidor selectivo de 5-HT) o por la reducción profunda de 5-HT en el cerebro anterior, no tienen efectos aparentes en el rendimiento de la prueba SST (Eagle y otros, 2009). Este resultado va en contra del concepto clásico, pero simplificado, de este neurotransmisor como mediador de la inhibición de la respuesta. Por el contrario, la 5-HT es un importante modulador de la respuesta prematura en 5CSRRT (Dalley y otros, 2011; Harrison, Everitt y Robbins, 1997).

4.1.3. Modelos animales de impulsividad por déficit de planificación o toma de decisiones impulsiva: descuento por demora y probabilístico

El concepto que quizás defina mejor este tipo de modelos es el de espera (Patton y otros, 1995). Este concepto enfatiza el hecho de anticipar metas y consecuencias, cuando es importante no solo seleccionar la respuesta correcta, sino ejecutarla en el momento y el lugar adecuados. Estos procesos se han asociado a la función de las redes neurales de los ganglios basales incluyendo el Nac y su contribución a las respuestas orientadas a meta relacionadas con la recompensa.

Los procedimientos de gratificación tardía o elección impulsiva se han desarrollado ampliamente en animales, incluyendo palomas y roedores, pero también son aplicables a humanos (Bickel y Marsch, 2001; Bradshaw y Szabadi, 1992; Dalley y otros, 2011; Mazur, 1989). Por ejemplo, se ha observado que ciertos grupos de pacientes, en particular los adictos a sustancias de abuso, descuentan a tasas significativamente más

pronunciadas que los voluntarios sanos. En otras palabras, exhiben elección impulsiva que puede ser cuantificada.

En los procedimientos de descuento temporal o descuento por demora, el sujeto debe elegir entre una recompensa pequeña inmediata o una mayor pero demorada. La conducta resultante puede modelarse como una función hiperbólica en la que la constante k proporciona un índice de recompensa de descuento temporal y, por tanto, de elección impulsiva. Un procedimiento similar es el de “descuento probabilístico” en el que se miden los aspectos de riesgo de la conducta impulsiva. En este caso el sujeto elige entre una recompensa pequeña muy probable y otra mayor, pero menos probable. Este paradigma se ha usado mucho en humanos en estudios relacionados con la adicción a juegos de apuestas. Además, también es importante la capacidad de acumular suficiente información relevante para que una decisión pueda tomarse con confianza. La tendencia a elegir demasiado pronto en condiciones de poca evidencia acumulada se conoce como “impulsividad reflexiva”. Este concepto ha sido muy importante en psicología del desarrollo, pero recientemente se está empezando a incorporar en estudios de adultos. Este tipo de impulsividad apenas ha sido analizada en animales no humanos. Aunque ambos paradigmas estudian procesos similares, numerosos estudios experimentales muestran que los descuentos temporales y probabilísticos son diferentes (Cardinal, 2006), aunque ambos forman parte de la toma de decisiones en situaciones de riesgo e incertidumbre.

1.4.1.4. Circuitos relacionados con la impulsividad por déficit de planificación

Los estudios sobre las bases neurales de la impulsividad de espera han identificado como estructuras neurales clave al Nac y a la amígdala. En concreto, la lesión de la región *core* del Nac aumenta las elecciones impulsivas en una tarea de descuento temporal. (Cardinal, Pennicott, Sugathapala, Robbins y Everitt, 2001; Pothuizen, Jongen-Rêlo, Feldon y Yeey, 2005). Este aumento no se encuentra tras la lesión del cíngulo anterior o de la corteza prefrontal medial. Algunos autores han planteado que estos resultados podrían reflejar una deficiente discriminación de la magnitud de

Introducción

reforzador (Acheson y otros, 2006) o un problema de memoria en la respuesta demorada (Cardinal y Cheung, 2005). No obstante estudios posteriores han concluido que los efectos de discriminación y demora de reforzadores, aunque presentes, resultan insuficientes para explicar los cambios en la conducta de descuento tras la lesión (Bezzina y otros, 2007; da Costa Araújo y otros, 2009).

El efecto en esta tarea de agonistas dopaminérgicos se ve afectado dependiendo del nivel de impulsividad previo de los animales. Así, en ratas que presentan conductas impulsivas la administración sistémica de d-anfetamina aumentó la preferencia por el refuerzo demorado y este efecto fue reducido por la disminución de 5-HT (Winstanley, Dalley, Theobald y Robbins, 2003). Estudios de microdiálisis en vivo han mostrado cambios selectivos en la concentración de metabolitos DA en la corteza orbitofrontal y de concentración de 5-HT en la corteza prefrontal medial. Estos resultados indicarían que el descuento temporal está modulado por influencias dopaminérgicas y serotoninérgicas, tanto en el Nac como en varias áreas de la corteza prefrontal.

Con respecto a la amígdala e influencias corticolímbicas, se ha descrito que la lesión de la amígdala basolateral (Winstanley, Theobald, Cardinal y Robbins, 2004) o del hipocampo (Cheung y Cardinal, 2005) aumenta las conductas impulsivas de forma similar a lo que ocurre tras la lesión del *core* del Nac. Por el contrario, la lesión del córtex orbitofrontal produce una paradójica preferencia por las recompensas demoradas (Winstanley y otros, 2004). Este resultado podría indicar que el córtex orbitofrontal se encarga de actualizar el valor incentivo de los resultados en respuesta a la devaluación (Schoenbaum, Setlow y Ramusy, 2003). Este resultado contrasta con la ausencia de efecto tras la lesión del cíngulo anterior o de la corteza prefrontal medial (Cardinal y otros, 2001). En estudios donde la lesión se realiza antes del aprendizaje, los resultados indican un aumento de la conducta impulsiva (Mobini y otros, 2002; Rudebeck, Walton, Smyth, Bannerman y Rushworthy, 2006). La inactivación temporal de esta estructura, o la administración directa de antagonistas D2, reduce la conducta impulsiva en ratas impulsivas, pero las incrementa en ratas con un nivel de baja de impulsividad (Zeeb,

Floresco y Winstanley, 2010). Estos resultados indican que, en animales con un alto nivel de elecciones impulsivas, la lesión del córtex orbitofrontal tiende a reducirlas, pero si la demora está señalizada mediante una clave, entonces el efecto de la lesión del córtex orbitofrontal se invierte, es decir, tiende a aumentar las conductas impulsivas.

Estudios de neuroimagen funcional en humanos han encontrado resultados que señalan la existencia de dos sistemas de elección interactivos: un “descuento racional declarativo” que incluye las áreas parietales y el córtex orbitofrontal lateral y un sistema más sensible a efectos inmediatos de recompensa altamente saliente que incluye el córtex orbitofrontal medial y el Nac (McClure, Ericson, Laibson, Loewenstein, Cohen, 2007).

El descuento por probabilidad tiene similitudes con el temporal, pero sus bases neurales son diferentes. El Nac está implicado en el descuento de probabilidad tanto en monos (Fiorillo y otros, 2003) como en humanos (Kuhnen y Knutson, 2003). Además, en ratas la lesión del *core* del Nac (Cardinal y Howes, 2005) y del córtex orbitofrontal (Mobini y otros, 2002) inducen elecciones de evitación del riesgo. Los receptores dopaminérgicos del Nac tienen efectos diferentes. El bloqueo de los receptores D1 reduce las elecciones de riesgo de forma similar a la lesión del *core*, mientras que los agonistas D1 parecen optimizar las elecciones de riesgo. Los antagonistas D3 tienen efectos opuestos a los antagonistas D1 y los receptores D2 parecen no desempeñar ningún papel relevante (Stopper, Khayambashi y Floresco, 2013). En el córtex prefrontal medial, el bloqueo de los receptores D1 también reduce las elecciones de riesgo, mientras que el bloqueo de los receptores D2 tiene efectos opuestos (St Onge, Abhari y Floresco, 2011). En ratas, el córtex orbitofrontal tiene un papel diferente en toma de decisiones de descuento temporal o de riesgo. Así la inactivación temporal de esta área aumenta las decisiones en tareas de riesgo, pero no en las tareas de descuento temporal (Stopper, Green y Floresco, 2014). Este hecho indica que esta estructura tiene un papel selectivo en las decisiones que tienen recompensa incierta, probablemente facilitando la exploración de opciones nuevas al cambiar las contingencias. Por su parte la inactivación del córtex

Introducción

prefrontal medial (prelímico) incrementa las decisiones de riesgo cuando las probabilidades de recompensa son altas inicialmente y van disminuyendo con el tiempo. El efecto es el inverso cuando las probabilidades de recompensa empiezan bajas y van aumentando (St Onge y Floresco, 2010).

En general, si bien está claro que muchos de los mecanismos de toma de decisiones cognitivas parecen superponerse y reclutar redes neuronales similares, existen diferencias importantes, y las redes neuronales en sí mismas pueden solaparse, pero también diferir dependiendo del proceso. Parece haber un excelente potencial de traslación a los estudios humanos de toma de decisiones; sin embargo, todavía estamos un poco lejos de poder definir con precisión qué contribuye cada nodo en una red al procesamiento de la red en su conjunto.

1.4.2. Fenotipando la impulsividad mediante el automoldeamiento

Uno de los paradigmas actuales para el estudio de la conducta impulsiva es el conocido como automoldeamiento. El automoldeamiento (en adelante AM) es un procedimiento experimental mediante el cual un reforzador es precedido por un estímulo neutro. Con los ensayos, estos estímulos llegan a adquirir propiedades predictivas y motivacionales. Este hecho ha permitido el estudio de las relaciones entre la presentación de un estímulo condicionado (EC), las respuestas a la presencia de este y, por último, la presentación del estímulo incondicionado (EI). El término AM, denominado también como *sign-tracking*, describe la progresión de movimientos directos de orientación-aproximación a la clave o EC que precede al EI (Hearst y Jenkins, 1974). Brown y Jenkins (1968) fueron los primeros en sistematizar los resultados de varios experimentos realizados con palomas donde se analizaban diversas variables que afectaban a este procedimiento. Aunque los protocolos iniciales estaban diseñados para palomas, estudios recientes con ratas han puesto de manifiesto que estos procedimientos son también efectivos en esta especie. Además, estos estudios destacan que la conducta ante la llegada de la

recompensa puede dividir a la población en dos grupos claramente diferenciados: los ST y los GT (Flagel y otros, 2011). Estos dos grupos se diferenciarían en el grado en que atribuyen la saliencia motivacional de los diferentes elementos, como son la señal o la recompensa. Los animales ST suelen mostrarse atraídos por la clave que predice la recompensa, mientras que los GT suelen presentar un comportamiento centrado en la llegada de la recompensa (Flagel y otros, 2007). Así, tras la presentación del EC, los ST tienen una ratio de aproximación a la palanca (utilizada como EC) mayor que los GT, que ante la presencia del EC se aproximan en mayor medida a la zona de obtención del reforzador. En este sentido, mientras que los ST atribuyen factores motivacionales al EC, los GT presentan un patrón de respuesta orientado a obtener la recompensa. Los datos sugieren que estos dos patrones de respuestas no pueden ser atribuidos a diferencias en el comportamiento exploratorio en general (Flagel y Watson, 2007). Sin embargo, y aunque ambas respuestas son efectivas para el animal, dado que no existen diferencias en cuanto a la correcta asociación de ambos estímulos, los procesos subyacentes en ambos tipos de comportamiento podrían ser diferentes. Uno de esos procesos podría estar relacionado con la saliencia incentiva de los estímulos. Este término se refiere al componente motivacional del reforzador, en el que la mera información sensorial sobre la recompensa y los estímulos asociados se transforman en claves atractivas y deseadas (Berridge y Robinson, 2003). Los animales ST desean con más fuerza el EC. Caso contrario ocurre con los sujetos orientados a la meta o GT, cuyo deseo se orientaría a la obtención del EI. Flagel y otros (2011) observaron este efecto en roedores. Sus resultados indican que los animales orientados al EC realmente dotaban a este del mismo valor motivacional que al EI. Y una vez que la RC o automoldeada ocurre anticipatoriamente a la presentación del mismo, éste sirve para consolidar la respuesta y fortalecer su asociación con el EI (Pithers, 1985).

Los procedimientos de entrenamiento Pavloviano, concretamente el AM, se están empezando a utilizar con el objetivo de evaluar las diferencias individuales en procesos donde las señales se asocian con recompensas, por lo que este modelo se ha propuesto como clave para el estudio de los trastornos del control de los impulsos o incluso en

Introducción

trastornos relacionados con procesos adictivos (Flagel, y otros 2007; Vargas y otros, 2016). Y lo son porque la forma de relacionarse los sujetos con los estímulos antecedentes podría ser un factor importante en el estudio de factores de riesgo. En un gran número de preparaciones experimentales se aprecia como determinados individuos realizan elecciones y priorizan metas usando complejos procesos en los que se asigna valor a los estímulos previos que van seguidos de recompensas, con independencia de su relación causal (Flagel y otros, 2011).

1.4.2.1. Principales características del automoldeamiento

El procedimiento estándar de AM en ratas consiste en el encendido de una palanca durante 8 segundos y, tras el apagado, la administración de una recompensa. Brown y Jenkins (1968) propusieron inicialmente que el AM era un procedimiento de naturaleza instrumental. Sin embargo, se ha constatado que este fenómeno es independiente de la conducta emitida por el animal y además se mantiene tras el entrenamiento en omisión (Locurto, Terrace y Gibbon, 1981). En general, el procedimiento de AM implica que, en cualquier situación de condicionamiento, el comportamiento del animal puede ser sensible a cualquier tipo de estímulo, controlando el tipo de respuesta empleada como operante y facilitada por el tipo de reforzador utilizado (Boakes, 1977). Las variables más destacadas que se relacionan con la adquisición y el mantenimiento de las respuestas en AM y que son importantes para caracterizar el fenómeno son, entre otras, las siguientes (Hearst y Jenkins, 1974):

I. La correlación entre el estímulo y el reforzador

Diferentes estudios han demostrado que la conducta se mantiene incluso cuando el EC deja de ser contingente con el reforzador, es decir, que la conducta se mantiene una vez adquirida a pesar de un entrenamiento en el que las recompensas son intermitentes o se procede a un entrenamiento de omisión (Wasserman, Franklin y Hearst, 1974).

II. Parámetros temporales

Los factores temporales tienen una gran influencia en este procedimiento, siendo entre 3 y 8 segundos el mejor intervalo temporal entre la presentación del EC y el EI como se aprecia en estudios con palomas (Brown y Jenkins, 1968).

III. Exposición previa del reforzador

Es importante además tener en cuenta factores como el emplazamiento temporal de la clave, la experiencia previa con claves relacionadas así como la configuración de claves específicas en la situación de reforzamiento (Allaway, 1971).

IV. Tipo de estímulo condicionado (EC)

El tipo de modalidad sensorial también se ha mostrado como factor importante. Así, en palomas las señales visuales suelen ser más fácilmente reconocidas que las auditivas. En relación a la localización, entendida como la relación a la distancia del EC y la localización del reforzador, indicar que los animales muestran AM incluso cuando el EC se sitúa a una distancia considerable del EI (Wasserman, 1973). Finalmente, también son importantes otras propiedades físicas (Smith 1970), como por ejemplo que sea un EC serial (Wasserman, 1973).

V. Tipo de reforzador (EI)

Los estudios realizados en palomas por Wolin (1948) señalaban que las conductas de aproximación y consumatorias eran diferentes dependiendo de si se utilizaba como EI agua o alimentos sólidos. Otros estudios han utilizado diferentes tipos de EI, como estimulación eléctrica (Peterson y otros, 1972), fuentes de calor (Wasserman, 1973) o shock eléctrico (Rachlin, 1969).

En relación con el EC, (Buzsáki, 1982) añade que este no solo sería una señal, sino que además funcionaría como una guía espacial para orientar al animal en el contexto. Por su parte, Robinson y Berridge (1993) apuntan al concepto de saliencia incentiva para explicar la respuesta de los sujetos ante un procedimiento de AM. Este concepto, no

Introducción

exento de polémica, relaciona lo deseable o llamativo que es un estímulo con la motivación que genera por alcanzarlo (Berridge, 2007; Robinson y Berridge, 1993), por lo que, aquellos EC contingentes con el EI adquirirían propiedades predictivas, además de un valor incentivo que será el causante con toda probabilidad de desencadenar cambios en los estados emocionales y motivacionales (Stewart, de Wit y Eikelboom, 1984; Childress, Brewerton, Hodges y Jarrell, 1993).

Este procedimiento ha sido estudiado en una gran variedad de especies, que incluyen a peces, aves, perros, monos y también en niños (Locurto y otros, 1981), por lo que existe una clara generalidad del fenómeno. Sin embargo, y a pesar de la aparente simplicidad del procedimiento, los principios básicos del mismo están lejos de ser completamente entendidos.

1.4.2.2. Fenómeno de automoldeamiento en ratas

El término AM ha sido usado en la terminología de la psicología experimental tanto como proceso como fenómeno. Boakes (1977) propuso que el AM se mantiene por dos contingencias, las que se establecen entre el EC y el reforzador y entre la respuesta y el reforzador. Esta sería la posible razón por la que los animales se aproximan al estímulo por su carácter predictivo y además facilita la asociación RC-EI. La principal observación que se aprecia de los experimentos con AM es que los animales se comportan como si su conducta modificara la cantidad de reforzador que obtienen; sin embargo, su conducta es independiente de la obtención del reforzador. Por tanto, el AM es el resultado de la habilidad del animal para generar correlaciones entre los eventos que ocurren en un momento y un lugar (Davis y Hurwitz, 1977; Peterson y otros, 1972; Savage, 1975).

Inicialmente los comportamientos GT y ST fueron propuestos como dos estilos de comportamiento de tipo competitivo. Estas diferencias individuales en el procesamiento de señales podrían definir los extremos de una población (Flagel y otros, 2007). Es decir, el modo en el que responden diferencialmente a las claves permite observar dos formas

de comportamiento motivado por variables que parecen presentar valores significativamente diferentes (Sarter y Phillips, 2018). En este sentido Flagel y otros, (2011) señalan que el modo en el que los individuos responden a las señales, y se aproximan a ellas según su preferencia, puede ser utilizado para medir conductas desadaptativas. Por ejemplo, Flagel y otros (2014) mostraron que los animales con un perfil ST correlacionaban con niveles más altos de comportamiento agresivo, impulsividad y rasgos relacionados con la adicción (Flagel y otros 2014). Además, los estudios electrofisiológicos han mostrado niveles más altos de liberación de Da en el NAc después de la presentación del EC en animales ST (Flagel y otros, 2011). Estas diferencias podrían indicar la posibilidad de que los ST presenten un factor de riesgo superior para determinados trastornos mentales, especialmente aquellas relacionadas con el control de impulsos (Flagel y Robinson, 2017; Flagel y otros, 2011; López y otros, 2015; Lovic, Saunders, Yager, Robinson, 2011; Sarter y Phillips, 2018; Vargas y otros 2016).

1.4.2.3. Operativización de variables: cuantificación del comportamiento ST y GT

Uno de los factores esenciales a la hora de analizar las respuestas de los grupos ST y GT es la cuantificación de las variables. Este hecho nos permite un mejor acercamiento a su estudio del mismo modo que facilita su clasificación de forma objetiva. Meyer y otros (2012) propusieron la cuantificación de esas diferencias individuales en el modelo PCA o modelo de *Aproximación al Condicionamiento Pavloviano*. El PCA es una propuesta de modelo que permite calcular el grado de atribución a la saliencia incentiva de las señales. Otros estudios también han propuesto el índice PCA para medir la variación individual al atribuir la saliencia de incentivo a las señales condicionadas y al comportamiento impulsivo, además de un indicador de su posible vulnerabilidad (Fitzpatrick y Morrow, 2016). La siguiente fórmula es una de las propuestas para el estudio de las diferencias individuales con el modelo PCA, según las variables de contacto con la palanca y entradas al dispensador de pellets:

$$(PL - NF)/(PL + NF)$$

Introducción

donde PL representa el número de contactos a la palanca y NF el número de contactos al dispensador de pellets durante el entrenamiento. El cociente entre la sustracción de PL y NF y la suma de estos dos parámetros genera un índice que se distribuye de forma continua desde -1 (máximo grado de expresión del perfil GT) hasta 1 (máximo grado de expresión del perfil ST). Estos indicadores han sido utilizados para representar el grado de saliencia incentiva de un EC, las diferencias individuales al procesamiento de señales y la posible vulnerabilidad a padecer trastornos relacionados con el control de impulsos. Diversos trabajos han mostrado como aquellos individuos que son más sensibles al seguimiento de señales (ST) no solo se sienten más atraídos por el EC, sino que este actúa como un reforzador condicionado más efectivo para predecir la llegada del EI y mantener la conducta de seguimiento (Meyer y otros, 2012). Sin embargo, y aunque la señal (EC) es efectiva para los dos grupos ST y GT, para aquellos individuos ST el EC es capaz de cambiar el valor motivacional de su conducta con mayor intensidad. Esta diferente relación con el EC entre ST y GT se aprecia en los procesos de extinción de la RC. En estos casos, el grupo ST es más persistente y resistente a la extinción de respuesta que el GT (Ahrens y otros, 2016). Por tanto, ST y GT manifiestan diferentes rasgos asociados con la respuesta al EC, permitiendo el índice PCA medir y clasificar las diferencias individuales en relación con el procesamiento de señales en el procedimiento de AM (Flagel y otros, 2007; Flagel y otros, 2011, Robinson y Flagel, 2009).

En relación con los estilos cognitivo-emocionales que se pueden estudiar mediante este modelo animal, Sarter y Phillips (2018) proponen además un pobre control atencional en las ratas ST. Según estos autores, al atribuir este grupo de sujetos la misma saliencia al EC que al EI son más propensos a desarrollar un comportamiento desadaptativo en la búsqueda de recompensas, probablemente ocasionado por un déficit atencional mediado por una activación colinérgica insuficiente (Paolone y otros, 2013). Por tanto, la posibilidad de estudiar esos rasgos desadaptativos en animales, y su aplicación en modelos humanos, avalan la iniciativa del estudio de rasgos y fenotipos individuales más que de cuadros diagnósticos completos. Y dada la gran variabilidad individual

dentro de un mismo trastorno psicológico, es más plausible hablar de síntomas y rasgos que se asocian mejor con procesos biológicos que hablar de categorías diagnósticas (Der-Avakian y Markou, 2012; Vargas y otros, 2016).

1.4.2.4. Fenómeno de automoldeamiento en humanos

La posibilidad de medir las diferencias en las respuestas apetitivas, que han sido asociadas previamente con recompensas, es una buena propuesta para ayudar a clínicos a identificar e intervenir en aquellos individuos con problemas asociados al aprendizaje de recompensas. En la actualidad los esfuerzos se han encaminado a estandarizar estos patrones de conducta en humanos, dado que la gran mayoría de estudios para medir respuestas apetitivas asociadas a recompensas se han desarrollado en modelos animales. Este hecho es claro en los modelos sobre trastornos adictivos con base en los procesos asociativos. Estos han reconocido el papel de los procesos motivacionales durante el condicionamiento Pavloviano. Los ECs se convierten en atractores del consumo de sustancias de abuso, modulando inicialmente el consumo y facilitando posteriormente los procesos de reincidencia (Di Chiara, 1998; Everitt y Robbins, 2005; Robinson y Berridge, 1993; Stewart y otros, 1984; Tomie, 1996; Tomie, Lewis, Curiotto, Pohorecky y 2007). La inclusión del concepto de saliencia incentiva ha permitido otorgar al EC un papel central en el estudio de las diferencias individuales, siendo el AM una herramienta útil para medir sus efectos. En este sentido, se ha propuesto al AM como un procedimiento que permite en un modelo animal la cuantificación de conductas desadaptativas. Y con algunas variaciones, podría asemejarse a las conductas exhibidas por humanos. En este ámbito, el objetivo de las correlaciones funcionales entre los modelos animales y humanos es la detección precoz de posibles conductas desadaptativas que permitan hacer una mejor predicción de posibles desajustes o trastornos mentales futuros, lo que implica un mejor control de sus efectos a largo plazo.

La literatura científica sobre AM en animales destaca que se ha usado principalmente reforzadores primarios (Davey y Cleland, 1982; Fitzpatrick y otros, 2013; Hearst, 1974; Jenkins y Boakes, 1973; Rachlin, 1969; Silva, Silva y Peary, 1992). Los procedimientos

Introducción

en humanos han sido similares, a diferencia del uso de reforzadores secundarios como el dinero. Concretamente, en uno de los primeros estudios de AM, Wilcove y Miller (1974) analizaron las similitudes y diferencias entre el comportamiento animal y el humano. El trabajo consistió en un conjunto de seis experimentos en el que se relacionaba un EC luminoso con la llegada de monedas. Los resultados indicaron que todos los sujetos desarrollaron la conducta de seguimiento de señal a lo largo de las sesiones, asumiendo la existencia de contingencia entre su respuesta a la palanca y la llegada de la moneda. Además, y al igual que sucede en los modelos animales, observaron que cuando el EC y el EI se presentaron de manera aleatoria no se apreció el fenómeno de AM. Aunque el fenómeno se observó ligeramente diferente en humanos con respecto a los datos obtenidos en animales, la tendencia de la respuesta fue similar (Wilcove y Miller, 1974). Estudios posteriores en niños normativos de edades comprendidas entre 5 y 11 años demostraron resultados similares a los descritos en palomas y monos. Concretamente mostraron que aunque no todos los niños respondieron al EC, el 75% de los niños sí consiguió el establecimiento de la respuesta de AM (Anderson, Buskist y Millery, 1981). Es más, Ragain, Anson y Sperber (1976) estudiaron AM en niños con problemas de retraso mental en edades comprendidas entre 9 y 13 años. Comprobaron la presencia de AM, aunque los resultados mostraron que sólo se adquirió la respuesta cuando la condición de estímulo-reforzamiento era evidente.

En esta misma línea, y con el objetivo de analizar las posibles diferencias individuales en respuesta a las señales de recompensa en humanos, Garofalo y di Pellegrino (2015) observaron que los individuos clasificados como ST mostraron también puntuaciones más altas en impulsividad en un cuestionario de autoinforme que los GT. Algo similar hallaron Wardle, Lopez-Gamundi y Fligel (2018) utilizando un procedimiento de condicionamiento apetitivo en humanos. Analizando un variado número de parámetros, como la respuesta apetitiva al EC, medidas psicofisiológicas y test de impulsividad, encontraron altas correlaciones a nivel grupal entre medidas psicofisiológicas y respuestas condicionadas apetitivas, además de una clara relación entre medidas de

atención selectiva e impulsividad, sin encontrar grandes diferencias por sexo. Estos datos están facilitando el inicio líneas de estudio basadas en estos procedimientos con el objetivo de proporcionar un medio para la identificación temprana de perfiles de riesgo (Joyner, Gearhardt y Flagel, 2018).

1.4.2.5. Saliencia incentiva, dopamina y sistema de reforzamiento

En la actualidad aún no están claros los circuitos neurales implicados en el proceso de atribución de saliencia incentiva de estímulos. Tomie, Aguado, Pohorecky y Benjamin (2000) observaron que los individuos que exhibían un comportamiento ST tenían unas tasas elevadas de DA tras las sesiones experimentales en el NAc. Esta estructura, perteneciente a los núcleos basales, presenta varias subdivisiones de acuerdo con sus características histoquímicas. Entre las más destacadas están las que lo dividen en dos áreas, una periférica denominada *shell* y otra localizada centralmente designada como *core* (Dongen y otros, 2005; Groennewegen y otros, 1999; Zahm y Brog, 1992). Ambas subdivisiones reciben aferencias glutamatérgicas excitatorias desde el hipocampo, la amígdala, el córtex prefrontal y varios núcleos talámicos, además de estar ampliamente innervadas por las aferencias dopaminérgicas originadas en el área tegmental ventral (Groennewegen y otros, 1982, 1987, 1999; Kelley y Domesick, 1982; Kelley y otros, 1982; Kita y Kitai, 1990; Wright y otros, 1996). A su vez el NAc proyecta sobre áreas implicadas en la expresión motora como el pálido ventral, y a través de este último con el núcleo mediodorsal del tálamo que proyecta directamente con el córtex prefrontal (Gray y otros, 1997; Lavin y Grace, 1994). Al estar integrado dentro de los sistemas mesolímbico y mesocortical, el NAc se ha relacionado directamente con comportamientos asociados a recompensas (Goto y Grace, 2008; Groennewegen, y otros, 1999 a,b; O'Donnell y otros, 1997; O'Donnell y Grace, 1995). Es concretamente aquí donde las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral son moduladas por la corteza prefrontal, área hipocampal y el complejo amigdalino para generar una respuesta adaptativa (Goto y Grace, 2008; O'Donnell y otros, 1997; Quintero y otros, 2011). Por tanto, el NAc es considerado actualmente una estructura esencial mediante

Introducción

la cual las influencias motivacionales y emocionales alcanzan estructuras cerebrales somatomotoras y autonómicas (Koob, 1992; Parkinson y otros, 1999; Pierce y Kumaresan, 2006; Robbins y Everitt, 1996; Weiner, 2003). Y junto al NAc, el neurotransmisor DA es esencial en los procesos de aprendizaje asociativo. Es por ello que Flagel y otros (2011) señalaron que el papel principal de la Da en el NAc sería la atribución de valor de incentivo a las señales asociadas con recompensas, haciéndolas más deseables y controlando la motivación del sujeto hacia el EC.

Además del NAc, los núcleos subtalámicos son también parte esencial en el condicionamiento Pavloviano, concretamente en la regulación de la señal asociada a la recompensa y en los procesos de saliencia incentiva (Uslaner, Dell'Orco, Pevzner y Robinson, 2008). El NAc y sus aferencias corticales, incluyendo el córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal medial, han sido las principales áreas propuestas como estructuras relacionadas con la regulación de la elección de las alternativas y los reforzadores (Cardinal y otros, 2001). Recientemente se ha incluido la habénula en el circuito modulador de la saliencia incentiva para aquellas claves inicialmente neutras que pueden predecir la llegada de recompensas (Danna y otros, 2013). Y por último, el circuito hipotálamo-tálamo-estriado como factor regulador en los procedimientos con estímulos incentivos (Haight y otros, 2017).

Las líneas de investigación más actuales en AM centran sus esfuerzos en analizar las diferencias en los patrones conductuales, así como su relación con el sistema mesolímbico y mesocortical (Haight y otros, 2017). Concretamente el interés se focaliza en el comportamiento diferencial ante el EC que desde un punto de vista neurobiológico expresan mecanismos distintos al descrito en los ST y GT. El modelo animal de AM ha permitido estudiar los mecanismos neurológicos que subyacen al aprendizaje asociativo de estímulos, así como el valor motivacional o la saliencia incentiva. Flagel y Robinson (2017) han propuesto que el aprendizaje asociativo estaría vinculado con circuitos subcorticales con una alta implicación del neurotransmisor DA. Y dado que los sujetos ST son más vulnerables a la saliencia incentiva del EC, Haight y otros (2017) proponen

que su modo de actuación estaría más orientado a un proceso de abajo-arriba. Por el contrario, la actividad cortical que presentan los GT parece relacionarlos más con el proceso inverso, es decir, de arriba-abajo o *top-down*.

La activación dopaminérgica durante el aprendizaje estímulo-recompensa que tiene lugar en el NAc es importante para el comportamiento motivacional. Actualmente creemos que la DA actúa mediando la adquisición y mantenimiento del condicionamiento Pavloviano (Cador y otros, 1989; Ehlers y otros, 1998; Everit y otros, 1991; Groennewegen y otros, 1990, 1996, 1999). El sistema dopaminérgico juega así un papel central en los procesos relacionados con la obtención de recompensas, si bien esta relación no está del todo clara. La respuesta de este neurotransmisor se da en principio como consecuencia de la recepción de una recompensa (EI). Esta respuesta es utilizada por el organismo para actualizar el valor predictivo de un EC durante el proceso de aprendizaje, o bien para aumentar la lista de estímulos que poseen por sí mismos un valor motivacional para el sujeto. Lo cierto es que ambos mecanismos pueden darse de forma simultánea y lo relevante, en el caso que nos ocupa, es el grado en el que un predictor de la recompensa adquiere el más alto valor de incentivo; y que a su vez este puede mostrarse diferente entre individuos, proporcionándonos de esta forma la oportunidad de analizar de forma diferencial el papel de la DA en el aprendizaje estímulo-recompensa (Flagel y otros, 2011). De hecho, los estudios analizando niveles de este neurotransmisor en el NAc muestran una distribución diferente de la liberación de DA cuando el EC está presente en sujetos ST en relación a los GT. Esto permitiría correlacionar la cantidad de DA liberada durante el procesamiento de señales con la conducta, siendo un buen candidato como modelo de marcador biológico para el estudio de las diferencias individuales.

1.4.2.6. Respuesta al EC como marcador biológico

El objetivo de establecer causalidad a nivel funcional a partir de modelos animales para posteriormente ser utilizado en la experimentación con humanos se ha visto facilitado con el uso de marcadores biológicos. Se ha comprobado que en los procedimientos de

Introducción

aprendizaje Pavloviano las claves adquieren poder motivacional sobre la conducta, proponiéndose a la DA como el principal candidato regulador de la relación estímulo-recompensa (Flagel y otros, 2011). Por tanto, este neurotransmisor puede ser un excelente candidato para ser utilizado como marcador biológico en el estudio de las diferencias individuales en AM. La DA presenta principalmente dos tipos de receptores, los de tipo D1 y los de tipo D2. Ambos han sido relacionados con diferentes procesos implicados en varios tipos de trastornos mentales (Andersen y otros, 1990; Beaulieu y Gainetdinov, 2012; O'Donnell, 2011; Vargas y otros, 2016). La relación de liberación de DA y comportamiento desadaptativo, en el caso de los individuos ST, supone diversas implicaciones en relación, por ejemplo, al comportamiento adictivo (Flagel y otros, 2009). Un déficit en el control atencional podría suponer un déficit en el procesamiento del EC con implicaciones consumatorias del EI, por lo que esta propensión patológica podría servir como modelo para la identificación de dianas terapéuticas en el tratamiento de los trastornos del control de los impulsos (Cardinal y Everitt, 2004). Es más, la administración de fármacos agonistas de los receptores D2 modulan el procesamiento del EC provocando cambios en el procesamiento de la saliencia incentiva del EC (López y otros, 2015). Concretamente, la estimulación de los receptores D2 genera cambios el perfil de respuestas a las claves exclusivamente en ST. Por el contrario, y bajo estas mismas condiciones, no se apreció cambios significativos con la administración de antagonistas de D2 (López y otros, 2015).

1.5. Líneas futuras en el estudio de la impulsividad

Uno de los grandes retos en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos en general, y en los de control de impulsos en particular, es entender la influencia de las diferencias individuales o las variables de rasgos en el resultado del tratamiento. Un objetivo futuro podría ser adaptar el tratamiento farmacológico para que se ajusten al perfil de síntomas exactos del paciente, en lugar de asumir un enfoque genérico basado en un diagnóstico amplio. En este sentido, los modelos válidos de diferentes aspectos de la impulsividad

pueden ser, en última instancia, una ayuda y no un obstáculo para identificar la posible utilidad clínica de nuevos compuestos, especialmente si pueden captar la influencia de los factores ambientales en el comportamiento. La búsqueda de un fármaco específico para el tratamiento de diferentes tipos de conducta impulsiva patológica hace que cada vez sea más evidente la necesidad de medir múltiples dominios de comportamiento impulsivo. Algunos autores destacan el desarrollo de endofenotipos que permitan una mejor adecuación de la farmacología, independientemente de los síntomas generales mostrados. En esta línea se sitúan los modelos animales basados en AM.

En general, es evidente que el concepto de la impulsividad debe subdividirse en varias dimensiones/categorías distintas, algunas de estas reflejan el requisito de esperar antes de realizar una respuesta en un momento determinado o de tolerar un retraso para obtener una gran recompensa (impulsividad de espera), otras reflejan un comportamiento de elección arriesgado y por último, las que reflejan la inhibición motora de una respuesta que ya se ha iniciado (detener la impulsividad). Estas formas están mediadas por sistemas neurales que a menudo incluyen tanto elementos compartidos como algunos circuitos específicos, además de distintas influencias neuromoduladoras, como los sistemas receptores 5-HT y D1/D2. El conocimiento de estos mecanismos es fundamental para poder entender los factores que afectan a la impulsividad, pero cada vez más datos apuntan hacia la importancia de las diferencias individuales. Un enfoque alternativo es el estudio de poblaciones que exhiben rasgos conductuales diferentes, agrupándolas por rasgo y, por tanto, minimizando las diferencias individuales. Otros avances pueden depender del uso de paradigmas conductuales para investigar factores genéticos utilizando modelos de ratón; de hecho, algunos estudios indican el potencial de este enfoque (Dent y otros, 2014; Isles y otros, 2004). Actualmente sabemos que estas diferentes formas de impulsividad tienen algún significado neuropsiquiátrico, aunque todavía no tenemos una imagen completa de cómo se expresarían en diversos trastornos. El descuento temporal de la recompensa ha demostrado ser generalmente más pronunciado en muchos de los llamados síndromes compulsivos-impulsivos. De manera similar, se ha demostrado que la SST está alterada

Introducción

en trastornos tan distintos como la adicción, el trastorno obsesivo compulsivo, la tricotilomanía, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. Que todos estos déficits de comportamiento reflejen disfunciones neurales comunes parece improbable, lo que hace necesario un esfuerzo continuo para refinar nuestra comprensión de los fenotipos neuropsiquiátricos.

1.5.1. Tecnologías interfaz-cerebro-ordenador para la identificación de biomarcadores

La posibilidad de medir parámetros cognitivos a partir de marcadores fisiológicos es un reto relativamente nuevo. Por ejemplo, a partir de las variaciones en el flujo sanguíneo cerebral podemos analizar estructuras cerebrales implicadas durante el procesamiento atencional al realizar tareas como leer, nombrar palabras o Stroop (Larrue, Celsis, Bès y Marc-Vergnes, 1994). Sin embargo, de entre todas las medidas fisiológicas relacionadas con los procesos atencionales, el electroencefalograma (EEG) ha sido uno de los instrumentos que mejores resultados ha aportado tanto al estudio de la atención como a la detección de patologías. Su funcionamiento consiste en la medición de la diferencia de potencial de la señal entre el electrodo activo y el electrodo de referencia. Sin embargo, su uso implica que las preparaciones experimentales y las mediciones se realicen en laboratorios bajo un control exhaustivo. Todo ello implica requisitos técnicos complejos que conllevan mucho tiempo, por ejemplo, en la colocación de múltiples electrodos. Estos inconvenientes han propiciado que se propongan dispositivos portátiles basados en el paradigma interfaz-cerebro-ordenador como una alternativa para la realización de diagnósticos en entornos fuera de un laboratorio (Nicolas-Alonso y Gomez-Gil, 2012). De este modo, es posible superar las dificultades en la evaluación con EEG complejos y seguir registrando señales cerebrales que permitan hacer un diagnóstico y detección precoz de patologías. Y todo ello con el objetivo final de llevar a cabo una evaluación en un contexto más familiar a los participantes/pacientes, sin olvidar el reducido tiempo de preparación que nos permiten estas nuevas tecnologías.

La investigación con dispositivos de bajo coste basados en el paradigma Brain Computer Interface (BCIs por sus siglas en inglés) son una opción a valorar. Los BCIs son sistemas de comunicación de hardware y software que permiten que la actividad cerebral controle dispositivos externos (Nicolas-Alonso y Gomez-Gil, 2012). Esto se realiza mediante el registro de la actividad cerebral de los usuarios, procesando y/o clasificando sus señales cerebrales. Los BCI cognitivos no invasivos están relacionados con la decodificación de la actividad cerebral subyacente a los procesos mentales de nivel superior que organizarían el comportamiento (ver cuadro 4) y que son registrados mediante técnicas basadas en el EEG.

Cuadro 4. *Principales ondas cerebrales*

Clasificación de las ondas cerebrales dada la actividad eléctrica producida por el cerebro y que se asocian a procesos mentales:

<i>Ritmo EEG</i>	<i>Banda de frecuencias (Hz)</i>
Delta	< 4
Teta	4-7
Alfa	8-13
Beta	13-30
Gama	> 30

Según Kosmyna y Lécuyer (2019) el sistema BCI se caracteriza por:

I. Adquisición de la señal

En los métodos no invasivos es particularmente importante tener en cuenta que, cuando registramos, hay una superposición de toda la actividad procedente de las neuronas que llega al cuero cabelludo conjuntamente con ruido eléctrico. Dado que el registro se produce mediante sensores colocados en el cuero cabelludo es importante el filtrado de

Introducción

las señales para su posterior estudio y la eliminación de artefactos, como por ejemplo los que se producen con la respuesta de parpadeo o muscular.

Los BCIs actualmente disponibles son una ventaja ya que los sujetos pueden usarlos de manera cómoda, son simples, seguros y se colocan muy rápidamente. Con respecto a la colocación, y dependiendo del número de electrodos con el que hayan sido diseñados, se siguen los parámetros del sistema internacional de montaje en el que se posiciona cada electrodo al 10% ó 20% de distancia del tamaño del cráneo. Los canales se nombran utilizando las etiquetas Fp (fronto-polar), F (frontal), T (temporal), O (occipital), C (central), y P (parietal) para indicar su posición con respecto al eje sagital, y los números pares para el hemisferio derecho e impares para el izquierdo. Su capacidad para ser transportado, en su mayoría porque no se requiere el uso de un cableado complejo para llevar acabo un registro cerebral, hace que sean aparatos apropiados para su uso en poblaciones clínicas e incluso en niños escolarizados.

II. Procesamiento de la señal y clasificación

Los sistemas actuales de BCIs poseen gran parte de los algoritmos de procesado y clasificación de la señal en la electrónica del aparato. Esto hace que el procesado de esta señal sea más rápido y menos demandante que el de otros sistemas que transmiten la señal eléctrica sin procesar. Sin embargo, esto podría ser un inconveniente ya que el acceso a la señal bruta o al propio algoritmo del sistema en ocasiones es limitado.

III. Control del sistema

Cabe destacar cómo el usuario controla el sistema. Una gran ventaja de los dispositivos BCIs es que permiten controlar un sistema externo sin actividad muscular, es decir, que los usuarios pueden comunicarse, mover objetos, mejorar sus habilidades cognitivas o activar comandos sin usar sus músculos, solo con su propia actividad cerebral y el procesamiento de las señales realizado por el propio sistema BCI.

IV. Mecanismos neurales

Una vez que los electrodos han convertido la actividad cerebral en señales eléctricas, y el sistema las ha amplificado y digitalizado, se extraen las características para el procesamiento y control. Esos parámetros caracterizan la actividad cerebral modificada por el sujeto y posibilitan controlar el dispositivo. Los principales mecanismos neurales utilizados por los BCIs, fundamentados en el EEG, son: 1) circuitos neurales que producen cambios en la actividad rítmica de las ondas cerebrales. En primer lugar, la sincronización (ERS) cuando aumenta el ritmo cerebral al procesar información. Por otro lado, el mecanismo de desincronización (ERD) que supone una disminución del ritmo cerebral y se produce al realizar los movimientos, imágenes de movimiento (motor) o preparación para el mismo. 2) Potenciales Evocados relacionados con eventos (ERPs) en los que ciertas áreas cerebrales se activan ante la respuesta a un estímulo. Es decir, nos servimos del tiempo que tarda en aparecer el potencial tras la aparición de este estímulo. Uno de los más conocidos es el P300, que es un potencial de acción positivo generado alrededor de 300 ms después de que el usuario haga una elección. Este se asocia a funciones cognitivas como son por ejemplo la atención.

V. Aplicaciones

La aplicabilidad de los dispositivos BCI tiene un gran impacto psicológico y social en los individuos. Este sistema es capaz de traducir nuestras intenciones en interacción real con el mundo físico. Un ejemplo de ello sería el movimiento de objetos en personas con lesiones medulares, aplicado en este caso a terapias de rehabilitación o sustitutorias. También su uso se ha vinculado al desarrollo de realidad virtual, con la generación de videojuegos que mejoran las habilidades cognitivas o permiten su una evaluación diagnóstica. Actualmente, entre las aplicaciones más destacadas encontramos las de comunicación, navegación web, escritura en teclados, manipulación de objetos, computación asistida, aplicaciones con fines de salud y aplicaciones de monitoreo cognitivo con el fin de entrenar procesos atencionales.

Introducción

1.5.2. Identificación de posibles biomarcadores

El término biomarcador fue definido y publicado por el *National Institute of Health* Biomarkers Definition Working Group en 1998, como una característica que es objetivamente medible y evaluable, como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patogénico, una respuesta farmacológica, o una intervención terapéutica. Y son usados para realizar un diagnóstico diferencial así como predecir un comportamiento futuro de dicha patología (Strimbu y Tavel, 2010).

En la práctica los biomarcadores son usados para tomar decisiones. Y son de gran ayuda para estandarizar comportamientos, realizar evaluaciones clínicas, promover tratamientos más adecuados y personalizados, así como un mejor seguimiento de una patología. La posibilidad de desarrollar pruebas objetivas basadas en procedimientos experimentales de forma combinada con dispositivos BCI, podría ser un buen marco de trabajo para aumentar y precisar en el desarrollo de biomarcadores.

2. Objetivos

2. Objetivos

El presente trabajo de investigación tiene como finalidad general profundizar sobre los mecanismos que permiten responder, de forma diferencial, ante las variaciones de saliencia incentiva de los estímulos y su relación con los mecanismos atencionales. Para ello se ha desarrollado un enfoque de trabajo basado en los resultados obtenidos en el modelo animal y su transferencia al modelo humano. A continuación, se detallan los principales objetivos de la presente Tesis Doctoral:

- I. Profundizar en el conocimiento del procedimiento de AM y su aplicabilidad en el fenotipado de animales.
- II. Desarrollar herramientas que permitan una valoración objetiva en la evaluación de la saliencia incentiva de estímulos en sujetos humanos.
- III. Analizar mediante BCI las diferencias en el patrón de registro en sujetos con y sin diagnóstico de TDAH en tareas atencionales.

Para llevar a cabo estos objetivos se decidió estructurar esta tesis en tres estudios. El estudio 1 consta de 5 experimentos con animales. En ellos, se usa un procedimiento de AM para fenotipar diferentes poblaciones de ratas y, posteriormente, se analizan los cambios en el estado motivacional de los diferentes fenotipos a lo largo del desarrollo evolutivo, así como la modulación del comportamiento tras la administración de fármacos. Con la finalidad de dar respuesta a los objetivos II y III se llevaron a cabo los estudios con humanos. El primero, en relación con el procesamiento de la atención en niños de 4 a 5 años y el desarrollo de una herramienta en formato de videojuego. Finalmente, el estudio 3 analizó la relación de procesos de atención sostenida con los trastornos del control de los impulsos en niños de 7 a 12 años en una muestra no clínica y en niños con TDAH midiendo además su actividad cerebral.

Objetivos

2.1. *Objetivos del Estudio 1*

El objetivo general de los siguientes experimentos fue analizar los cambios producidos en el comportamiento asociado a estímulos ambientales y las recompensas. Con este objetivo se fenotiparon los grupos de animales en función del tipo de estrategia conductual observada. Concretamente los animales se identificaron como *goal tracker*, *sign tracker* o intermedios si no pertenecían a las condiciones anteriores.

Experimento 1

El experimento 1 tuvo como objetivo analizar la implicación del córtex prefrontal medial en el fenómeno de automoldeamiento. Para ello analizamos los efectos de la lesión de esta estructura en los perfiles ST y GT.

Experimento 2

Este experimento evaluó los cambios en los perfiles ST y GT durante el desarrollo madurativo, concretamente desde la fase pre-adolescencia y durante la adolescencia tardía.

Experimento 3

Este experimento analizó si la administración previa al entrenamiento del agonista de los receptores D2/D3 quinpirole afecta de forma diferencial a las poblaciones de sujetos ST y GT. Concretamente se estudió si este fármaco afectó al procesamiento de la saliencia incentiva del EC en la población ST y GT.

Experimento 4

Este experimento tuvo como objetivo analizar si la administración de metilfenidato modula el comportamiento de los sujetos ST actuando sobre el procesamiento de la saliencia incentiva del EC o exclusivamente a nivel motor.

Experimento 5

El objetivo de este experimento fue analizar si existe algún tipo de correlación entre factores atencionales y perfil de conducta. Para ello se diseñó un procedimiento de inhibición latente donde los sujetos ST y GT fueron expuestos a un futuro EC que posteriormente se asociaría con un shock de intensidad débil.

2.2. *Objetivos del Estudio 2*

El segundo bloque de experimentos tuvo por objetivo transferir los conocimientos derivados de los experimentos previos a un modelo de AM en humanos. El objetivo del segundo experimento fue diseñar una herramienta que, a modo de juego, permitiera analizar y clasificar a niños de edades de entre 4 y 5 años como altos respondedores y bajos respondedores. Para saber el grado de alcance de la herramienta, así como su validez, se procedió a la aplicación de tests estandarizados que medían nivel de atención selectiva y neurodesarrollo.

2.3. *Objetivos del Estudio 3*

La finalidad del último estudio fue el desarrollo de dispositivos que permitan, mediante el uso de juegos recreativos, analizar los niveles de actividad cortical prefrontal en una muestra de niños controles y diagnosticados con TDAH. Concretamente, el objetivo fue intentar discriminar entre diferentes patrones de registro mediante BCI para su posible uso como biomarcador.

4. Discusi3n general

4. Discusión general

La presente Tesis Doctoral ha tenido como objetivo profundizar en el estudio de la impulsividad y los trastornos atencionales, tanto en animales como en humanos, analizando los cambios producidos en el comportamiento cuando los estímulos ambientales se asocian a recompensas. Finalmente, este trabajo se ha visto ampliado con el uso de dispositivos BCIs y el desarrollo de videojuegos basados en procedimientos experimentales. Éstos, validados en modelos animales, nos han permitido profundizar en el estudio de posibles biomarcadores de alteraciones relacionados con la atención y la impulsividad.

El primer estudio, realizado con animales roedores, constó de cinco experimentos. Se analizaron los cambios producidos en la saliencia incentiva bajo el procedimiento de AM. Con este objetivo se fenotiparon los grupos de animales en función del tipo de estrategia conductual. El experimento 1 reveló la importancia del córtex prefrontal medial para el endofenotipo ST, reduciendo la probabilidad de encontrar este perfil. Contrariamente, la lesión llevó a un aumento en el número de animales con perfil GT. Estos datos son incongruentes con los observados por Haight y otros. (2017), quienes indicaron que una mayor actividad de las neuronas córtex prefrontal podría reducir la relevancia de los estímulos, permitiendo un mejor control de arriba abajo o top-down. Sin embargo, las lesiones en esta área causaron una reducción en la actividad de ST, facilitando una respuesta de mayor aparición del endofenotipo GT. Estos datos no son consistentes con el procesamiento top-down centrados en el córtex prefrontal medial, pero apoyan la idea de que esta estructura podría ser esencial en los procesos de atribución de saliencia incentiva a un estímulo.

En el experimento 2 se observaron cambios en los perfiles ST y GT durante el desarrollo madurativo, concretamente desde la fase de preadolescencia a la fase de adolescencia tardía. El grupo de inmaduros GT expresó un fenotipo intermedio debido al uso de ambas estrategias durante la fase B. Es posible que la falta de maduración del córtex prefrontal medial no permitiera una estrategia de cambio eficiente, mostrando en

Discusión general

esta etapa una tasa de respuesta alta tanto a los contactos realizados a la palanca como en el número de entradas al comedero. Por el contrario, los animales adultos sí mostraron un claro cambio de estrategia, pasando de un endofenotipo GT a uno ST cuando se incrementó la saliencia incentiva del EC.

Uno de los neurotransmisores más directamente relacionados en los circuitos del aprendizaje de señales asociados a recompensas, y también en la expresión del endofenotipo ST, es la DA. En el experimento 3 se analizó si la administración del agonista de los receptores D2/D3 quinpirol podría afectar de forma diferencial a las poblaciones de sujetos ST y GT. Concretamente analizamos la relación del fármaco con el procesamiento de la saliencia incentiva del EC en los perfiles ST y GT. Estudios previos han señalado que el uso de quinpirol reduce selectivamente la actividad de los animales ST (López y otros, 2015). Además, varios estudios indican que un aumento en la liberación de DA ante la presentación del EC está específicamente relacionado con el perfil ST (Flagel y otros, 2010; 2011; Flagel y Robinson, 2017; Fraser y otros, 2016; López y otros, 2015; Saunders y Robinson, 2012; Singery otros, 2016). Nuestro estudio indicó que la administración sistémica de quinpirol afectó exclusivamente a la expresión del tipo ST, pero no a su perfil. Este hecho se reveló tras el inicio de la fase B, donde tras el cambiar a la administración de solución salina apareció claramente el perfil de cada grupo. En tan sólo una sesión observamos el perfil ST automáticamente y sin necesidad de un entrenamiento prolongado. Estos datos apoyan la implicación de la DA en el procesamiento de la saliencia incentiva, y no exclusivamente en los procesos asociativos EC-EI (Flagel y Robinson, 2017).

El experimento 4 intentó profundizar en fármacos de uso en humanos que facilitan la actividad dopaminérgica y que están indicados para reducir la hiperactividad o incrementar los niveles atencionales. El metilfenidato es uno de los fármacos más usados en este tipo de trastornos y este experimento analizó su efecto en una población de sujetos ST. Los ensayos en los que se administró metilfenidato mostraron una disminución de la actividad en ratas ST, aunque conservando el fenotipo ST. En otras

palabras, redujo el síntoma sin alterar el fenotipo ST. Es posible que el metilfenidato actúe sobre la expresión de la RC, pero no sobre la codificación de la saliencia incentiva de los estímulos en el perfil ST. Por lo tanto, parece probable que el metilfenidato produjo un efecto similar al observado después de la administración de quinpirole. Estos datos, unidos a los experimentos previos, subrayan la importancia de los efectos madurativos en los procesos de atribución de saliencia a los estímulos. Estos procesos madurativos son esenciales a la hora de seleccionar los estímulos relevantes del entorno. De este modo, el Experimento 5 fue un intento de analizar la relación de factores atencionales y los perfiles ST o GT. Los datos que obtuvimos en el procedimiento de inhibición latente indicaron que los sujetos ST mostraron un mayor condicionamiento que los animales GT, lo que indicó una menor capacidad que GT para reducir la atención a estímulos irrelevantes. Este dato es interesante debido a la capacidad de córtex prefrontal medial para disminuir la atención a cualquier señal saliente (Perez-Díaz y otros, 2017). Una disfunción de esta estructura se ha relacionado con aumentos en los niveles atencionales y, por lo tanto, con una inhibición latente reducida. En este sentido, una característica de vulnerabilidad en el seguimiento a las señales relacionadas con el consumo de sustancias de abuso en animales ST podría ser la combinación de una atribución excesiva en el procesamiento de la saliencia incentiva, control atencional reducido y propensión al comportamiento impulsivo (Pitchers y otros, 2018; Sarter y Phillips, 2018).

En resumen, el análisis de fenotipos mostró diferencias en el procesamiento de información en los sujetos ST y GT. Este hecho indica que mediante el estudio de las diferencias individuales sería posible hallar marcos de estudios relacionados con rasgos de vulnerabilidad que pudieran ser indicativos de posibles trastornos atencionales y del control de impulsos.

El estudio 2 fue una tentativa de transferencia de conocimientos derivados de los experimentos previos (en animales) del modelo de AM a humanos. Para saber el grado de alcance del software diseñado, así como su validez, se procedió a la aplicación de

Discusión general

test estandarizados que medían el nivel de atención selectiva y el neurodesarrollo. Los datos obtenidos indicaron que los participantes desarrollaron diferentes estrategias durante el videojuego *Pinky-Piggy*, definidos como los HR y LR. Los resultados obtenidos indicaron que bajos niveles de atención correlacionaban con el tipo de respuesta al juego en edades de 4 y 5 años. Estos datos podrían facilitar el estudio de posibles patrones desadaptivos y servir para detectar de forma precoz problemas cognitivos asociados a los trastornos de atención. Finalmente, indicar que observamos cierta inconsistencia entre los criterios del profesorado (acerca de la probabilidad percibida de problemas de atención y comportamiento impulsivo) y los resultados de la prueba de atención. Este dato es importante dado que uno de los criterios para el diagnóstico de TDAH es el criterio del centro docente. Y dada la gran variabilidad de metodología y los criterios para la evaluación en TDAH, la falta de precisión en la valoración, clave para el diagnóstico, podría ser explicativa del efecto de sobrediagnóstico de este trastorno. Aunque nuestro modelo de estimación debe validarse para poder obtener conclusiones más fiables, es cierto que el trabajo en esta línea tiene el objetivo facilitar la toma de decisiones clínicas. Nuestra aplicación fue capaz de identificar diferentes perfiles con respecto al procedimiento de AM, pudiendo funcionar como un posible modelo para evaluar perfiles de riesgo en el futuro. Es por tanto una propuesta a considerar, cuyo objetivo no es otro que el de ayudar a clínicos para identificar e intervenir en aquellos individuos con problemas asociados al aprendizaje de recompensas (Wardle y otros, 2018).

El último estudio tuvo como objetivo analizar los niveles de actividad cortical prefrontal en una muestra de niños, controles y diagnosticados con TDAH, mediante un dispositivo BCI. Concretamente, el objetivo fue intentar discriminar entre diferentes patrones de registro que pudieran, en un futuro, servir como indicadores de posibles biomarcadores. Mediante el desarrollo de una app en formato videojuego junto con un dispositivo BCI registramos el nivel de atención basado en EEG. El dispositivo NeuroSky demostró ser sensible a los cambios de atención detectados mientras los niños jugaban el videojuego. Aunque nuestro estudio solo usó un electrodo (FP1), este hecho

nos facilitó medir la atención en un entorno no clínico. Aunque perdemos especificidad, el uso de esta herramienta es una ventaja para obtener mediciones con mayor validez ecológica. El sistema que diseñamos se muestra como una herramienta fácil de usar en cualquier entorno que podría permitir a los clínicos obtener unos registros de actividad prefrontal rápidos que, en ocasiones, pudiera facilitar el diagnóstico de patologías o trastornos relacionados con esta estructura.

Nuestros estudios proporcionan un marco preliminar en línea con estudios recientes en procedimientos de AM. Estos estudios, tanto en modelos animales como en humanos, podrían ayudar a identificar marcadores biológicos de impulsividad (Flagel y otros, 2007; López y otros, 2015) y poder en un futuro definir endofenotipos específicos.

Por último, indicar que las aplicaciones fueron desarrolladas para funcionar en una tablet en formato videojuego, lo que hace más fácil su implementación. Cabe destacar que el montaje para la evaluación de ambas solo dura unos 20 minutos, lo que facilita considerablemente la evaluación transformándola en sencilla y divertida para los niños. Los resultados de este trabajo intentan buscar una mejor clasificación de los posibles tipos en un trastorno tan complejo como el TDAH. La importancia de abordar y detectar el problema desde el su inicio es extremadamente importante para la prevención de posibles efectos colaterales futuros (Sonuga-Barke y Halperin, 2010).

Discusión general

Limitaciones y fortalezas

En cuanto a las limitaciones que presenta el presente trabajo indicar que, dado su carácter experimental, es necesario continuar profundizando en los resultados obtenidos, siendo la presente propuesta el inicio de una línea y no el fin de una trayectoria.

-Con respecto a los datos obtenidos en el modelo animal, indicar que, a pesar de tener una amplia muestra por grupo, debemos hacer comprobaciones con un mayor número de animales para poder definir con exactitud los perfiles de respuesta. Además, sería interesante un análisis más amplio, con técnicas reversibles de estudio, del sistema nervioso que complementen a los datos obtenidos mediante lesión.

-En relación al análisis de fármacos (quinpirole y metilfenidato), es interesante continuar comprobando como ambos actuaron sobre el síntoma sin afectar al perfil. Es necesario por tanto la búsqueda de estrategias que permitan actuar selectivamente sobre el perfil de expresión, y no tan sólo en el síntoma.

-En relación al modelo humano de estimación para la evaluación de perfiles, indicar que aun debe validarse para obtener conclusiones definitivas que conduzcan a la toma de decisiones clínicas. A nuestro favor, destacar que hemos proporcionado información relevante acerca de las aplicaciones en formato videojuegos. Estas son un punto de inicio para una nueva generación de herramientas encaminadas a identificar diferentes tipos de actuaciones diagnósticas y muy posiblemente terapéuticas. Aunque se presentan aún en una versión no definitiva, estas deben ser mejoradas a nivel gráfico y, sobre todo, en cuestiones internas de salidas y lectura de datos.

-En relación al dispositivo de medida de la actividad eléctrica cerebral BCI, señalar que tan sólo hemos trabajado con un solo electrodo (FP1), por lo que la adquisición de las medidas fue limitada. Además, sólo se pudo utilizar las medidas proporcionadas por el sistema BCI en relación al parámetro atención. Por el contrario, el acceso a los datos originales *raw-data* era limitado y no se pudo realizar un análisis más complejo.

-Es necesario también ampliar el estudio a edades superiores para poder analizar los cambios durante el desarrollo. Además, necesitamos aumentar la muestra en relación al grupo clínico con una mayor homogeneidad de diagnóstico.

-La implementación de índices se propone como un marco para estudiar las diferencias individuales, facilitando el alcance de indicadores de vulnerabilidad. La aplicación *Pinky-Piggy*, por su formato interactivo, presenta como punto fuerte el hecho de ser una herramienta que podría permitir predecir patrones de respuesta impulsiva relacionados con bajos niveles de atención. Además, nuestra aplicación tiene el potencial de haber sido desarrollada para ser utilizada en un dispositivo de Tablet, la cual aumenta enormemente la facilidad para ejecutar pruebas que tradicionalmente son en papel y lápiz y que consumen mucho tiempo. De igual modo, la evaluación también se puede llevar a cabo de manera independiente en hospitales, centros privados o colegios, destacando su portabilidad y la no necesidad de conexión a internet durante el test entrenamiento ya que funciona bajo tecnología *bluetooth*.

Discusión general

Implicaciones prácticas

El objetivo de los experimentos realizados en animales fue analizar los principios básicos de conductas que permitieran la creación de aplicaciones clínicas. Estas aplicaciones las hemos intentado transferir a modelos humanos para analizar diferentes perfiles de respuestas y sus relaciones con procesos cognitivos como la atención.

La aplicación *Pinky-Piggy* se ha fundamentado en estudios previos del grupo con modelos animales que se han desarrollado junto a la Facultad de Ingeniería Informática de la Universidad de Sevilla y la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland. Por otro lado, la aplicación llamada *GokEvolution*, que permitió discriminar entre distintos niveles de atención tanto en grupos normativos como clínicos con TDAH, destaca la importancia de evaluar algunos patrones de respuesta prefrontal que ayuden a un diagnóstico de TDAH más exhaustivo.

Hemos diseñado dos aplicaciones basadas en procedimientos experimentales que son muy atractivas para los niños, y que permiten evaluarlos en un contexto natural. El diseño del programa es sensible a las respuestas de los jugadores sobre una herramienta digital en formato tablet. Además, la combinación de dispositivos EEG portátiles y el desarrollo de aplicaciones clínicas basadas en procedimientos objetivos experimentales ofrecen una nueva perspectiva para clínicos e investigadores. La cuantificación del comportamiento desadaptativo y el mejor control sobre perfiles patológicos es una propuesta alternativa dentro del estudio de las diferencias individuales. La evidencia de estos estudios sugiere que las aplicaciones usadas en formato videojuego junto con la tecnología BCI podrían funcionar como una herramienta de diagnóstico para detectar posibles niveles de atención o comportamiento impulsivo no normales, con el fin de decidir de manera más rápida y efectiva qué pruebas usar en una evaluación más exhaustiva.

5. Conclusions

5. Conclusions

This PhD dissertation analyzed the salience incentive modulation in an animal model including lesioning studies, receptors blocking, and attentional processes. All this information was used to evaluate autoshaping in children in regard to attentional and neurodevelopmental index. The following is a list of main conclusions:

1. The PCA index allowed a classification of the population in three different groups: GT, ST and Int animals depending on their response.
2. According to response profile, medial prefrontal cortex might be involved in salience incentive modulation in ST animal. In addition, the maturation of this structure is key to process and control attentional mechanisms.
3. Individual differences showed a selective effect of quinpirole in ST animals but not in GT. Quinpirole had a specific effect on motivational behavior in ST animals, decreasing press lever response.
4. The administration of methylphenidate showed a similar effect to that observed after quinpirole administration in ST. The symptoms were reduced without altering the ST profile.
5. Processing of environmental stimuli was different in ST and GT. ST displayed a lower latent inhibition response than GT. This result indicates a possible attentional deficit in ST, or simply a poor ability to reduce attention to irrelevant stimuli; therefore, the ST profile might be a vulnerability trait of cognitive disorders associated to attention processes.
6. The video game application *Pinky-piggy* identified different kind of performances regarding to an autoshaping procedure. App divided the population in low and high responders. HR profile correlated with lower values of sustained attention and neurodevelopment than LR.
7. The *Pinky-piggy* app also showed sex-dependent differences in performance, attention and neurodevelopment.

Conclusions

8. The *GokEvolution* video game discriminated between normal and ADHD group in BCI recordings.
9. The video games apps designed for the present dissertation are low cost and both could be effective to validate biomarkers of impulsivity in children.
10. BCI technology could even be used to diagnose cognitive and behavioral disorders, evaluate experimental procedures, and identify biological markers of impulsivity.
11. BCI device was able to predict patterns of inattention or attention difficulties, since this system detected a different signal in ADHD group in regard to control group.
12. The combination of portable EEG devices and the development of EEG-based clinical applications offer a new perspective for clinicians and researchers. In addition, it could facilitate a more accurate new generation of diagnostic tools in impulsivity, and contribute to the future validation of innovative experimental designs and research protocols in clinical populations as ADHD.

6. Referencias bibliográficas

6. Referencias bibliográficas

- Acheson, A., Farrar, A. M., Patak, M., Hausknecht, K. A., Kieres, A. K., Choi, S., de Wit, H. y Richards, J. B. (2006). Nucleus accumbens lesions decrease sensitivity to rapid changes in the delay to reinforcement. *Behavioural Brain Research*, 173, 217-28.
- Ahrens, A. M., Singer, B. F., Fitzpatrick, C. J., Morrow, J. D., y Robinson, T. E. (2016). Rats that sign-track are resistant to Pavlovian but not instrumental extinction. *Behavioural Brain Research*, 296, 418-430.
- Ainslie, G. (1975). Specious reward: A behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychological Bulletin*, 82, 463-496.
- Alderson, R. M., Rapport, M. D., Hudec, K. L., Sarver, D. E. y Kofler, M. J. (2010). Competing core processes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): do working memory deficiencies underlie behavioral inhibition deficits? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 38, 497-507.
- American Psychiatric Publishing. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. American Psychiatric Association.
- Andersen, P. H., Gingrich, J. A., Bates, M. D., Deary, A., Falardeau, P., Senogles, S. E., y Caron, M. G. (1990). Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/D2 classification. *Trends in Pharmacological Sciences*, 11, 231-236.
- Anderson, V. J., Buskist, W. F., y Miller, H. L. (1981). The Effects of Autosshaping and Automaintenance Schedules on Responding in Children. *The Psychological Record*, 31, 519- 528.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J. y Robbins. T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6, 115-116.
- Aron, A. R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist*, 13, 214- 228.
- Aron, A. R. y Poldrack, R. A. (2005). The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 57, 1285-1292.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., y Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18, 177-185.
- Aron, A. R., y Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 26, 2424-2433.
- Artigas-Pallarés, J. (2009). Modelos cognitivos en el trastorno por déficit de atención/ hiperactividad. *Revista de Neurología*, 49, 587-593.
- Asplund, C. L., Todd, J. J., Snyder, A. P., y Marois, R. (2010). A central role for the lateral prefrontal cortex in goal-directed and stimulus-driven attention. *Nature*

Referencias bibliográficas

- Neuroscience*, 13, 507-512.
- Baddeley, A. D. y Hitch, G. J. (1974). Working memory. In *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, ed. GA Bower. New York, Academic. pp. 47-89
- Bakhshayesh, A. R., Hänsch, S., Wyschkon, A., Rezai, M. J., y Esser, G. (2011). Neurofeedback in ADHD: a single-blind randomized controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20, 481-49.
- Banich, M. T., Burgess, G. C., Depue, B. E., Ruzic, L., Bidwell, L. C., Hitt-Laustsen, S., y Willcutt, E. G. (2009). The neural basis of sustained and transient attentional control in young adults with ADHD. *Neuropsychologia*, 47, 3095-3104.
- Bari, A., Mar, A. C., Theobald, D. E., Elands, S. A., Oganya, K. C., Eagle, D. M., y Robbins, T. W. (2011). Prefrontal and monoaminergic contributions to stop-signal task performance in rats. *The Journal of Neuroscience*, 31, 9254- 9263.
- Bari, A. y Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44-79
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Barkley, R. A. (2015). Emotional dysregulation is a core component of ADHD. In R. A. Barkley (Ed.), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. New York, NY, US: Guilford Press. pp. 81- 115
- Baroni, A. y Castellanos, F. X. (2015). Neuroanatomic and cognitive abnormalities in attention- deficit/hyperactivity disorder in the era of “high definition” neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 30, 1-8.
- Beaulieu, J. M. y Gainetdinov, R. (2012). The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*, 63, 182-217.
- Belin, D., Balado, E., Piazza, P. V. y Deroche-Gamonet, V. (2009). Pattern of Intake and Drug Craving Predict the Development of Cocaine Addiction-like Behavior in Rats. *Biological Psychiatry*, 65, 863-868.
- Berridge, C. W., Devilbiss, D. M., Andrzejewski, M. E., Arnsten, A. F. T., Kelley A. E., Schmeichel, B., y Spencer, R. C. (2006). Methylphenidate Preferentially Increases Catecholamine Neurotransmission within the Prefrontal Cortex at Low Doses that Enhance Cognitive Function. *Biological Psychiatry*, 60, 1111-1120.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., y Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: “liking”, “wanting”, and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9, 65-73.
- Berridge, K. C., y Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 309-369.
- Berridge, K. C., y Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*,

- 26, 507- 513.
- Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191, 391-431.
- Bezzina, G., Body, S., Cheung, T. H., Hampson, C. L., Deakin, J. F., Anderson, I. M., Szabadi, E., y Bradshaw, C. M. (2007). Effect of quinolinic acid-induced lesions of the nucleus accumbens core on performance on a progressive ratio schedule of reinforcement: implications for inter-temporal choice. *Psychopharmacology*, 197, 339-50.
- Bickel, W. K. y Marsch, L. A. (2001). Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes. *Addiction*, 96, 73-86.
- Biederman, J., Newcorn, J., y Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148, 564-577.
- Boakes, R. A. (1977). Performance on learning to associate a stimulus with positive reinforcement. In: Davis H, Hurvitz HMB (Eds.), *Operant Pavlovian Interactions*. Hillsdale, NJ: Erlbaum Associates. pp. 67-97
- Bradshaw, C. M., y Szabadi, E. (1992). Choice between delayed reinforcers in a discrete trials schedule. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 44, 1-6.
- Brown, P. L., y Jenkins, H. M. (1968). Auto-shaping of the pigeon's key-peck. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 11, 1-8.
- Brown, T. E. (2006). Executive functions and attention deficit hyperactivity disorder: Implications of two conflicting views. *International Journal of Disability, Development and Education*, 53, 35-46.
- Bruin, K. J. y Wijers, A. A. (2002). Inhibition, response mode, and stimulus probability: a comparative event-related potential study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113, 1172-1182.
- Brutkowski, S. (1965). Functions of prefrontal cortex in animals. *Physiological Reviews* 45, 721- 746.
- Buzsáki, G. (1982). The "where is it?" reflex: autoshaping the orienting response. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 37, 461-484.
- Caballero, A, y Tseng, KY. (2016). GABAergic function as a limiting factor for prefrontal maturation during adolescence. *Trends in Neuroscience*, 39, 441-448.
- Caballero, A., Flores-Barrera, E., Cass, D. K., y Tseng, K. Y. (2013). Differential regulation of parvalbumin and calretinin interneurons in the prefrontal cortex during adolescence. *Brain Structure & Function*, 219, 395-406.
- Cador, M, Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (1989) Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience*, 30, 77-86.
- Caprioli, D., Hong, Y. T., Sawiak, S. J., Ferrari, V., Williamson, D. J., Jupp, B., Adrian

Referencias bibliográficas

- Carpenter, T., Aigbirhio, F. I., Everitt, B. J., Robbins, T. W., Fryer, T. D., y Dalley, J. W. (2013). Baseline-dependent effects of cocaine pre-exposure on impulsivity and D2/3 receptor availability in the rat striatum: possible relevance to the attention-deficit hyperactivity syndrome. *Official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38, 1460-71.
- Caprioli, D., Sawiak, S. J., Merlo, E., Theobald, D. E., Spoelder, M., Jupp, B., Voon, V., Carpenter, T. A., Everitt, B. J., Robbins, T. W., y Dalley, J. W. (2014). Gamma aminobutyric acidergic and neuronal structural markers in the nucleus accumbens core underlie trait-like impulsive behavior. *Biological Psychiatry*, 75, 115-23.
- Cardinal, R. N. y Cheung, T.H.C (2005). Nucleus accumbens core lesions retard instrumental learning and performance with delayed reinforcement in the rat. *BMC Neuroscience*, 6, 9.
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W y Everitt, B. J. (2001) Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*, 292, 2499-2501.
- Cardinal, R. N. (2006). Neural systems implicated in delayed and probabilistic reinforcement. *Neural Networks*, 19, 1277-1301
- Cardinal, R. N., y Everitt, B. J. (2004). Neural and psychological mechanisms underlying appetitive learning: Links to drug addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 156-162.
- Cardinal, R. N., y Howes, N. J. (2005). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neuroscience*, 6, 37.
- Carli, M, Robbins T. W., Evenden, J. L. y Everitt, B. J. (1983). Effects of lesions to ascending noradrenergic neurons on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats - implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behavioural Brain Research*, 9, 361-380.
- Castellanos, F. X. Sonuga-Barke, E.J. Milham, M.P. y Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences* 10, 117-123.
- Castillo Villar, M. D. (2009). *La atención*. Madrid. Pirámide.
- Cherkasova, M. V., y Hechtman, L. (2009). Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: Beyond the frontostriatal circuitry. *Canadian Journal of Psychiatry*, 54, 651-664.
- Cheung, T. H., y Cardinal, R. N. (2005). Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. *BMC Neuroscience*, 6, 36.
- Childress, A. C., Brewerton, T. D., Hodges, E. L., y Jarrell, M. P. (1993). The Kids' Eating Disorders Survey (KEDS): A Study of Middle School Students. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 32, 843-850.

- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., y Selikowitz, M. (1998). EEG analysis in Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder: a comparative study of two subtypes. *Psychiatry Research*, 81, 19-29.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., y Selikowitz, M. (2001). Electroencephalogram differences in two subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychophysiology*, 38, 212-221.
- Cole B. J. y Robbins T. W. (1987). Amphetamine impairs the discrimination performance of rats with dorsal bundle lesions on a 5-choice serial reaction time task: new evidence for central dopaminergic-noradrenergic interactions. *Psychopharmacology*, 91, 458-466.
- Crean, J., Richards, J. B. y de Wit, H. (2002) Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behavioural Brain Research*, 136, 349- 357.
- Crowley, K., Sliney, A., Pitt, I., y Murphy, D. (2010). Evaluating a brain-computer interface to categorise human emotional response. *Proceedings - 10th IEEE International Conference on Advanced Learning Technologies, ICALT*, 276-278.
- da Costa Araújo, S., Body. S., Hampson, C. L., Langley, R. W., Deakin JF, Anderson I. M y Szabadi, E. (2009). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on inter-temporal choice: Further observations with an adjusting-delay procedure. *Behavioural Brain Research*, 202, 272-277.
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., y Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, 69, 680-694.
- Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S., Theobald, D. E., Lääne, K., Peña, Y., Murphy, E. R., Shah, Y., Probst, K., Abakumova, I., Aigbirhio, F. I., Richards, H. K., Hong, Y., Baron, J. C., Everitt, B. J., y Robbins, T. W. (2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science (New York, N.Y.)*, 315, 1267-1270.
- Danna, C. L., Shepard, P. D., y Elmer, G. I. (2013). The habenula governs the attribution of incentive salience to reward predictive cues. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 781.
- Das, R., Chatterjee, D., Das, D., Sinharay, A., y Sinha, A. (2014). Cognitive Load measurement- A comparative study using Low cost Commercial EEG devices. *3rd International Conference on Advances in Computing, Communications and Informatics*, 1188-1194.
- Davey, G. C., y Cleland, G. G. (1982). Topography of signal-centered behavior in the rat: Effects of deprivation state and reinforcer type. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 38, 291-304.
- Davis, H. y Hurwitz, H. M. B. (1977). *Operant-Pavlovian Interactions*. New Jersey. Lawrence Erlbaum Associates.
- de Wit, H., Enggasser, J. L y Richards, J. B (2002). Acute administration of d-

Referencias bibliográficas

- amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 27, 813-825.
- De Young, C. G. (2010). Impulsivity as a personality trait. In: Vohs, K.D. Baumeister, R.F. (Eds.), *Handbook of Self-regulation: Research, Theory and Applications*. New York. Guilford Press. pp. 485-502
- Dent, C. L., Isles, A. R. y Humby, T. (2014). Measuring risk-taking in mice; balancing the risk against reward and danger. *European Journal of Neuroscience*, 39, 520-530.
- Der-Avakian, A., y Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences*, 35, 68-77.
- Diamond, S., Balwin, R.S. y Diamond, F.R. (1963). *Inhibition and Choice: A Neurobiological Approach to Problems of Plasticity in Behavior*. New York. Harpen y Row.
- Díaz-Orueta, U., Garcia-López, C., Crespo-Eguílaz, N., Sánchez-Carpintero, R., Climent, G., y Narbona, J. (2014). AULA virtual reality test as an attention measure: convergent validity with Conners' Continuous Performance Test. *Child Neuropsychology : A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 20, 328-42.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X., y Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47, 1051-1062.
- Diergaarde L., Pattij T., Poortvliet, J., Hogenboom, F., de Vries, W., Schoffelmeer, A. N. (2008). Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biological Psychiatry*, 63, 301-308.
- Diergaarde, L., Pattij, T., Nawijn, L., Schoffelmeer, A. N. M., y De Vries, T. J. (2009). Trait impulsivity predicts escalation of sucrose seeking and hypersensitivity to sucrose-associated stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 123, 794-803.
- Dongen Y. C., Deniau J. M., Pennartz C. M., Galis De Graaf, Voorn, P. T y Groenewegen H. J. (2005). Anatomical evidence for direct connections between the shell and core subregions of the rat nucleus accumbens. *Neuroscience*, 136, 1049-1071.
- Dopheide, J. A., y Pliszka, S. R. (2009). Attention-deficit-hyperactivity disorder: An update. *Pharmacotherapy*, 29, 656-679.
- Eagle D. M., Baunez C., Hutcheson D. M., Lehmann O., Shah A. P. y Robbins T. W. (2008). Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cerebral Cortex*, 18, 178-188.
- Eagle D. M., Lehmann O., Theobald D. E. H., Pena Y, Zakaria R., Ghosh R, Dalley J. W., Robbins, T. W. (2009). Serotonin depletion impairs waiting but not stop-signal reaction time in rats: implications for theories of the role of the 5-HT in behavioural inhibition. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1311-1321.

Referencias bibliográficas

- Eagle, D. M., Wong, J. C., Allan, M. E., Mar, A. C., Theobald, D. E., y Robbins, T. W. (2011). Contrasting roles for dopamine D1 and D2 receptor subtypes in the dorsomedial striatum but not the nucleus accumbens core during behavioral inhibition in the stop-signal task in rats. *The Journal of Neuroscience*, 31, 7349-7356.
- Eagle, D. M., y Robbins, T. W. (2003). Inhibitory Control in Rats Performing a Stop-Signal Reaction-Time Task: Effects of Lesions of the Medial Striatum and d-Amphetamine. *Behavioral Neuroscience*, 117, 1302-1317.
- Eagle, D., y Robbins, T. (2003). Lesions of the medial prefrontal cortex or nucleus accumbens core do not impair inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction time task. *Behavioural Brain Research*, 146, 131-144.
- Ehlers, C. L., Somes, C., Lopez, A. L., y Robledo, P. (1998). Long latency event-related potentials in rats: Response of amygdala, nucleus accumbens, dorsal hippocampus and frontal cortex to changes in reward characteristics of conditioned stimuli. *Brain Research*, 780, 138-142.
- Eid, M., y Fernandez, A. (2013). ReadGoGo! Towards real-time notification on readers' state of attention. *24th International Conference on Information, Communication and Automation Technologies, ICAT*, 1-6.
- Ellen, P. Powell, E. W. (1962). Effects of septal lesions on behavior generated by positive reinforcement. *Experimental Neurology* 6, 1-11.
- English, H. B. y English, A. C. (1958). *A Comprehensive Dictionary of Psychological and Psychoanalytic Terms: A Guide to Usage*. New York. David McKay Company.
- Epstein, J. N., y Loren, R. E. A. (2013). Changes in the definition of ADHD in DSM-5: Subtle but important. *Neuropsychiatry*, 3, 455-458.
- Ernst, M. (1996). MAOI treatment of adult ADHD. *Paper presented at the NIMH Conference on Alternative Pharmacology of ADHD*, Washington, DC.
- Everitt B. J., Morris K. A., O'Brien, A. y Robbins, T. W. (1991). The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience*, 42, 1-18.
- Eysenck, H. J. (1993). The nature of impulsivity. In WG McCown, JL Johnson, y MB Shure (Eds.), *The impulsive client: Theory, research, and treatment*. Washington, DC, US: American Psychological Association. pp.57-69.
- Faraone, S. V., y Doyle, A. E. (2000). Genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, 2, 143-146.
- Faraone, S.V. y Biederman, J. (2011). Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. En DS Charney y EJ Nestler (Eds.), *Neurobiology of mental illness*. Oxford University Press. pp.979-999.
- Feja, M., y Koch, M. (2015). Frontostriatal systems comprising connections between ventral medial prefrontal cortex and nucleus accumbens subregions differentially

Referencias bibliográficas

- regulate motor impulse control in rats. *Psychopharmacology*, 232, 1291-1302.
- Fillmore, M. T., Rush, C. R., y Hays, L. (2005). Cocaine improves inhibitory control in a human model of response conflict. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 13, 327-335.
- Fillmore, M. T., Rush, C. R. y Hays, L. (2006). Acute effects of cocaine in two models of inhibitory control: implications of non-linear dose effects. *Addiction* 101, 1323-1332.
- Fillmore, M. T., Rush, C.R., Marczinski, C. A. (2003). Effects of d-amphetamine on behavioral control in stimulant abusers: the role of prepotent response tendencies. *Drug and Alcohol Dependence* 71, 143-152.
- Fiorillo, C. D., Tobler P. N., Schultz W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299, 1898-1902.
- Fitzpatrick C. J., Gopalakrishnan S., Cogan E. S., Yager L. M., Meyer P. J., Lovic V., y Morrow, J. D. (2013). Variation in the Form of Pavlovian Conditioned Approach Behavior among Outbred Male Sprague-Dawley Rats from Different Vendors and Colonies: Sign-Tracking vs. Goal- Tracking. *PLoS ONE*, 8, e75042.
- Fitzpatrick, C. J., y Morrow, J. D. (2016). Pavlovian Conditioned Approach Training in Rats. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (108), e53580.
- Flagel, S. B., Chaudhury, S., Waselus, M., Kelly, R., Sewani, S., Clinton, S. M., Thompson, R. C., Watson, S. J., y Akil, H. (2016). Genetic background and epigenetic modifications in the core of the nucleus accumbens predict addiction-like behavior in a rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 113, 2861-2870.
- Flagel, S. B., Clark, J. J., Robinson, T. E., Mayo, L., Czuj, A., Willuhn, I., Akers, C. A., Clinton, S. M., Phillips, P. E., y Akil, H. (2011). A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature*, 469, 53-57.
- Flagel, S. B., Watson, S. J., Robinson, T. E., y Akil, H. (2007). Individual differences in the propensity to approach signals vs goals promote different adaptations in the dopamine system of rats. *Psychopharmacology*, 191, 599-607.
- Flagel, S. B., y Robinson, T. E. (2017). Neurobiological Basis of Individual Variation in Stimulus- Reward Learning. *Current opinion in behavioral sciences*, 13, 178-185.
- Flagel, S., Akil, H., y Robinson, T. (2009). Individual differences in the attribution of incentive salience to reward-related cues: Implications for addiction. *Neuropharmacology*, 56, 139-148.
- Flagel, S. B., Robinson, T. E., Clark J. J., Clinton, S. M., Watson S. J., Seeman, P., Phillips P. E., Akil H. (2010). An animal model of genetic vulnerability to behavioral disinhibition and responsiveness to reward-related cues: implications for addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35, 388-400.
- Flagel, S. B., Waselus, M., Clinton S. M., Watson S. J., y Akil H. (2014). Antecedents and consequences of drug abuse in rats selectively bred for high and low response

- to novelty. *Neuropharmacology*, 76, 425-436.
- Flagel, S. B., Cameron, C. M., Pickup, K. N., Watson, S. J., Akil, H. y Robinson, T. E. (2011). A food predictive cue must be attributed with incentive salience for it to induce c-fos mRNA expression in cortico-striatal-thalamic brain regions. *Neuroscience*, 196, 80-96.
- Flagel, S. B., Clark, J. J., Robinson, T. E., Mayo, L., Czuj, A., Willuhn, I., Akers, C. A., Clinton, S. M., Phillips, P. E. M. y Akil, H., (2011). A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature*, 469, 53-57.
- Flagel, S. B., Watson, S. J., Robinson, T. E., y Akil, H., (2007). Individual differences in the propensity to approach signals vs goals promote different adaptations in the dopamine system of rats. *Psychopharmacology*, 191, 599-607.
- Flagel, S. B., y Robinson, T. E. (2016). Neurobiological Basis of Individual Variation in Stimulus- Reward Learning. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 13, 178-185.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65, 591-598.
- Fong, S. S. M. (2015). Single-channel Electroencephalographic Recording in Children with Developmental Coordination Disorder: Validity and influence of Eye Blink Artifacts. *Journal of Novel Physiotherapies*, 05(04).
- Fraser, K. M., Haight, J. L., Gardner, E. L., y Flagel, S. B. (2016). Examining the role of dopamine D2 and D3 receptors in Pavlovian conditioned approach behaviors. *Behavioural Brain Research*, 305, 87-99.
- Friedman, N. P. Miyake, A. Young, S. E. Defries, J. C. Corley, R. P. y Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology General*, 137, 201-225.
- Fuente Arnanz, J. de la., y Pousada, M. (2014). *La Atención*. Barcelona: Editorial UOC.
- Fuster, J. M. (2008). *The Prefrontal Cortex*. London: Academic Press.
- Garofalo, S., y di Pellegrino, G. (2015). Individual differences in the influence of task-irrelevant Pavlovian cues on human behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 1-11.
- Garrido-Landívar, E. (2010). *Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDA-H): manual de protocolos clínicos para el diagnóstico y el seguimiento del TDA-H*. Ciencias de la Educación Preescolar y Especial (CEPE).
- Garzotto, F., Gelsomini, M., Pappalardo, A., Sanna, C., Stella, E., y Zanella, M. (2016). Using Brain Signals in Adaptive Smart Spaces for Disabled Children. *Proceedings of the 2016 CHI Conference Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems - CHI EA '16*, (Id), 1684-1690.
- George, L., Lotte, F., Abad, R. V., y Lécuyer, A. (2011). Using scalp electrical biosignals to control an object by concentration and relaxation tasks: Design and evaluation. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE*

Referencias bibliográficas

- Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 6299-6302.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Schlamp, D., Kratz, O., Studer, P. y Heinrich, H. (2009). Distinct EEG effects related to neurofeedback training in children with ADHD: A randomized controlled trial. *International Journal of Psychophysiology*, 74, 149-157.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O. y Heinrich, H. (2009). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 50, 780-789.
- Goto Y. y Grace A. A. (2008). Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends in Neurosciences*, 31, 552-558.
- Gottesman, I. I., y Shields, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia: *The British Journal of Psychiatry*, 122 (566).
- Gray, J. A., Moran, P. M., Grigoryan, G. G, Peters, S. L, Young A. M, y Joseph, H. M. (1997). Latent inhibition: The nucleus accumbens connection revisited. *Behavioural Brain Research*, 88, 27-34.
- Groenewegen, H. J., Wright, C. I., y Beijer, A. V. J. (1996). The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system? *Progress in Brain Research*, 107, 485- 511.
- Groenewegen, H. J, Berendse, H. W, Wolters, J. G y Lohman, A. H. (1990). The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: Evidence for a parallel organization. *Progress in Brain Research*, 85, 95-116.
- Groenewegen, H. J, Room, P., Witter, M. P. y Lohman, A. H. (1982). Cortical afferents of the nucleus accumbens in the cat, studied with anterograde and retrograde transport techniques. *Neuroscience*, 7, 977-996
- Groenewegen, H. J., Mulder A. B., Beijer A.V. J, Wright C. I, Lopes da Silva F. H, Pennartz C. M. (1999). Hippocampal and amygdaloid interactions in the nucleus accumbens. *Psychobiology*, 27, 149-164.
- Groenewegen, H.J., Vermeulen-Van Der Zee, E., Te Kortschot, A. y Witter, M.P. (1987). Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience*, 23, 103-120.
- Gurvich, C. T., y Rossell, S. L. (2014). Genetic variations in dopamine and inhibitory control : Lack of influence on action restraint. *Behavioural Brain Research*, 267, 12-16.
- Haber S.N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18, 7-21.
- Haber S. N, Fudge J. L y McFarland N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal*

- of Neurosciences*, 20, 2369- 2382.
- Haight, J. L., Fuller, Z. L., Fraser, K. M., y Flagel, S. B. (2017). A food-predictive cue attributed with incentive salience engages subcortical afferents and efferents of the paraventricular nucleus of the thalamus. *Neuroscience*, 340, 135-152.
- Haight, J. L y Flagel, S. B. (2014). A potential role for the paraventricular nucleus of the thalamus in mediating individual variation in Pavlovian conditioned responses. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 1-10.
- Hammon, P. S., y De Sa, V. R. (2007). Preprocessing and meta-classification for brain-computer interfaces. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54, 518-525.
- Harrison, A. A., Everitt, B. J y Robbins, T. W. (1997). Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 133, 329-342.
- Hearst, E. y Jenkins, H. M. (1974). *Sign tracking: the stimulus-reinforced relation and directed actions*. Austin TX: Psychonomic Society.
- Hearst, E. (1974). *Sign-tracking: the stimulus reinforcer relation and directed action / Eliot Hearst*. Austin (Texas): Psychonomic Society.
- Hechtman, L. (2011). Treatment of ADHD in patients unresponsive to methylphenidate. *Journal of Psychiatry y Neuroscience*, 36, 216-216.
- Heinrich, H., Gevensleben, H., y Strehl, U. (2007). Annotation: Neurofeedback-Train your brain to train behaviour. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 48, 3- 16.
- Hofmann, W. Friese, M. y Strack, F. (2009). Impulse and self-control from a dual systems perspective. *Perspectives on Psychological Science* 4, 162-176.
- Homayoun, H., y Moghaddam, B. (2009). Differential representation of Pavlovian-instrumental transfer by prefrontal cortex subregions and striatum. *European Journal of Neuroscience*, 29, 1461-1476.
- Hull, C. (1943). *Principles of Behavior*. New York. Appleton-Century-Crofts.
- Instrucciones de 8 de marzo de 2017, de la dirección general de participación y equidad, por las que se actualiza el protocolo de detección, identificación del alumnado con necesidades específicas de apoyo educativo y organización de la respuesta educativa.
- Isles A. R., Humby T., Walters E. y Wilkinson L. S. (2004). Common genetic effects on variation in impulsivity and activity in mice. *Journal of Neurosciences*, 24, 6733-6740.
- Iwanaga, K., Saito, S., Shimomura, Y., Harada, H., y Katsuura, T. (2000). The Effect of Mental Loads on Muscle Tension, Blood Pressure and Blink Rate. *Journal of Physiological Anthropology*, 19, 135-141.
- Jenkins, H. M., y Boakes, R. A. (1973). Observing stimulus sources that signal food or no food. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 20, 197-207.
- Jentsch, J. D. y Taylor, J. R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal

Referencias bibliográficas

- dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 146, 373-390.
- Joyner, M. A., Gearhardt, A. N., y Flagel, S. B. (2018). A Translational Model to Assess Sign- Tracking and Goal-Tracking Behavior in Children. *Neuropsychopharmacology*, 43, 228-229.
- Jung, R. y Hassler, R. (1960). The extrapyramidal motor system. In: Field, J. Magoun, H.W. Hall, V.E. (Eds.), *Handbook of Physiology* (Section 1, Vol. 2). Washington, D.C. American Physiological Society. pp. 863-927
- Kelley, A. E. y Domesick, V. B. (1982). The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde- and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, 7, 2321-2335.
- Killeen, P. R., Russell, V. A., y Sergeant, J. A. (2013). A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37, 625-657.
- Kimble, D. P. (1968). Hippocampus and internal inhibition. *Psychological Bulletin*, 70, 285-295.
- Kita, H. y Kitai, S. T. (1990). Amygdaloid projections to the frontal cortex and the striatum in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 298, 40-9.
- Klein, R. M. y Taylor, T. L. (1994). Categories of cognitive inhibition with reference to attention. In: Dagenbach, D. Carr, T.H. (Eds.), *Inhibitory Processes in Attention, Memory and Language*. San Diego, CA, Academic Press. pp. 189-236
- Klein, S. B y Mowrer R. R. (1989). *Contemporary learning theories: instrumental conditioning theory and the impact of biological constraints on learning*. Hillsdale, N.J. Lawrence Erlbaum Associates.
- Konorski, J. (1967). *Integrative Activity of the Brain. An Interdisciplinary Approach*. Chicago. University of Chicago Press.
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 177-184.
- Kosmyna, N., y Lécuyer, A. (2019). A conceptual space for EEG-based brain-computer interfaces. *PloS One*, 14, e0210145.
- Kuhnen, C. M. y Knutson, B. (2005). The neural basis of financial risk taking. *Neuron*, 47, 763- 770.
- Kunishio K. y Haber S. (1994). Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *Journal of Comparative Neurology*, 350, 337-356
- Larrue, V., Celsis, P., Bès, A., y Marc-Vergnes, J. P. (1994). The functional anatomy of attention in humans: Cerebral blood flow changes induced by reading, naming, and the stroop effect. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 14, 958-962.
- Lavin, A. y Grace, A. A. (1994). Modulation of dorsal thalamic cell activity by the ventral pallidum: its role in the regulation of thalamocortical activity by the basal

- ganglia. *Synapse*, 18, 104-127.
- Lawrence, A. Clark, L. Labuzetta, J. N. Sahakian, B. y Vyakarnum, S. (2008). The innovative brain. *Nature*, 456, 168-169.
- Lee, S. S., Humphreys, K. L., Flory, K., Liu, R., y Glass, K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 31, 328-341.
- LeMarquand, D. G., Benkelfat, C., Pihl, R. O., Palmour, R. M., y Young, S. N. (1999). Behavioral disinhibition induced by tryptophan depletion in nonalcoholic young men with multigenerational family histories of paternal alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 1771-1779.
- Leshem, R. (2016). Relationships between trait impulsivity and cognitive control: the effect of attention switching on response inhibition and conflict resolution. *Cognitive Processing*, 17, 89-103.
- Levine, D. S. y Brown, V. R. (2007). Uses (and abuses?) of inhibition in network models. In D.S. Gorfein y C. M. MacLeod (Eds.), *The Place of Inhibition in Cognition*. Washington: APA Books.
- Locurto, C. M., Terrace, H. S., y Gibbon, J. (1981). *Autoshaping and conditioning theory*. New York: Academic Press.
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. In D. Dagenbach y T. H. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory, and language*. San Diego, CA, US: Academic Press. pp. 189-239
- Logan, G. D., Van Zandt, T., Verbruggen, F., y Wagenmakers, E. J. (2014). On the ability to inhibit thought and action: General and special theories of an act of control. *Psychological Review*, 121, 66-95.
- López, J. C., Karlsson, R. M. y O'Donnell, P., (2015). Dopamine D2 Modulation of Sign and Goal Tracking in Rats. *Neuropsychopharmacology*, 40, 2096-102.
- Losier, B. J., McGrath, P. J. y Klein, R. M. (1996). Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 971-987.
- Lovic, V., Saunders, B. T., Yager, L. M., y Robinson, T. E. (2011). Rats prone to attribute incentive salience to reward cues are also prone to impulsive action. *Behavioural Brain Research*, 223, 255-261.
- Lubow, R. E. y Moore, A. U. (1959). Latent inhibition: the effect of nonreinforced preexposure to the conditional stimulus. *Journal of Comparative Physiology y Psychology* 52, 415-419.
- Mackintosh, N. J. (1975). A theory of attention: Variations in the associability of stimuli with reinforcement. *Psychological Review*, 82, 276-298.

Referencias bibliográficas

- MacLeod, C. M. (2007). The concept of inhibition in cognition. In: MacLeod, David S. Gorfein, Colin M. (Eds.), *Inhibition in Cognition*. American Psychological Association.
- MacLeod, C. M. Dodd, M. D. Sheard, E. D. Wilson, D. E. y Bibi, U. (2003). In opposition to inhibition. *Psychology of Learning and Motivation* 43, 163-214.
- Macmillan, M. (1992). Inhibition and the control of behavior. From Gall to Freud via Phineas Gage and the frontal lobes. *Brain and Cognition*, 19, 72-104.
- Macmillan, M. (1996). The concept of inhibition in some nineteenth century theories of thinking. *Brain and Cognition*, 30, 4-19.
- Mazur, J. E. (1989). Theories of probabilistic reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 51, 87-99.
- McClure, S. M., Ericson, K. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G. y Cohen, J. D. (2007). Time discounting for primary rewards. *Journal of Neuroscience*, 27, 5796-5804.
- Metcalfe, J. Mischel, W. (1999). A hot/cool-system analysis of delay of gratification: dynamics of willpower. *Psychological Review*, 106, 3-19.
- Meyer, P. J., Lovic, V., Saunders, B. T., Yager, L. M., Flagel, S. B., Morrow, J. D., Robinson, T. E., (2012). Quantifying individual variation in the propensity to attribute incentive salience to reward cues. *PLoS One* 7, e38987.
- Miller, E. K., y Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Mobini, S., Body, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E. y Deakin J. F. (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology*, 160, 290-298.
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., y Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1783-1793.
- Molina-Cantero, A., Guerrero-Cubero, J., Gómez-González, I., Merino-Monge, M., y Silva-Silva, J. (2017) Characterizing Computer Access Using One-Channel EEG Wireless Sensor. *Sensors*, 17, 1525.
- Morrow, J. D., Maren, S., y Robinson, T. E. (2011). Individual variation in the propensity to attribute incentive salience to an appetitive cue predicts the propensity to attribute motivational salience to an aversive cue. *Behavioural Brain Research*, 220, 238-243.
- Morrow, J. D., Saunders, B. T., Maren, S., y Robinson, T. E. (2014). Sign-tracking to an appetitive cue predicts incubation of conditioned fear in rats. *Behavioural Brain Research*, 276, 59-66.
- Moruzzi, G. (1950). *Problems in Cerebellar Physiology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.

- Murphy, E. R., Robinson, E. S., Theobald, D. E., Dalley, J. W., y Robbins, T. W. (2008). Contrasting effects of selective lesions of nucleus accumbens core or shell on inhibitory control and amphetamine-induced impulsive behaviour. *The European Journal of Neuroscience*, 28, 353-63.
- Nicolas-Alonso, L. F., y Gomez-Gil, J. (2012). Brain computer interfaces, a review. *Sensors*, 12(2), 1211-1279.
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin* 127, 571-598.
- Nigg, J. T. (2005). Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biological Psychiatry*, 57, 1424-1435.
- Norman, D. y Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In: Davidson, R. Schwartz, R. Shapiro, D. (Eds.), *Consciousness and Self-Regulation: Advances in Research and Theory IV*. New York. Plenum Press.
- O'Donnell, P., Lavín, A., Enquist, L. W., Grace, A. A., y Card, J. P. (1997). Interconnected Parallel Circuits between Rat Nucleus Accumbens and Thalamus Revealed by Retrograde Transynaptic Transport of Pseudorabies Virus. *The Journal of Neuroscience* 17, 2143-2167.
- O'Donnell, P. (2011). Adolescent onset of cortical disinhibition in schizophrenia: insights from animal models. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 484-92.
- O'Donnell, P. y Grace, A. A. (1995) Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input. *Journal of Neuroscience*, 15, 3622-3639.
- Overtoom, C. C, Bekker, E. M, van der Molen, M. W, Verbaten, M. N, Kooij, J. J, Buitelaar J. K Jan K. Buitelaar, J. K y Kenemans, J. L. (2009). Methylphenidate restores link between stop-signal sensory impact and successful stopping in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 65, 614-619.
- Paolone, G., Angelakos, C. C., Meyer, P. J., Robinson, T. E., y Sarter, M. (2013). Cholinergic control over attention in rats prone to attribute incentive salience to reward cues. *The Journal of Neuroscience*, 33, 8321-8335.
- Papaliagkas, V., Kimiskidis, V., Tsolaki, M., y Anogianakis, G. (2008). Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neuroscience*, 9, 1-10.
- Parkinson, J. A, Olmstead, M. C., Burns, L. H., Robbins, T. W., y Everitt, B. J. (1999). Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *The Journal of Neuroscience*, 19, 2401-2411.
- Parkinson, J. A, Robbins, T. W., y Everitt, B. J. (1999). Selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core and shell differentially affect aversive Pavlovian

Referencias bibliográficas

- conditioning to discrete and contextual cues, *Psychobiology* 27, 256-266.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., y Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768-774.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditional Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. Oxford University Press, London.
- Paxinos, G. y Watson, C. (2005). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Orlando: Academic Press.
- Pearce J. M. (2002) Evaluation and development of a connectionist theory of configural learning. *Animal Learning and Behaviour*, 30, 73-95.
- Pearce, J. M., y Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning: Variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, 87, 532-552.
- Pérez-Díaz, F., Díaz, E., Sánchez, N., Vargas J. P., Pearce, J. M. y López, J. C. (2017). Different involvement of medial prefrontal cortex and dorso-lateral striatum in automatic and controlled processing of a future conditioned stimulus. *PLoS ONE* 12, e0189630.
- Petersen, S. E., y Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73-89.
- Pierce, R. C., y Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 30, 215-238.
- Pilkington, G. W. y McKellar, P. (1960). Inhibition as a concept in psychology. *British Journal of Psychology*, 51, 194-201.
- Pitchers, K. K., Sarter, M., y Robinson, T. E. (2018). The hot “n” cold of cue-induced drug relapse. *Learning and Memory*, 16, 474-480.
- Pithers, R. T. (1985). The roles of event contingencies and reinforcement in human autoshaping and omission responding. *Learning and Motivation*, 16, 210-237.
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., y Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43, 434-442.
- Polanczyk, G., De Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., y Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942-948.
- Portellano, J., Mateos, R., y Martínez, R. (2000). *Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Posner, M. I. y Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Posner, M. I. y Cohen, Y. P. C. (1984). Components of visual orienting. En: Bouma, H. Bouwhuis, D. (Eds.), *Attention and Performance X*. London. Lawrence Erlbaum. pp. 531-556.

Referencias bibliográficas

- Pothuizen, H. H., Jongen- Rêlo, A. L., Feldon, J. y Yee, B. K. (2005), Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive- choice behaviour and salience learning in rats. *European Journal of Neuroscience*, 22, 2605-2616.
- Quesada-Tabares, R., Molina-Cantero, A. J., Gómez-González, I., Merino-Monge, M., Castro- García, J. A., y Cabrera-Cabrera, R. (2017). Emotions Detection based on a Single-electrode EEG Device. *Proceedings of the 4th International Conference on Physiological Computing Systems*, 89-95.
- Quintero, E., Díaz, E., Vargas, J. P., de la Casa, G., y López, J. C. (2011). Ventral subiculum involvement in latent inhibition context specificity. *Physiology & Behavior*, 102, 414-420.
- Rachlin, H. (1969). Autoshaping of key pecking in pigeons with negative reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 12, 521-531.
- Ragain, R. D., Anson, J. E., y Sperber, R. D. (1976). Autoshaping and Maintenance of a Lever- Press Response. In *Mentally Retarded Children. The Psychological Record*, 26, 105-109.
- Rapoport J. L., Buchsbaum M. S., Zahn T. P., Weingartner H, Ludlow C. y Mikkelsen E. J. (1978). Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science*, 199, 560-563.
- Rebolledo-Mendez, G., Dunwell, I., Martínez-Mirón, E. A., y Liarokapis, F. (2009) Assessing NeuroSky's Usability to Detect Attention Levels in an Assessment Exercise. *13th, International Conference on Human-Computer Interaction*. San Diego, CA. New Trends. pp. 149-158
- Rescorla, R. A., Wagner A. W. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. *Classical Conditioning II: Current Research and Theory*, 64-99.
- Robbins T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, 163, 362-380.
- Robbins, T. W., y Dalley, J. W. (2017). Impulsivity, Risky Choice, and Impulse Control Disorders: Animal Models. *Decision Neuroscience*, 81-93.
- Robbins T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, 163, 362-380.
- Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., y Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: Towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences*, 16, 81-91.
- Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 228-236.
- Robinson, E. S. J., Eagle, D. M., Mar, A. C., Bari, A., Banerjee, G., Jiang, X. y Robbins, T.W. (2008). Similar Effects of the Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor Atomoxetine on Three Distinct Forms of Impulsivity in the Rat.

Referencias bibliográficas

- Neuropsychopharmacology*, 33, 1028-1037.
- Robinson, E. S. Eagle, D. M. Economidou, D. Theobald, D. E. Mar, A. C. Murphy, E.R. Robbins, T.W. y Dalley, J.W. (2009). Behavioural characterisation of high impulsivity on the 5-choice serial reaction time task: specific deficits in ‘waiting’ versus ‘stopping’. *Behavioural Brain Research*, 196, 310-316.
- Robinson, T. E., y Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive- sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.
- Robinson, T. E., y Fligel, S. B. (2009). Dissociating the Predictive and Incentive Motivational Properties of Reward-Related Cues through the Study of Individual Differences. *Biological Psychiatry*, 65, 869-873.
- Roiser, J. P. Cannon, D. M. Gandhi, S. K. Taylor T. J., Erickson, K. Wood, S. Klaver, J. M. Clark, L. Zarate Jr. C.A. Sahakian, B.J. y Drevets, W.C. (2009). Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11, 178-189.
- Rossi, A. F., Pessoa, L., Desimone, R., y Ungerleider, L. G. (2009). The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Experimental Brain Research*, 192, 489-497.
- Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D., Jr., y Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 343-350.
- Rudebeck, P. H., Walton, M. E., Smyth, A. N., Bannerman, D. M., y Rushworth, M. F. S. (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nature Neuroscience*, 9, 1161- 1168.
- Sarter, M., y Phillips, K. B. (2018). The neuroscience of cognitive-motivational styles: Sign-and goal-trackers as animal models. *Behavioral Neuroscience*, 132, 1-12.
- Saunders, B. T y Robinson, T. E. (2012). The role of dopamine in the accumbens core in the expression of Pavlovian-conditioned responses. *European Journal of Neuroscience*, 36, 2521- 2532.
- Schleicher, R., Galley, N., Briest, S., y Galley, L. (2008). Blinks and saccades as indicators of fatigue in sleepiness warnings: Looking tired? *Ergonomics*, 51, 982-1010.
- Schoenbaum, G., Setlow, B., y Ramus, S. J. (2003). A systems approach to orbitofrontal cortex function: recordings in rat orbitofrontal cortex reveal interactions with different learning systems. *Behavioural Brain Research*, 146, 19-29.
- Shaw, M., Hodgkins, P., Caci, H., Young, S., Kahle, J., Woods, A. G., y Arnold, L. E. (2012). A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Medicine*, 10, 99.
- Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., Leibenluft, E., (2014). Emotional dysregulation and Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 171, 276-293.

- Shirazi, A. S., Hassib, M., Henze, N., Schmidt, A., y Kunze, K. (2014). What's on your mind? Mental Task Awareness Using Single Electrode Brain Computer Interfaces. *AH '14 Proceedings of the 5th Augmented Human International Conference*, Article No. 45.
- Silva, F. J., Silva, K. M., y Pear, J. J. (1992). Sign- versus goal-tracking: effects of conditioned- stimulus-to-unconditioned-stimulus distance. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 57, 17-31.
- Singer, B. F., Bryan, M. A., Popov, P., Scarff, R., Carter, C., Wright, E. y Robinson, T. E. (2016). The sensory features of a food cue influence its ability to act as an incentive stimulus and evoke dopamine release in the nucleus accumbens core. *Learning and Memory*, 23, 595-606.
- Slezak, J. M., Ricaurte, G. A., Tallarida, R. J., y Katz, J. L. (2014). Methylphenidate and impulsivity: a comparison of effects of methylphenidate enantiomers on delay discounting in rats. *Psychopharmacology*, 231, 191-198.
- Smith, J. L. Jamadar, S. Provost, A. L. y Michie, P. T. (2013). Motor and non-motor inhibition in the Go/NoGo task: an ERP and fMRI study. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 87, 244-253.
- Sokolova, E., Groot, P., Claassen, T., Van Hulzen, K. J., Glennon, J. C., Franke, B. y Buitelaar, J. (2016). Statistical evidence suggests that inattention drives hyperactivity/impulsivity in attention deficit-hyperactivity disorder. *PLoS ONE*, 11, 1-17.
- Solanto, M.V. Abikoff, H. Sonuga-Barke, E. Schachar, R. Logan, G. D. Wigal, T. Hechtman, L. Hinshaw, S. y Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology* 29, 215-228.
- Sonuga-Barke, E. J. S. y Halperin, J. M. (2010). Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit-hyperactivity disorder: Potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 51, 368-389.
- Sonuga-Barke, E. J., Taylor, E., Sembi, S., y Smith, J. (1992). Hyperactivity and delay aversion-I. The effect of delay on choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 33, 387-398.
- Sosa Jimenez, C. O., Mesa, H. G. A., Rebolledo-Mendez, G., y De Freitas, S. (2011). Classification of cognitive states of attention and relaxation using supervised learning algorithms. *IEEE International Games Innovation Conference, IGIC*, 31-34.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D., y Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder across the

Referencias bibliográficas

- Life Cycle. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, 35, 409-432.
- St. Onge, J. R., Abhari, H., y Floresco, S. B. (2011). Dissociable Contributions by Prefrontal D1 and D2 Receptors to Risk-Based Decision Making. *Journal of Neuroscience*, 31(23), 8625-8633.
- St. Onge, J. R., y Floresco, S. B. (2010). Prefrontal Cortical Contribution to Risk-Based Decision Making. *Cerebral Cortex*, 20, 1816-1828.
- Stanley, W.C. y Jaynes, J. (1949). The function of the frontal cortex. *Psychological Review*, 56, 18-32.
- Stewart, J., de Wit, H. y Eikelboom, R. (1984). Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychological Review*, 91, 251-268.
- Stopper, C. M., Green, E. B., y Floresco, S. B. (2014). Selective Involvement by the Medial Orbitofrontal Cortex in Biasing Risky, but not Impulsive Choice. *Cerebral Cortex*, 24, 154- 162.
- Stopper, C. M., Khayambashi, S., y Floresco, S. B. (2013). Receptor-specific modulation of risk- based decision making by nucleus accumbens dopamine. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(5), 715-28.
- Strimbu, K., y Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS*, 5, 463-6.
- Ter Huurne, N., Fallon, S. J., Van Schouwenburg, M., Van Der Schaaf, M., Buitelaar, J., Jensen, O., y Cools, R. (2015). Methylphenidate alters selective attention by amplifying salience. *Psychopharmacology*, 232, 4317-4323.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E. y Glasziou, P. (2015). Prevalence of Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 135, 994-1001.
- Thurstone, L., y Yela, M. (2012). *CARAS-R, test de percepción de diferencias revisado*. Madrid: Tea Ediciones.
- Tomie, A. (1996). Locating reward cue at response manipulandum (CAM) induces symptoms of drug abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20, 505-35.
- Tomie, A., Aguado, A. S., Pohorecky, L. A., y Benjamin, D. (2000). Individual differences in pavlovian autoshaping of lever pressing in rats predict stress-induced corticosterone release and mesolimbic levels of monoamines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65, 509-517.
- Tomie, A., Lewis, K., Curiotto, J., y Pohorecky, L.A. (2007). Intermittent exposure to a social stimulus enhances ethanol drinking in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 87, 341- 348.
- Tseng, K. Y., y O'Donnell, P. (2007). Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. *Cerebral Cortex*, 17, 1235-1240.

- Urcelay, G. P. y Dalley, J. W. (2012). Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: a neuropsychological perspective. *Current Topics in Behavioral Neuroscience* 9, 173-197.
- Ursin, H. (1976). Inhibition and the septal nuclei: breakdown of the single concept model. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 36, 91-115.
- Ursin, H. (2005). Press stop to start: the role of inhibition for choice and health. *Psychoneuroendocrinology* 30, 1059-1065.
- Uslaner, J. M., Dell'Orco, J. M., Pevzner, A., y Robinson, T. E. (2008). The Influence of Subthalamic Nucleus Lesions on Sign-Tracking to Stimuli Paired with Food and Drug Rewards: Facilitation of Incentive Salience Attribution? *Neuropsychopharmacology*, 33, 2352-2361.
- van Zutphen, L., Siep, N., Jacob, G. A., Goebel, R., y Arntz, A. (2015). Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: A critical review of fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 64-76.
- Vargas, J. P., Díaz, E., Portavella, M., y López, J. C. (2016). Animal Models of Maladaptive Traits: Disorders in Sensorimotor Gating and Attentional Quantifiable Responses as Possible Endophenotypes. *Frontiers in Psychology*, 7, 1-9.
- Voon, V., Chang-Webb, Y. C., Morris, L. S., Cooper, E., Sethi, A., Baek, K., Grant, J., Robbins, T. W y Harrison, N. A. (2015). Waiting Impulsivity: The Influence of Acute Methylphenidate and Feedback. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19, 1.
- Walderhaug, E., Landrø, N. I., y Magnusson, A. (2008). A synergic effect between lowered serotonin and novel situations on impulsivity measured by CPT. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 204-211.
- Wardle, M. C., Lopez-Gamundi, P., y Flagel, S. B. (2018). Measuring appetitive conditioned responses in humans. *Physiology and Behavior*, 188, 140-150.
- Wasserman, E. A., Franklin, S. R., y Hearst, E. (1974). Pavlovian appetitive contingencies and approach versus withdrawal to conditioned stimuli in pigeons. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86, 616-627.
- Weinberg, W. A., McLean, A., Snider, R. L., Nuckols, A. S., Rintelmann, J. W., Erwin, P. R., y Brumback, R. A. (1989). Depression, Learning Disability, and School Behavior Problems. *Psychological Reports*, 64, 275-283.
- Weiner, I. (2003). The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*, 169, 257-297.
- Weiner, I. y Feldon, J. (1997). The switching model of latent inhibition: An update of neural substrates. *Behavioral Brain Research*, 88, 11-25.
- Whitely, P. L. y Blankfort, G. (1933). The influence of certain prior conditions upon

Referencias bibliográficas

- learning. *Journal of Experimental Psychology*, 16, 843-853.
- Wilcove, W. G., y Miller, J. C. (1974). CS-USC presentations and a lever: human autoshaping. *Journal of Experimental Psychology*, 103, 868-877.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Spencer, T. J., y Prince, J. (1995). Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 270-279.
- Wilkinson, R. T. (1963). Interaction of noise with knowledge of results and sleep deprivation. *Journal of Experimental Psychology*, 66, 332-337.
- Wimberg, S. (2013). Chronicity of attention deficit hyperactivity disorder. *Kinderkrankenschwester: Organ Der Sektion Kinderkrankenpflege/Deutsche Gesellschaft Für Sozialpädiatrie Und Deutsche Gesellschaft Für Kinderheilkunde*, 32, 342-345.
- Winstanley, C. A. (2011). The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *British Journal of Pharmacology*, 164, 1301- 1321
- Winstanley, C. A., Theobald, D. E. H., Cardinal, R. N., y Robbins, T. W. (2004). Contrasting Roles of Basolateral Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Impulsive Choice. *Journal of Neuroscience*, 24, 4718-4722.
- Winstanley, C.A, Dalley, J.W, Theobald, D.E.H. y Robbins, T.W. (2003). Global 5HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay-discounting task in rats. *Psychopharmacology*, 170, 320-331.
- Wolin, B. (1968). Difference in manner of pecking a key between pigeons reinforced with food and with water. In Catania (Ed.), *Contemporary Research in Operant Behavior*. Glenville, Illinois: Scott-Foresman.
- Wright, C. I., Beijer, A. V, y Groenewegen, H. J. (1996). Basal amygdaloid complex afferents to the rat nucleus accumbens are compartmentally organized. *Journal of Neuroscience*, 16, 1877-1893.
- Wundt, W. M. (1904). *Principles of Physiological Psychology*. Macmillan: New York.
- Zahm, D. S., y Brog, J. S. (1992). On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*, 50, 751-767.
- Zeeb, F. D., Floresco, S. B., y Winstanley, C. A. (2010). Contributions of the orbitofrontal cortex to impulsive choice: interactions with basal levels of impulsivity, dopamine signalling, and reward-related cues. *Psychopharmacology*, 211, 87-98.