

**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA DE POSTGRADO**



**ROL DE LA RECOMPENSA EN EL APRENDIZAJE DE  
CONCEPTOS**

**CAROLINA DELGADO DERIO**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE  
MAGISTER EN CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
MENCIÓN NEUROCIENCIAS**

**DIRECTOR DE TESIS: MARÍA DE LA LUZ AYLWIN O. Ph.D.**

**2011**

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la (el) candidata(o)

Carolina Andrea Delgado Derio

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Ciencias Biológicas y Médicas con mención en neurociencias en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día

Prof. Dr.(a).....

Director(a) de Tesis

(lugar)

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr. ....

Prof. Dr. ....

Prof. Dr. ....

Prof. Dr. ....

Presidente Comisión

*A mi familia*

*Mi marido*

*Y mis niñitos*

*Por su amor y paciencia*

*Por su ejemplo*

*También a todos quienes les interesa saber  
Qué es lo que nos mueve...*

Agradezco a todos quienes ayudaron a poder realizar esta tesis, especialmente a Marilú Aylwin mi tutora quien sabiamente me guió y me apoyó durante todo el magister, también a mis alumnos de unidad de investigación 2010 por su importante trabajo, a los becados que se prestaron de conejillos de indias..., a mis colegas neurólogos que me ayudaron a juntar pacientes, y finalmente a mi marido por inspirarme y siempre apoyarme en todo.

## ÍNDICE

	pagina
1. Resumen	6
2. Abstract	9
3. Marco Teórico	11
a. Generalización y categorización	12
b. Categorización y memoria	14
c. Aprendizaje en enfermedad de Alzheimer	15
d. Rol de la dopamina en la generalización	16
e. Circuitos dopaminérgicos	17
f. Asociación estímulo respuesta y dopamina	18
g. Memoria episódica y dopamina.	19
h. Aprendizaje mediado por refuerzo	21
i. Toma de decisiones y recompensa	24
j. Recompensa y aprendizaje	26
k. Aprendizaje de conceptos	26
4. Hipótesis	29
5. Objetivos	30
6. Métodos	31
7. Resultados	38
a. Muestra Joven 1	38
b. Muestra Joven2	44
c. Muestra Joven con recompensa creciente	57
d. Pacientes Con EA Y Controles > 60 Años.	62
8. Discusión Y Conclusiones	82
9. Referencias	94
10. Anexos	102

## RESUMEN

Para poder adaptarse rápidamente a nuevas situaciones los seres humanos son capaces de generalizar, es decir de usar una estrategia ya aprendida en otras situaciones similares. Durante la generalización, se ha demostrado activación acoplada entre el área tegmental ventral, estriado ventral, corteza prefrontal ventromedial e hipocampo, denominado “circuito mesolímbico-hipocampal”.

Este circuito podría relacionarse con el aumento del rendimiento en tareas de memoria asociado a aumentar la magnitud de una recompensa.

También hay maneras subjetivas de aumentar el valor de la recompensa como ocurre con el “efecto de poseer la recompensa” o “endowment effect”.

En la enfermedad de Alzheimer (EA) existe una pérdida progresiva de la memoria episódica por compromiso del hipocampo, aunque pueden aprender algunas habilidades luego de un entrenamiento, no serían capaces de generalizar.

En este proyecto de tesis se estudió el efecto “poseer la recompensa” sobre el rendimiento, en una prueba de aprendizaje de conceptos basada en feedback, en sujetos con EA y personas sanas.

La prueba consiste en predecir el tiempo (sol o lluvia) asociado determinísticamente a 8 patrones visuales distintos, utilizando el feedback proporcionado después de cada ensayo. Se realizan 320 ensayos de aprendizaje organizados en 8 bloques de 40 ensayos. En cada ensayo se presenta un patrón formado por la combinación de 2 de un total de 4 figuras, por lo tanto para contestar la prueba era posible aprender a asociar las figuras en el espacio (concepto o regla espacial) o entre sí (concepto no espacial), o bien memorizar cada uno de los 8 patrones. Se evaluó el conocimiento consciente del concepto utilizado, y de la asociación de cada uno de los 8 patrones.

En los jóvenes se usó una prueba con las 2 reglas (espacial y no espacial), en los > 60 años solo la regla espacial.

Primero se estudió un grupo de sujetos jóvenes de alto rendimiento cognitivo (n=60). Estos fueron aleatoriamente divididos en una prueba con *recompensa creciente* (*podían ganarla si rendían lo esperado*) o *decreciente* (*poseían la recompensa desde el inicio y podían perderla si no rendían lo esperado*). Un 96% de los jóvenes aprendió la prueba, existiendo significativa variación individual en la velocidad de aprendizaje. Un aprendizaje más rápido se asoció al sexo masculino, un mayor conocimiento consciente (concepto y patrones), principalmente del concepto espacial y a una recompensa decreciente. Concluimos que en los jóvenes: i.-la “formación de un concepto” se asocia a un aprendizaje rápido; ii.- la recompensa decreciente aumenta significativamente el rendimiento, lo que sugiere la influencia del “endowment effect” reflejado solo en las mujeres jóvenes, posiblemente debido a una mayor aversión a la pérdida en el género femenino. iii.- las mujeres para rendir mejor requirieron de mayor uso de la memoria explícita. Estos resultados son consistentes con que las mujeres serían más dependientes de “marcadores” en tareas espaciales, existiendo mayor activación del córtex frontal en las mujeres y del córtex parietal en los hombres (vías visuales anterior y posterior respectivamente).

Una segunda fase de este trabajo incluyó una muestra de personas >60 años: 38 controles sin deterioro cognitivo y 35 personas con deterioro cognitivo (DC): 8 con DC leve y 27 con EA leve a moderado. En este grupo se utilizó una versión simplificada de la tarea consistente en una sola regla de asociación espacial. El 29% del grupo con DC aprendió la tarea comparado con un 82% del grupo control. Tanto en los controles como en el grupo con DC, una mayor velocidad de aprendizaje se

correlaciona con una mayor escolaridad y un mayor conocimiento del concepto espacial. No hubo efectos significativos del tipo de recompensa sobre el aprendizaje. En el grupo con EA, los sujetos que aprendieron (4/27) presentaron disociación entre el rendimiento en la prueba y el conocimiento explícito de los patrones (bajo reconocimiento), pero una correlación significativa entre el rendimiento y la “consciencia de un concepto espacial”, lo cual sugiere que la capacidad de “conceptualizar y generalizar” estaría preservada en los pacientes con EA leve que poseen una alta reserva cognitiva.



## **ABSTRACT**

Human beings have the capacity of rapid adaptations to new circumstances using generalization, defined as the use of the same responses to situations that share the same concept. During generalization there is activation of the ventral tegmental area, ventral striatum, ventromedial prefrontal cortex and hippocampi, known as the “mesolimbic-hippocampal loop”. This circuit may be associated to the increase in performance in memory test in the presence of an augmented reward magnitude.

Furthermore, there are subjective forms to increase the reward value, one of these occurs when someone owns the reward or “endowment effect”. In Alzheimer disease (AD) there is a progressive memory loss due to hippocampal neuronal death, even though subjects can acquire new abilities after significant training, there is uncertainty of their ability to generalize. In this thesis project I studied the effects reward ownership on the performance in a conceptual task with feedback in a healthy subjects group and compare it with those of AD patients.

In the task, the subjects had to predict the weather (sun or rain) deterministically associated to each of 8 visual patterns, using the feedback given at the end of each trial. Every trial consisted in the presentation of a pattern formed by the combination of 2 of 4 geometrical figures, thus for to improve the performance it was possible to memorize every pattern or to associate the figures in the space (spatial concept) or within each other (non spatial concept). The task consisted of 320 trials divided in 8 blocks of 40 trials. Using a debriefing protocol, I tested the explicit knowledge of:- the concept used and -the association of the 8 patterns with the result. The students were exposed to a task with two association rules, while subjects >60 years only practiced the spatial rule.

I first characterized the task performance of a young group (age=19±1, n=60) with high cognitive abilities. This group was divided in one group with increasing reward and another group with decreasing reward. Overall, 97% of the subjects in this group learned the task. However, learning speed exhibits significant variability between subjects. Faster learning was obtained in males, and was associated to an awareness of the concepts (mainly the spatial concept), and patterns; and decreasing reward type. A decreasing reward significantly augments the performance in agreement with the “endowment effect”, that was significant only in young women probably because they are more risk averse than men.

The results indicate that women with better explicit memory of the task achieve a better performance. This evidence is consistent with a gender difference in the activation of the cortical networks during visuospatial tasks suggesting that women are more dependent on the frontal cortex and men are more dependent on the parietal cortex (ventral and dorsal visual streams).

We further recruited 73 subjects older than 60 years: 38 were controls without cognitive impairment (CI), and 35 were patients with CI: 8 with mild CI, and 27 with mild to moderate AD. In the CI group, 29% of the subjects learned the task compared to the 82 % of the control subjects. This group did not exhibit significant effects of the reward on learning. Interestingly, fast learning is observed in the subjects with more education, and in those with higher awareness of the spatial rule, even in subjects with mild AD. These results suggest that the “conceptualization” networks are preserved in the mild EA patients that have elevated cognitive reserve.

## **INTRODUCCIÓN**

Los seres humanos para sobrevivir necesitan adaptarse rápidamente a situaciones nuevas, para lo cual es necesario poder generalizar lo aprendido anteriormente a circunstancias que compartan el mismo concepto. Esta capacidad de formar conceptos y generalizar dependería de la función acoplada entre el hipocampo y el circuito meso-cortico-límbico de la dopamina. Este circuito se activa en mayor medida ante recompensas de mayor magnitud, aumentando el aprendizaje en pruebas de memoria en éstas situaciones. Se ha demostrado también que hay formas de aumentar el valor subjetivo de la recompensa, como ocurre cuando la recompensa es propiedad del sujeto, lo que se conoce como "endowment effect".

El objetivo de esta tesis fué evaluar el efecto de 2 tipos distintos de proporcionar recompensa sobre el aprendizaje de conceptos en una prueba basado en feedback, en sujetos sanos y con enfermedad de Alzheimer

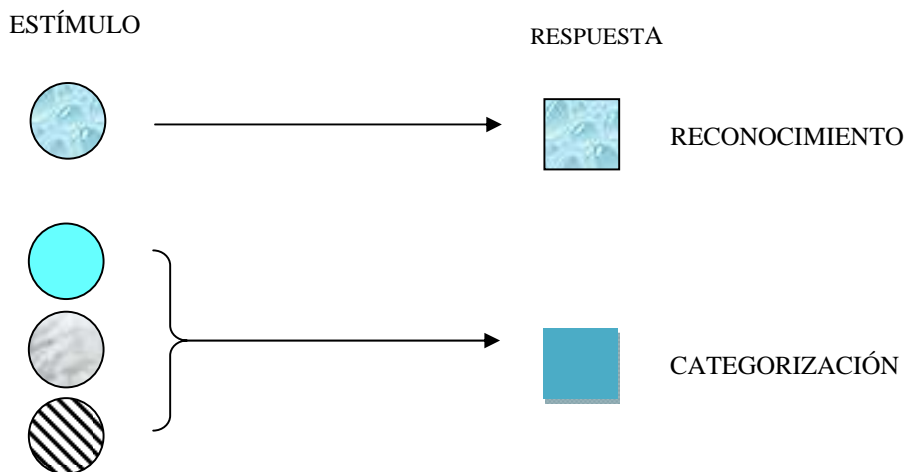
En esta sección correspondiente al marco teórico primero se revisará el aprendizaje de conceptos y categorías, y los circuitos cerebrales asociados; su relación con los modelos de memoria y sus alteraciones en personas con daño del lóbulo temporal medial, siendo el prototipo la enfermedad de Alzheimer. Luego se revisará el circuito dopaminérgico meso-cortico-límbico, las bases anatómicas del aprendizaje con feedback-recompensa, el efecto de recompensa sobre el aprendizaje.

Posteriormente se discutirá sobre el valor de la recompensa en la toma de decisiones. Finalmente se presentará el paradigma usado en esta tesis para el estudio del aprendizaje de conceptos.

## **GENERALIZACIÓN Y CATEGORIZACIÓN.**

Cuando un sujeto se enfrenta a un estímulo existirían 2 tipos básicos de respuesta: una en que se responde específicamente ante ese estímulo en particular, y otra en que se ocupa una misma respuesta ante una serie de estímulos distintos, pero que comparten un mismo concepto, acá se habla de categorización y generalización (Figura1). Para poder generalizar es necesario 1° incluir a varios estímulos dentro de una categoría a pesar de sus diferencias, y sólo entonces usar las mismas respuestas con todos los de esa misma categoría. Por ejemplo: si bien un Chiguagua y un Gran Danés tienen aspectos muy distintos, estos pueden ser incluidos dentro de la categoría perros, ya que ambos ladran, son cuadrúpedos, etc. **Las ventajas de la generalización es que nos permiten una adaptación rápida ante nuevas situaciones**, siendo indispensable para la sobrevivencia. (Keri 2003).

**Figura 1**  
**Reconocimiento vs categorización**



**La categorización es muy heterogénea, existen distintos modelos de categorización** que se diferencian en el tipo de entrenamiento para lograrla y de su

énfasis hacia un:- modelo central: ejemplar o prototipo del que derivan las categorías-, -o bien si la categorización se logra a través de la suma de características de los individuos-. Así una misma tarea de puede realizarse entregando desde el inicio ciertos conceptos abstractos (o bien mostrando un ejemplar) con los cuales uno debe categorizar distintos estímulos nuevos, o bien extraer el concepto luego de múltiples exposiciones ante estímulos nuevos (con o sin feedback).

**De acuerdo a la evidencia disponible, existirían distintos circuitos que median la categorización:**

**1.-Top-down en que intencionalmente se fija la atención en ciertas características de los objetos a categorizar, en este participaría el circuito anterior de la atención:** corteza prefrontal dorsolateral, cíngulo anterior y núcleo caudado, habitualmente es claramente consciente y verbalizable; por ejemplo en la prueba de clasificación de cartas de **Winsconsin** se ha demostrado activación de este circuito.

**2.-Botton-Up, que dependería del circuito posterior de la atención:** córtex parietal posterior, pulvinar y colículo superior, en que los estímulos externos favorecerían ciertos canales de percepción, por ejemplo algunas características que se repitan quedarían almacenadas en las cortezas sensoriales y favorecerían que ciertos individuos sean clasificados dentro de una categoría. Esta adquisición podría ser inconsciente, pruebas en que se ha demostrado activación de este circuito son el priming perceptual y la clasificación de patrones de puntos (Keri 2003).

## CATEGORIZACIÓN Y MEMORIA

Estos circuitos involucrados en la categorización coinciden con la clasificación de la memoria en ser humano: La memoria declarativa o explícita y la no declarativa o implícita. ***La memoria declarativa corresponde a la capacidad consciente de codificar, almacenar y evocar información de hechos y eventos (Milner 1998).***

La **memoria declarativa** es una memoria de rápida adquisición, y es flexible variando según las circunstancias, anatómicamente **dependería principalmente del lóbulo temporal medial**. ***La memoria no declarativa o implícita, involucra cambios en el comportamiento y habilidades para responder adecuadamente a distintos tipos de estímulos y se adquiere mediante la práctica y experiencia repetitiva (Butters 1995).*** Incluye pruebas de condicionamiento clásico, aprendizaje de habilidades motoras y cognitivas, priming, habituación y sensibilización; **anatómicamente dependería de los ganglios de la base y neocortezas sensoriales.**

Estudios en sujetos **con lesiones temporales mediales** demuestran que luego del entrenamiento logran aprender a clasificar objetos, pero de manera no consciente y este conocimiento es poco flexible, de manera que no se generaliza a otras situaciones, es decir pueden categorizar pero no pueden generalizar (Bailey 2005).

La **enfermedad de Alzheimer (EA)** se caracteriza clínicamente por una alteración precoz y progresiva de la memoria episódica, a la cual, en el curso de los años, se van sumando déficit en otras funciones cerebrales superiores como alteraciones en el conocimiento semántico, lenguaje, funciones ejecutivas y habilidades prácticas.

Desde el punto de vista morfológico, los primeros cambios que ocurren son atrofia de las áreas mediales temporales. Existe buena correlación entre el grado de

pérdida de memoria episódica y el grado de atrofia hipocampal (Di Paola 2007) y entre la atrofia y el depósito de ovillos neurofibrilares (Whitwell 2008). ***Por lo tanto la EA, en sus etapas iniciales, es un buen modelo de alteración de la memoria declarativa, con preservación de la memoria implícita.***

#### *APRENDIZAJE DE CATEGORÍAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER*

Se ha mostrado **buen rendimiento de tareas de reconocimiento visual** como el **priming visual**, **aprendizaje de gramática artificial (Reber 2003)** y la **clasificación de patrones de puntos (Knowlton 1993)**, pero habría alteraciones **en tareas que impliquen el uso de “conceptos”** como del priming conceptual, probablemente debido a que el reconocimiento visual depende de la integridad de vías sensoriales, las cuales están habitualmente preservadas en EA, mientras que el priming conceptual depende de cortezas de asociación las cuales están afectadas en la EA (Keane 1991).

En tareas más complejas como el aprendizaje probabilístico de categorías como la “Weather Prediction Task” (WPT), se ha visto rendimiento conservado sólo en la primeras 50 series de la prueba (Eldridge 2002). En pruebas de aprendizaje de categorías con contenido semántico, como la clasificación de animales en base a un modelo ejemplar, existe cierto grado de aprendizaje pero con fallas proporcionales a las existentes en la memoria episódica y correlacionadas con atrofia temporal medial (Koenig 2008).

***Por lo tanto los pacientes con EA (modelo de lesiones en el lóbulo temporal medial): sí pueden aprender a clasificar imágenes visuales sin contenido***

***semántico, su aprendizaje de conceptos está alterada y no está demostrado que puedan aprender a generalizar.***

Por otro lado está demostrado que la metodología basada en feedback favorecería su aprendizaje, probablemente debido a que favorece el uso del circuito de los ganglios de la base en el aprendizaje (van Halteren-van Tilborg IA 2007).

*A continuación se comenta el rol del neurotransmisor dopamina en la generalización y se detallan las vías dopaminérgicas y su rol en el refuerzo del aprendizaje.*

### **ROL DE LA DOPAMINA EN LA GENERALIZACIÓN.**

En uno de los primeros estudios para intentar dilucidar la neurobiología de la generalización Shohami y cols. sugieren que la dopamina (DA) favorecería la generalización a través de **“consolidación integrada” de 2 o más eventos relacionados** (Shohamy 2008). En este estudio, donde se debían asociar caras (F1..F24) con paisajes (P1..P24) mediante feedback, algunas caras se asociaron a más de 1 paisaje (ej.:F1\_P1, F1\_P2) y algunos paisajes a más de 1 cara (ej.: F1\_P1, F2\_P1,). En una segunda fase, se mostraron asociaciones que no se habían mostrado antes (ej.: F2\_P2) y se observó si los sujetos eran capaces de generalizar, es decir usar la mismas respuestas ante distintos estímulos. Aquellos sujetos que generalizaban tuvieron un tiempo de respuesta muy rápido, lo cual orientaba a que esta generalización (F1\_P1=F2\_P1= mismo concepto, por lo tanto F1\_P2=F2\_P2) habría sido consolidada junta, más que generarse como producto de la evocación de esas memorias y posterior consolidación de ellas. Utilizando resonancia magnética funcional la activación pareada del hipocampo con el área tegmental

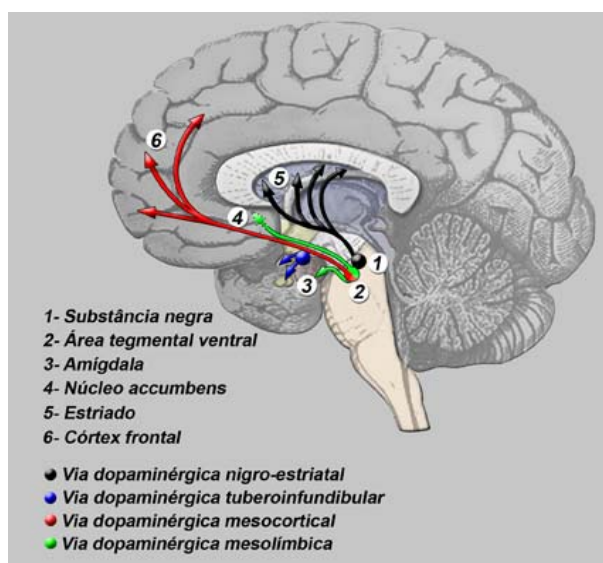


ventral/sustancia nigra compacta se asoció a la capacidad de generalizar, lo cual implica a la liberación de DA en la “codificación integrada”.

### **CIRCUITOS DOPAMINÉRGICOS**

Las neuronas productoras de dopamina (DA) se encuentran principalmente a nivel del mesencéfalo, se dividen en 2 grupos: **El sistema nigroestriatal** que se origina a nivel de la sustancia nigra pas compacta y se dirigen mayoritariamente a el cuerpo estriado con una función principalmente motora. **El sistema meso-cortico-límbico** tendría sobre todo una función cognitiva y motivacional y se origina a partir de células ubicadas en el área tegmental ventral (ATV) y se dirigen principalmente a el núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, núcleos septales, amígdala e hipocampo (mesolímbico) y cortex cingulado y perirrinal (mesocortical) (Fig. 2). La DA en el **circuito nigroestriatal** participa modulando las **vías directa** (que favorece la acción o movimiento) e **indirecta** que (inhibe la acción) por su acción a nivel de 2 grupos de receptores: **D1** principalmente ubicados en el estriado dorsal y ventral, favorecen la vía directa, **D2** principalmente ubicados en el estriado lateral, inhiben la vía indirecta.

**Figura 2: Sistema Dopaminérgico**



#### **Sistema dopaminérgico:**

**Negro, vía nigroestriatal:** desde la sustancia nigra (1) hacia el estriado dorsal y lateral (5).

**Verde, vía mesolímbica:** desde el ATV (2) hacia el núcleo accumbens, núcleos septales (4) y la amígdala (3)

**Azul, vía tuberoinfundibular:** desde hipotálamo a hipófisis

**Rojo, vía mesocortical:** desde ATV (2) a cortex prefrontal (6)

## **LAS ASOCIACIONES ESTÍMULO-RESPUESTA SE REFUERZAN POR ACCIÓN DE LA DOPAMINA**

La DA participaría en el **refuerzo de las asociaciones estímulo-respuesta y acciones dirigidas a una meta**, estaría ligada con la recompensa que refuerza estas asociaciones mediante un efecto retroactivo sobre este aprendizaje. Además de este efecto de refuerzo, la DA se asocia a **la búsqueda de la recompensa o estado de "alerta motivacional"** que producen los estímulos asociados a una recompensa, lo cual se manifiesta como mayor cantidad de acciones en busca de recompensa en el entrenamiento, después de una primera asociación estímulo-recompensa (Wise 2004). Se ha demostrado la presencia de **descargas fásicas de DA** ante una **recompensa placentera inesperada**, y si esta última se asocia a un estímulo neutral, y luego se repite varias veces (condicionamiento), se produce descarga de DA ante la presencia de este estímulo neutral (estímulo condicionado-respuesta condicionada) y deja de producirse descarga con la recompensa. Por lo tanto las descargas de DA luego del entrenamiento ocurren ante **la predicción de una recompensa**, si esta recompensa no llega se produce una inhibición de la descarga de DA (Schultz 2000). Lo cual concuerda con la importancia de la DA como refuerzo en el inicio de los actos dirigidos a una meta, que deja de ser importante una vez que las respuestas se vuelven automáticas. Así se ha demostrado que **la DA es fundamental para reforzar las potenciaciones (LTP) y depresiones a largo plazo (LTD) a nivel del estriado**, con lo que se crearía la memoria entre un estímulo y una determinada acción. Con el uso de **neurolépticos** (bloquean los receptores D2) hay un progresivo **declinar de las respuestas** ante cierto estímulo, de manera similar a lo que ocurre cuando se **devalúa el refuerzo**,

así el refuerzo bajo el efecto de neurolépticos tiene cada vez menor valencia. Con el uso de neurolépticos durante el entrenamiento, incluso deja de producirse la asociación entre un estímulo condicionado con una respuesta condicionada (Wise 2004). En humanos se ha demostrado activación del estriado ventral (eferente principal de las neuronas dopaminérgicas del ATV) ante recompensas inesperadas, lo que luego de múltiples asociaciones entre el estímulo neutral con la recompensa ocurre ante la predicción de esta recompensa (O'Doherty 2004; McClure 2003). Esta activación es proporcional a la magnitud y a la probabilidad de la recompensa (Ablner 2006).

### ***LA MEMORIA EPISODICA SE FAVORECE POR LA ACTIVACION DEL CIRCUITO DOPAMINERGICO.***

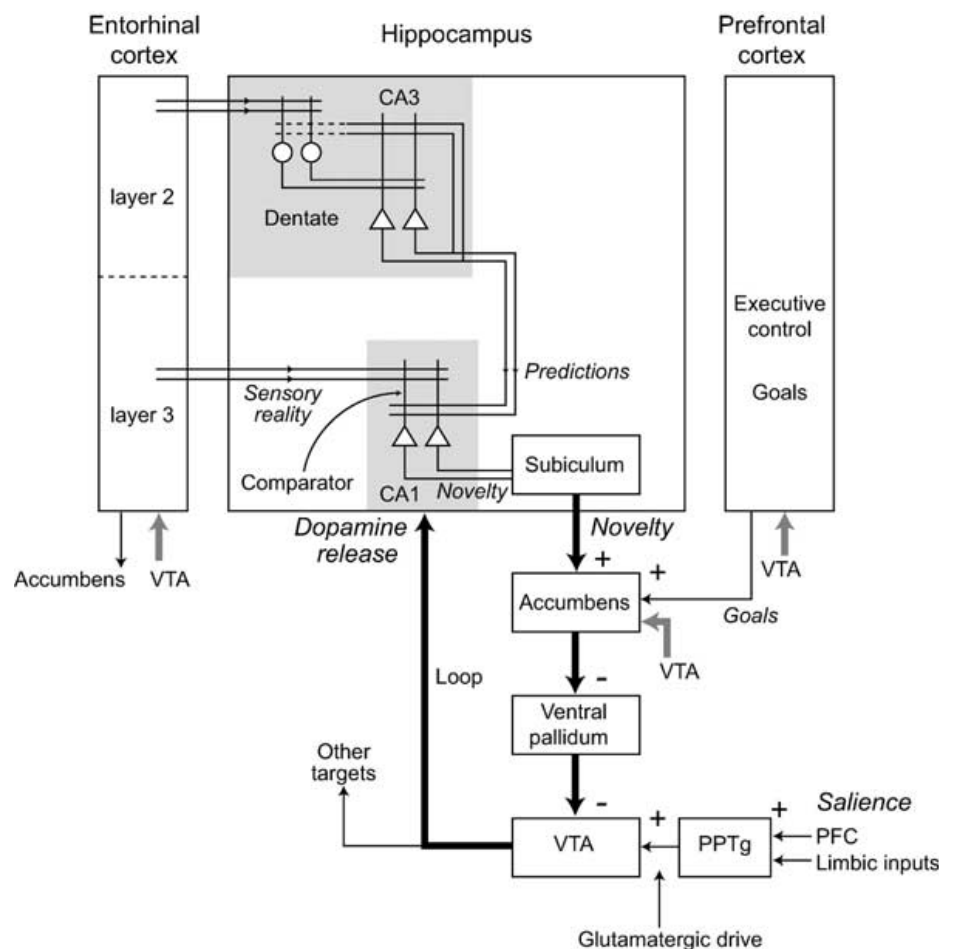
Se ha demostrado que existen descargas DA ante la presencia de cualquier estímulo novedoso incluso si este no es placentero, esto ocurriría por un **loop funcional entre las neuronas dopaminérgicas del ATV con el hipocampo**, con el cual se favorecería la consolidación de la memoria episódica (Lisman 2005). Para determinar si un estímulo es novedoso es necesario reconocer los estímulos almacenados previamente, por lo cual es necesario una estructura que detecte el **mismatch entre los nuevos inputs sensoriales y los eventos previos**, este **“comparador” sería el hipocampo**. La activación de este circuito se iniciaría cuando el hipocampo detecta **“información nueva”** que no está almacenada en la memoria de largo plazo, esto generaría una **“señal de novedad”** cuya vía eferente sería el subiculum que envía descargas glutamatérgicas hacia el núcleo acumbens el cual a su vez inhibe al pálido ventral que dejaría de inhibir y por lo tanto **activaría las neuronas del área tegmental ventral**, las cuales (en la vía aferente del loop)

**descargarían dopamina en el hipocampo**, lo cual favorecería la potenciación de largo plazo y el aprendizaje (Lisman 2005) (Figura 3). Se ha demostrado que la potenciación a largo plazo a nivel del hipocampo dependiente de DA, ya que antagonistas D1 evitan la aparición del LTP tardía y la estimulación D1 favorece la aparición de LTP incluso a menor umbral de estimulación. Pero no toda la información novedosa entraría a la memoria de largo plazo, sino que existiría un filtro que permite el ingreso solamente de información relevante para nuestros objetivos, este filtro estaría dado por la corteza prefrontal (CPF) que actúa a nivel del núcleo accumbens, y a través de aferentes que llegan al ATV desde el núcleo pedunculopontino (Lisman 2005).

**Figura 3: Circuito mesolímbico-hipocampal**

(Tomado de Lisman & Grace 2005)

Las flechas gruesas muestran el circuito propuesto entre el hipocampo que “detecta la novedad” y envía eferencias al núcleo accumbens, luego desde éste al pálido ventral, que a su vez deja de inhibir a las neuronas del área tegmental ventral, que a su vez descargan dopamina en el hipocampo



## **APRENDIZAJE MEDIADO POR REFUERZO**

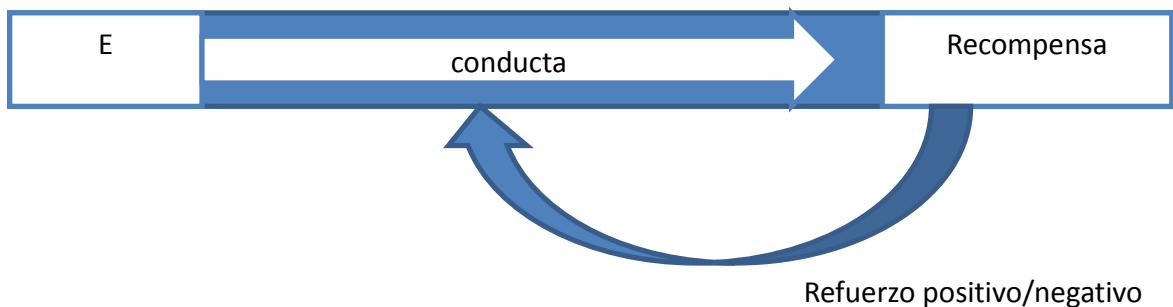
Una recompensa dada luego de una determinada acción, refuerza que ésta se produzca, este es un ejemplo de **refuerzo positivo**, esto mismo puede producirse con un castigo dado después de determinada acción, lo cual corresponde a un **refuerzo negativo**, que disminuye que esta acción se repita. Los modelos clásicos para el estudio del aprendizaje con refuerzo en animales son el condicionamiento clásico o Pavloviano y el aprendizaje instrumental u operante (Figura 4 A y B).

### **Figura 4: condicionamiento: A clásico, B instrumental**

A Condicionamiento Clásico o Pavloviano



B Instrumental



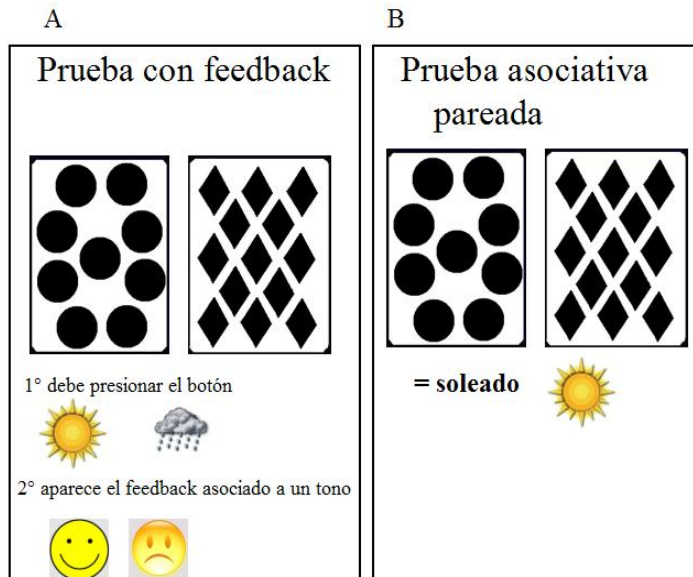
En el primero (A), el animal aprende la asociación entre un estímulo condicionado y uno no condicionado, sin mediar ninguna acción, acá solo aprende a tener una respuesta de preparación ante una posible recompensa o castigo. En el aprendizaje instrumental en cambio (Fig. 4B), el animal debe aprender a ejecutar una acción para obtener una recompensa, ésta debe realizarse ante la presencia de un estímulo

neutral que sería el estímulo no condicionado, por lo tanto en el aprendizaje instrumental la recompensa constituye la meta de la acción, la que a su vez es un refuerzo positivo para que esta se repita.

En humanos lo más usado es el aprendizaje **es el aprendizaje basado en feedback** (Fig 5A). Este consiste en la presentación del resultado: correcto/incorrecto y/o gana/pierde inmediatamente después de realizar una acción en respuesta a un estímulo, lo cual refuerza o bien causa evitación de la conducta recién ocurrida en los siguientes ensayos, siendo una de las formas básicas de refuerzo positivo y negativo. En el aprendizaje sin feedback o asociativo se presentan los estímulos y los resultados juntos para memorizarlos. Mediante distintos estudios se ha demostrado **un rol esencial de los ganglios basales en pruebas de aprendizaje basado en feedback:**

1. Estudios con resonancia magnética funcional (RMF) durante pruebas de clasificación probabilística, muestran al núcleo caudado activado solamente durante el aprendizaje basado en feedback, no así cuando la misma prueba se realizaba mediante observación (Poldrack 2001) (Figura 5). Se ha demostrado que la **activación del estriado dorsal ocurre en las fases iniciales de las pruebas basadas en feedback**, donde sucede aprendizaje por respuesta-error y que se desactivan una vez que ya se conoce la dinámica de la prueba. (Delgado 2005).

**Figura 5: Prueba con feedback**



**A: prueba con feedback:** primero se muestran los estímulos, después debe existir una acción y posteriormente se da el resultado o feedback.

**B: prueba sin feedback:** se dan los estímulos y los resultados al mismo tiempo

2. En pacientes con disfunción de los ganglios basales como la enfermedad de Parkinson, existen alteraciones en aprendizajes basados en feedback, no así en aprendizaje observacional (Shohamy 2004).
3. Pacientes con alteraciones de la memoria declarativa por lesiones hipocampales (Knowlton 1994) o enfermedad de Alzheimer (Eldridge 2002, Klimkowicz 2008), presentan aprendizaje conservado en las primeras series de pruebas basadas en feedback como la "Weather Prediction Task"

En las pruebas de clasificación basado en feedback **además del estriado participa la corteza prefrontal (CPF)**, probablemente contribuyendo con la flexibilidad de respuesta, atención selectiva, monitoreo y memoria de trabajo necesarios para

realizar este tipo de tareas, siendo un ejemplo la alteración del rendimiento en el Wisconsin Card Sorting Task en pacientes con lesiones de la CPF (Keri 2003).

### ***TOMA DE DECISIONES DEPENDIENTES DEL VALOR DE LA RECOMPENSA***

Además de los refuerzos negativos y positivos ya mencionados, los refuerzos se pueden dividir en **primarios** o sea que producen un efecto inmediato como la comida o el dolor, o **secundarios** si estos son más bien abstractos como el dinero, estatus social, etc. Por lo tanto gran parte de la motivación y la toma de decisiones en el diario vivir estaría relacionada con la predicción de estos refuerzos. Así se ha demostrado que distintas áreas de la corteza orbito frontal (COF) median los distintos tipos de refuerzo, estando las recompensas más complejas o abstractas representadas en zonas más anteriores, mientras que aquellas menos complejas (como el sabor) en zonas más posteriores. También existiría una gradiente lateral estando los refuerzos negativos representados en áreas laterales y los refuerzos positivos en áreas mediales (Kringelbach 2005). Generalmente se suele llamar recompensa al efecto inmediato placentero obtenido después de determinada acción para lograrla, **mientras que el valor de la recompensa, no sólo va a depender de los beneficios inmediatos obtenidos por ésta, sino que implica además todos los costos que existen para obtenerla, por lo tanto el valor implica las “expectativas”**. (Montague 2006). El **valor de la recompensa estaría representado en el cerebro de manera subjetiva** ya que por una lado se computan las preferencias, la magnitud de una recompensa, la probabilidad de obtenerla, pero también se deben calcular los costos que implica obtenerla, la certeza o incertidumbre de estas, si estas se dan de inmediato o con demora y la



potencialidad de pérdidas asociadas. Entonces un objeto que se obtenga con demora o en forma incierta, tendrá menor valor que uno exactamente igual pero dado en forma inmediata y segura (Rangel 2008). El valor objetivo de la recompensa estaría computado en la COF mientras que el valor más subjetivo, relacionado con los costos/beneficios estaría representado en el estriado ventral, que constituye el área más relacionada con la predicción de errores (Peters 2010). **Así desde una perspectiva neuro-económica se ha demostrado que los humanos son altamente adversos al riesgo, dándoles el doble del valor a las potenciales pérdidas de una acción que a las ganancias**, (no aceptan ofertas hasta que las posibles pérdidas sean menores que la mitad de las posibles ganancias) (Tom 2007), lo cual ha sido teorizado con la “teoría de las perspectivas”( Kahneman 1979). Las estructuras cerebrales implicadas en la predicción de riesgos podrían ser las mismas que las de predicción de ganancias, es decir el estriado ventral (Tom 2007), pero existe más evidencia que **la predicción de pérdida estaría computada en la ínsula** (Preuschoff 2008, d'Acremont 2009).

Siguiendo con la teoría de las perspectivas y la aversión al riesgo, existe otro tipo de variación subjetiva en el valor de un objeto, el cual ocurre con el **cambio en el punto de referencia de la posesión del objeto**, estando demostrado que **las personas asignan mayor valor a objetos que posean ellos, que a objetos iguales pero que sean de otras personas, esto es conocido como “endowment effect”**, existiendo 2 teorías que los explican: -Estos objetos al ser propios adquieren una mayor preferencia y valoración por uno, siendo compatible con mayor activación del estriado ventral (De Martino 2009, Knutson 2008). -La otra teoría es que los objetos propios tienen mayor valor principalmente por la aversión a perderlos, lo

cual es compatible con la teoría de las perspectivas y a la activación de la ínsula asociada al endowment effect (Knutson 2008).

### **LA MAGNITUD DE LA RECOMPENSA FAVORECE EL APRENDIZAJE**

En pruebas en que se ha comparado el recuerdo de estímulos asociados a una recompensa monetaria y otros con recompensa virtual, se observó que los estímulos asociados a recompensa monetaria fueron recordados mejor, incluso 3 semanas después de la prueba, probablemente debido al efecto de la dopamina sobre la consolidación de la memoria (Wittman 2005).

En pruebas de discriminación somatosensorial basadas en feedback, el aumento del monto monetario de la recompensa produjo mayor activación en la corteza somatosensorial en los ensayos siguientes, aumentando el rendimiento en éstos. Estos efectos serían dependientes de la transmisión dopaminérgica, ya que se ven aumentados con levodopa y disminuyen con neurolépticos (Pleger 2009).

*A continuación explico el paradigma de aprendizaje de conceptos utilizado en la tesis:*

### **ROL DEL CIRCUITO MESOLIMBICO-HIPOCAMPAL EN EL APRENDIZAJE DE CONCEPTOS Y GENERALIZACIÓN (KUMARAN 2009)**

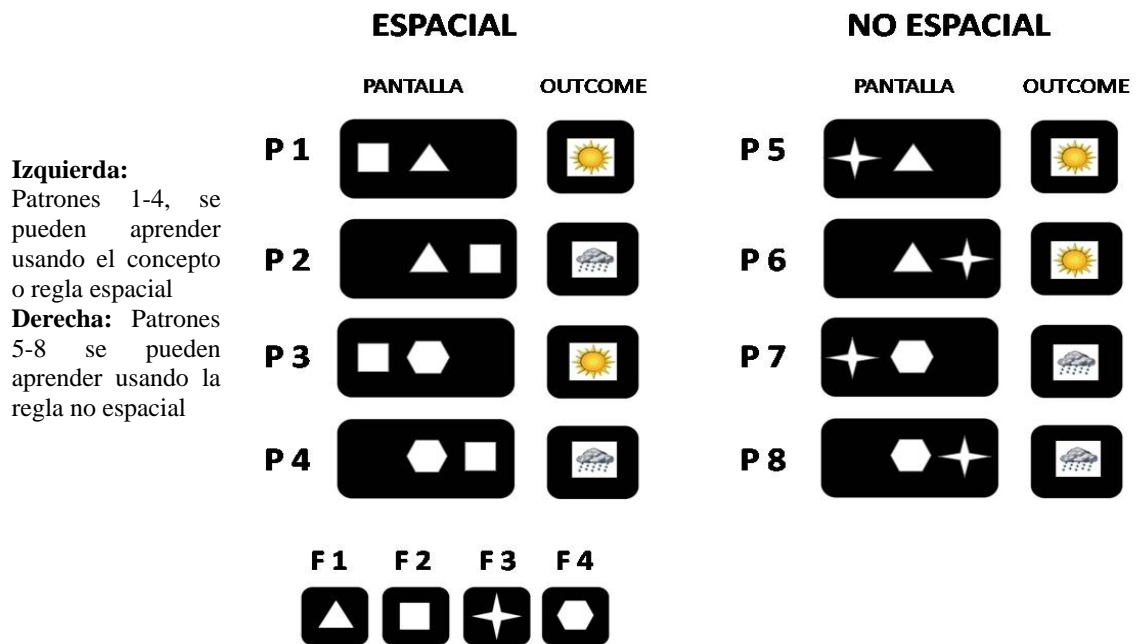
El aprendizaje de conceptos se estudió mediante una prueba en la cual se debe aprender a predecir la asociación de distintos patrones visuales con el resultado: sol o lluvia. Posterior a cada predicción, se proporciona un feedback sobre el resultado (sol o lluvia) y la veracidad de la respuesta (correcta o incorrecta). Se utilizan 8 patrones visuales (P1-P8) que están formados por combinaciones de 2, de un total de 4 figuras (F1-F4), cada patrón se asocia de manera determinística con el resultado. Para obtener un buen resultado en esta tarea, se pueden ocupar varias

estrategias: 1.- asociar las figuras en el espacio o entre ellas creando un “concepto”, o 2.- aprenderse cada uno de los patrones de memoria. Por ejemplo el “concepto” de figura 2 a la izquierda= lluvia, versus los patrones 2 y 4 = lluvia. Ciertos patrones se podrían responder con el **“concepto espacial”** (P1-P4) y otros con el **no espacial o asociación de figuras** (P5-P8) (Figura 6).

En el estudio realizado por Kumarán 2009 se estudió con esta prueba a controles sanos (n=25), pero además agregó una “nueva prueba” en la cual se mantenía la misma estructura de la anterior, pero se cambiaban las figuras y patrones, el objetivo era observar si había **“trasferencia” del aprendizaje a una nueva situación**; también realizaron una **prueba de conocimiento consciente** de la estrategia utilizada para contestar la prueba, sin necesidad de verbalizar. Se encontró que el rendimiento en las pruebas de conocimiento consciente aumentaba con las repeticiones, y que este conocimiento se correlaciona directamente con el rendimiento en la prueba de aprendizaje y con el rendimiento en la nueva prueba, probando que la **emergencia de los conceptos era transferible y favorecía la toma de decisiones en nuevas situaciones**. Utilizando resonancia magnética funcional, se mostró que la posibilidad de un **buen rendimiento** se relacionaba directamente con la **activación de la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), la corteza cingulada posterior, el núcleo acumbens y la corteza parahipocampal bilateral**. Mientras que la activación de la **corteza hipocampal y la CPF vm se relacionó con el rendimiento en las pruebas de conocimiento explícito**. Basándose en estos resultados, los autores concluyen que ***el hipocampo y la CPF vm se relacionan con la emergencia de conceptos, los cuales son generalizables y se***

**correlacionan con la toma de buenas decisiones en la prueba, asociándolos así a los actos dirigidos a una meta.**

**Figura 6: Aprendizaje de conceptos basado en feedback**  
(Kumaran 2007)



**¿Por qué utilicé esta prueba?**

- La formación de conceptos está asociado a la activación del núcleo acumbens - CPF vm- hipocampo, es decir el loop mesolímbico-hipocampal. Por esto, la manipulación del valor de la recompensa podría tener efectos sobre este circuito y favorecer el aprendizaje de conceptos.
- Al ser una prueba con múltiples repeticiones basada en feedback, se ve favorecido el aprendizaje mediado por el estriado. Por lo tanto esperamos que los pacientes con EA también aprendan.

## **HIPÓTESIS**

- El conocimiento consciente de los conceptos involucrados en la tarea, se asocia a un mayor rendimiento en esta.
- La recompensa decreciente aumenta el conocimiento consciente de los conceptos, aumentando el rendimiento en la tarea, tanto en sujetos normales como en pacientes con EA.
- Los pacientes con EA también podrán aprender de manera progresiva producto de la repetición de la tarea, sin necesidad del conocimiento consciente.

## **OBJETIVOS**

### **Generales**

Estudiar el efecto de una recompensa decreciente sobre:  
el conocimiento consciente del concepto utilizado y sobre el rendimiento, en una prueba de aprendizaje de conceptos basada en feedback, en personas sanas y pacientes con EA.

### **Específicos**

- Determinar el efecto del entrenamiento (repeticiones) sobre el rendimiento y conocimiento consciente.
- Determinar si existen diferencias en el aprendizaje en las series con patrones de regla espaciales y las series de regla no-espacial.
- Determinar si existen diferencias en la relación entre el conocimiento consciente del concepto utilizado en la prueba y el rendimiento, en las series con patrones con regla espacial y no espacial.
- Determinar el efecto de la recompensa decreciente sobre el aprendizaje en las series con patrones de regla espacial y no espacial.

## MÉTODOS 1.-SUJETOS

Para normalizar la prueba y determinar los parámetros a usar en nuestra población objetivo (controles y pacientes con EA >60 años) se evaluó el rendimiento de personas normales de distinta edad, estrato socioeconómico y escolaridad. Se usaron distintas muestras, las cuales se describen en resultados. Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité de ética de la facultad de medicina o del Hospital Clínico Universidad de Chile (Anexo 1).

## 2.-PRUEBA

La normalización de la prueba mostró un bajo rendimiento de la población objetivo (>60) con la versión original, por lo cual se decidió utilizar una versión más sencilla.

Por lo tanto se usaron 2 versiones de la prueba: **Versión 2 reglas**: que contiene ambas reglas: espacial (Patrones 1-4) y no espacial (Patrones 5-8), con 320 ensayos de aprendizaje y 64 ensayos de conocimiento, divididas en 8 bloques de 40 series ensayos de aprendizaje +8 ensayos de conocimiento. **Versión espacial**: con 320 ensayos sólo con la regla espacial (Patrones 1-8), sin ensayos de conocimiento.

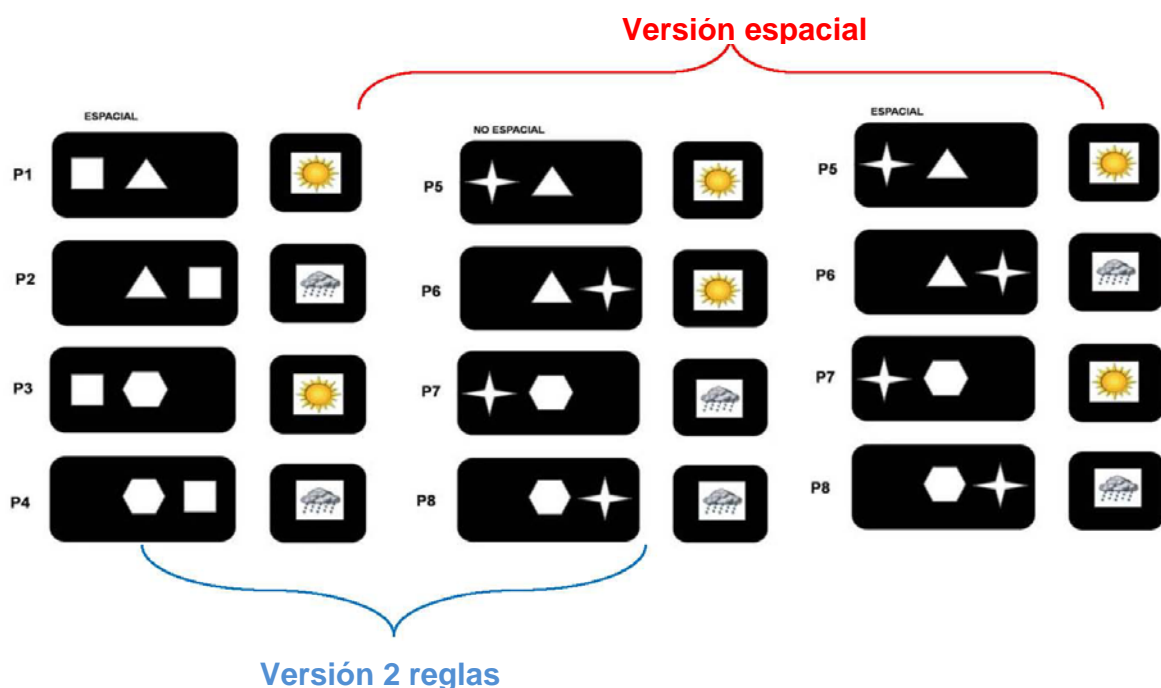


Figura 7: Tipo, Valencia Y Modo de administración de la recompensa

**1-Tipo:**

Dinero \$ 5000  
o Chocolate



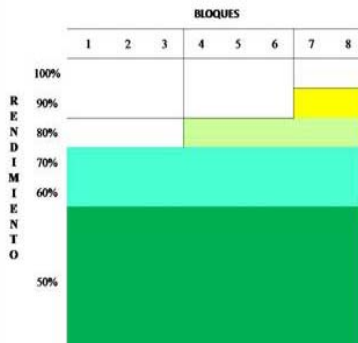
**2- Valencia**



**3-Administración:**

**Creciente (R+):**

partir sin el premio e irlo dando a medida que rendían mejor.



**Decreciente (R-):**

partir con el premio e irlo quitando si no rendían lo esperado.

**3. RECOMPENSA**

Antes de comenzar la prueba se realizó una encuesta para determinar:

El **tipo recompensa** preferida, (\$5000 o chocolate). **El valor** de ganarse un premio y la valencia de la recompensa que se iba a entregar efectivamente (chocolate o 5mil) mediante escalas visuales (0 a 10). Se evaluaron las diferencias en el cambio del punto de referencia para administrar la recompensa: **Refuerzo Creciente (R+):** donde se comienza sin premio y se va dando a medida que va mejorando el rendimiento, o bien **Refuerzo Decreciente (R-):** donde se comienza con el premio (es de ellos) pero se va quitando si no alcanza el rendimiento esperado.

En las muestras jóvenes (1 y 2) se exigió un rendimiento > 70% en el 3<sup>er</sup> y 4<sup>o</sup> bloque, >80 el 5<sup>o</sup> y 6<sup>o</sup> bloque y >90% en el 7<sup>o</sup> y 8<sup>a</sup> bloque, y en el caso de obtener un puntaje = 100% se entregaba el total del premio. En la muestra de >60 años se usaron 60, 70 y 80 % respectivamente. En la muestra joven 1 se usó un chocolate (Sahne-nuss160g) como premio con R+. En la muestra joven 2 se usó dinero (\$2000) como




refuerzo con administración R+ o R-. En la muestra de mayores de 60 años se usó el premio más apetecido (\$5000 o el chocolate), R+ o R-.

**Figura 8: Instrucciones**



## INSTRUCCIONES

Este es un juego en que Ud. debe predecir el tiempo.



En cada serie Ud. verá 2 de las siguientes figuras:



Y tendrá que decidir si la combinación de estas figuras predice un tiempo soleado o lluvioso.

Cada vez que responda aparecerá: lo que Ud. contestó (sol o lluvia) y una figura con dinero para las correctas, Y una en que pierde dinero para las incorrectas.

Al inicio Ud. tendrá que ADIVINAR pero eventualmente se hará mejor en la predicción del tiempo.

Son 320 series, después de cada 40 va a existir una pausa en que aparecerá su rendimiento.

Ud. Parte el juego con su premio completo y lo va perdiendo si no logra el rendimiento requerido

		BLOQUES							
		1	2	3	4	5	6	7	8
R E N D I M I E N T O	100%								
	90%								
	80%								
	70%								
	60%								
50%									

#### 4.-ADMINISTRACIÓN DE LA PRUEBA.

Todos los sujetos fueron evaluados en una sala libre de ruidos bajo las mismas condiciones. Una vez que los sujetos leían las instrucciones en la pantalla de computador y se les resaltaba que la recompensa iba ser creciente o decreciente según el rendimiento esperado en la prueba, se iniciaba la prueba comenzando con las **Series de Aprendizaje (SA) (figura 9)**. En estas aparecían en la pantalla (4s muestra >60 y 2s muestra 1y 2) patrones con distintas combinaciones de 2 figuras.

Mediante una botonera el sujeto debía contestar soleado o lluvioso. Inmediatamente aparecía en la pantalla el feedback con un chocolate o dinero y la frase "MUY BIEN o

FIGURA 9 Series de Aprendizaje

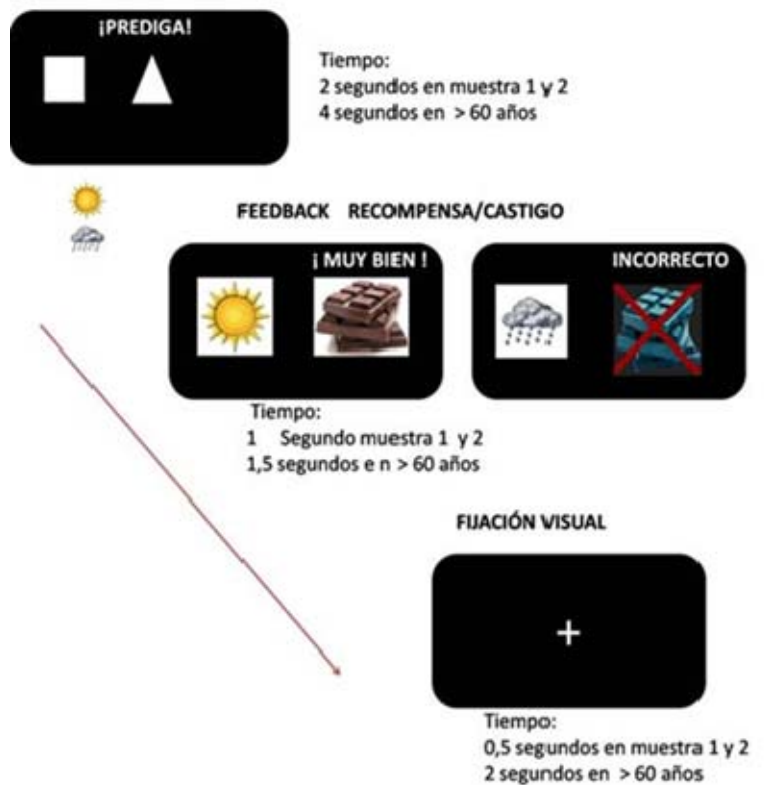


FIGURA 10 Series de Conocimiento

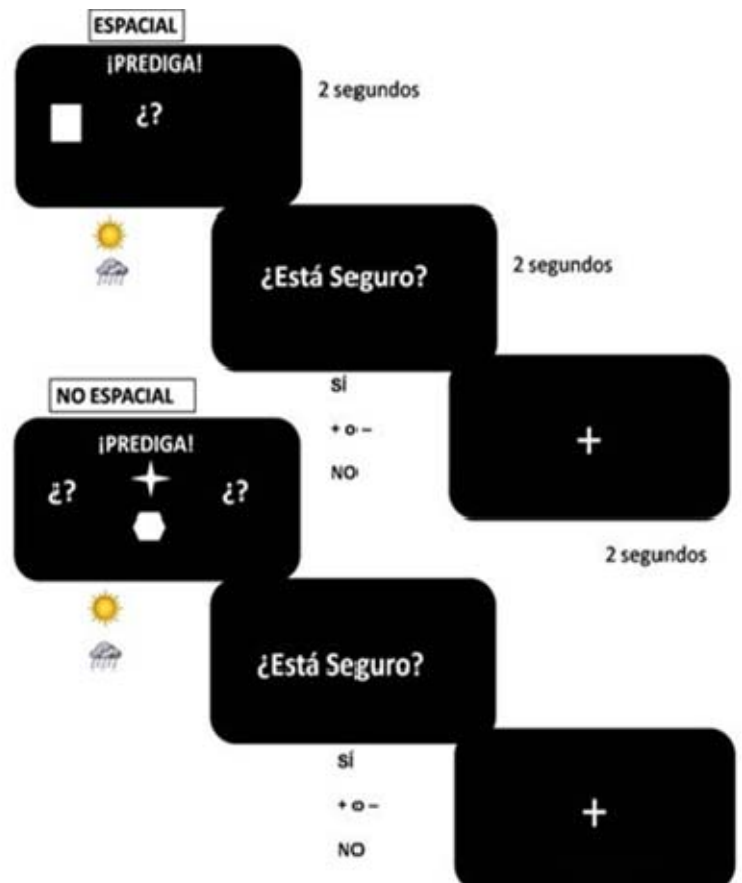


FIGURA 11 Tipo de Series de conocimiento

“GANA” más un tono agudo, o una figura de pérdida de chocolate o dinero + la frase “PIERDE” más tono grave, correspondiente al éxito o fracaso de la predicción (2s muestra >60, 1s muestra joven 1 y 2). Posteriormente había 2 segundos de fijación visual al centro. Cada serie pasaba a la siguiente luego que el sujeto respondía, si no respondía en un lapso de 3 segundos quedaba como omitida. En total se presentaron 320 ensayos, agrupados en 8 bloques de 40 ensayos. Después de cada bloque se hacía una pausa de 1 min. en la cual se le informaba al sujeto sobre la ganancia o pérdida del premio (Figura 9).

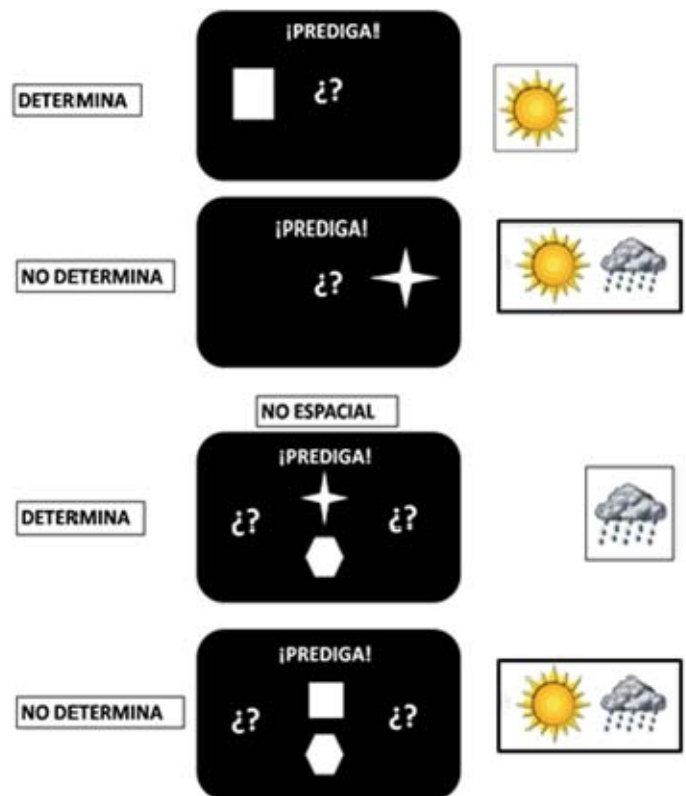


FIGURA 12 Encuesta de conocimiento explícito

1 - Describe cual(es) es (son) la(s) regla(s) que permita predecir con mayor precisión el tiempo soleado o lluvioso. Incluye relación(es) entre figuras y respuestas correctas.

---

---

---

---

---

---

---

---

(Añade aquí)

2 - ¿Cuál es la probabilidad (entre 0 y 100) de respuesta correcta "soleado", para las siguientes figuras?

		_____			_____
		_____			_____
		_____			_____
		_____			_____
		_____			_____
		_____			_____

## 5.-CONOCIMIENTO

### CONSCIENTE

Sólo en la versión de 2 reglas, después de cada 40 ensayos de aprendizaje se presentaban las series de conocimiento explícito (SCE) (n=8), que consistían en la presentación parcial y sin feedback de las claves anteriores, para evitar aprendizaje durante éstas (Figura 10). Además había 4 patrones que se relacionaban con un resultado (determinan); y los otros 4 eran de distracción (Figura 11).

Además al finalizar la prueba, se utilizó una encuesta para examinar el conocimiento explícito de las regla (espacial o asociación de figuras) o la memoria para cada uno de los 8 patrones en forma individual (Figura 12). Esta fue la única evaluación del conocimiento explícito en la versión espacial (aplicada a los sujetos mayores de 60 años) de la prueba.

## **6.-ANÁLISIS DE DATOS**

Se analizó el rendimiento en bloques de 40 ensayos (cantidad de respuestas correctas dividida por las respuestas totales) en los bloques de aprendizaje y en los bloques de conocimiento. Se analizó el tiempo de respuesta (TR) para contestar la prueba, considerado desde el inicio de cada ensayo hasta que el sujeto respondía apretando la tecla, medido en milisegundos (ms) utilizando una tarjeta análogo digital (PCI:::National Instruments, ciudad, USA). El tiempo de respuesta también se analizó en bloques de 40 ensayos.

Se realizó un análisis de la distribución muestral de los datos de rendimiento y tiempo de respuesta mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Inicialmente se hicieron análisis descriptivos de los datos usando promedios y DS para aquellos con distribución normal y mediana y percentiles 25-75 o rangos para aquellos discontinuos o sin distribución normal, se realizaron histogramas de frecuencia de

rendimiento por bloque para determinar si existía efecto techo, producto del aprendizaje total de la prueba al 100% sin errores. Tanto para el rendimiento de las series de aprendizaje como para el análisis del tiempo de respuesta se utilizó ANOVA de medidas repetidas, para comparar entre los distintos bloques de la prueba (ver el efecto del entrenamiento) y ANOVA modelo mixto para determinar si hay interacción entre los bloques y el 1.- género (hombre, mujer), 2.- tipo de recompensa (creciente y decreciente), 3.- tipo de regla: espacial no espacial y 4.- estado cognitivo (control o paciente).

En la encuesta de conocimiento explícito se analizó: 1.- Cuál era el conocimiento de que existía una estrategia relacionada con el espacio o las figuras. 2.- Qué conocimiento existía de la relaciones de las figuras entre sí. 3.- Cuál era la relación de cada uno de los 8 patrones con sol o lluvia. Las 2 primeras preguntas se graduaron en forma ordinal en nada=0, medianamente=50 y completamente=100. La pregunta se los patrones se graduó según la cantidad de patrones que estuviesen correctos (n de 8).

Los datos de las series de conocimiento se midieron en %. Para el análisis de estos se usó estadística no paramétrica: el test de Mann-Whitney si se comparaban 2 grupos (ej. Hombre/mujer; R+/R-); análisis de Kruskal-Wallis cuando se comparaban más de 2 grupos y para determinar el aprendizaje durante los distintos bloques de las SCE el test de Friedman.

## RESULTADOS

Los resultados se organizaron de acuerdo al orden en que se realizaron las mediciones. Inicialmente se realizaron mediciones en la muestra joven con estudiantes de alto rendimiento cognitivo, como son los estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile, para determinar el rendimiento a esperar, y los efectos del cambio del punto de referencia. Posteriormente, se realizaron las mediciones en sujetos de la muestra EA y sujetos normales >60 años. En todas las muestras se determinó el rendimiento en las series de aprendizaje (SA), en las series de conocimiento explícito (SCE) y tiempo de respuesta (TR). Además se comparó el rendimiento en las 2 reglas (espacial y no espacial); el género, tipo de administración de la recompensa (R+ o R-), y velocidad de aprendizaje.

### I Muestra Joven 1. Versión espacial y no espacial,

Estudiantes de medicina y especialistas en formación (médicos) de la Universidad de Chile, edades entre 22 y 35 años fueron

	Hombres N=20		Mujeres N=21	
Edad (Promedio, Ds)	28	4	27	3
Educación (Promedio, Ds)	20	2	20	2
Rápidos (N, %)	13	65,0%	9	42,9%

sometidos a la tarea de aprendizaje conceptual con **chocolate como refuerzo creciente (R+)**. El análisis estadístico de la muestra indica que es homogénea ya que no se encontraron diferencias significativas en la edad ( $t=-0.88$ ,  $p=0,38$ ), educación ( $t=-0.8$ ,  $p=0.42$ ) y género.

#### 1. Rendimiento y tiempo de respuesta

**El rendimiento y el tiempo de respuesta (TR)** en las **series de aprendizaje (SA)** mostraron una distribución normal, presentando las SA efecto techo a partir del

5<sup>to</sup> bloque. Los bloques de **conocimiento explícito (SCE)** no se distribuyeron normalmente.

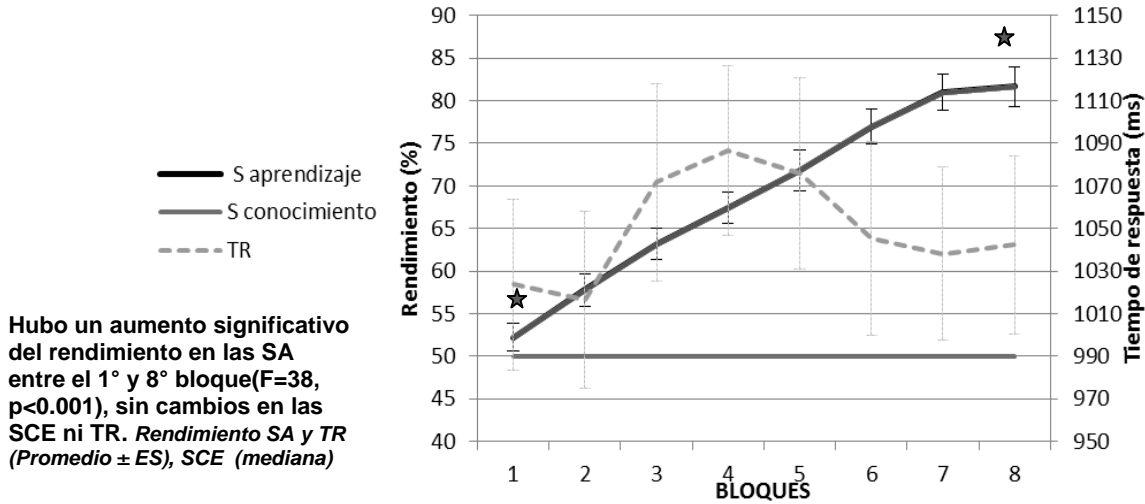
- En resumen, la mayoría de los sujetos aprende (38/41), (usándose como criterio un rendimiento  $\geq 68\%$ ), solamente 2 mujeres y 1 hombre no aprendieron. El análisis estadístico del rendimiento a lo largo de los bloques mostro **un aumento significativo del rendimiento promedio en las SA** con  $54 \pm 10,8 \%$  en el primer bloque y alcanzando a  $80 \pm 14,4\%$  en el en el 8<sup>o</sup> bloque ( $F=38$ ,  $P<0.001$ ), indicando que los sujetos mejoran el rendimiento promedio durante la prueba. En cambio el TR ( $F=1,7$ ,  $P=0,2$ ) y el rendimiento en las SCE (mediana=50,  $X^2=10,8$ ,  $p=0,147$ ) no presentaron variaciones significativas durante la prueba. (Graf 1.1)
- **Para determinar si existe relación entre el rendimiento en los bloques de aprendizaje y los bloques de conocimiento** se examinó el grado de correlación entre ellas mediante el test de Spearman y no se encontraron valores significativos, indicando que el rendimiento en las series de aprendizaje no está determinado por el grado de conocimiento explícito de la tarea en estos sujetos.

## 2. Efecto del género en el rendimiento y tiempo de respuesta.

No se encontraron diferencias significativas en las SA analizadas en el 5<sup>o</sup> bloque ( $65 \pm 8,6$  vs  $61,6 \pm 8,6\%$ ,  $F=0,28$ ,  $P=0,192$ ) ni en el TR, aunque los hombres muestran una tendencia a responder más rápido ( $930 \pm 194$  vs  $1048 \pm 194$ ,  $F=2,9$ ,  $P=0,09$ ) (Graf 1.2.A). **Las mujeres rindieron mejor en las SCE** ( $md=50$  vs  $50$ ,  $Z=-2,8$ ;  $P=0,004$ ) (Graf 1.2.A y B).

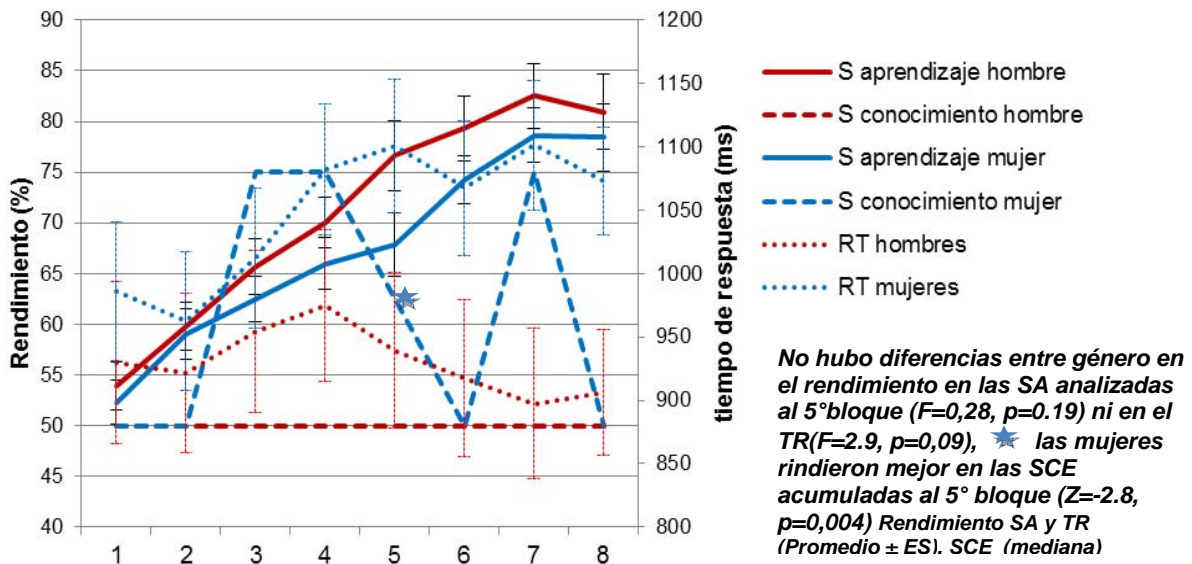
**Grafico 1.1**

**Rendimiento y Tiempo de Respuesta durante la prueba**



**Grafico 1.2.A**

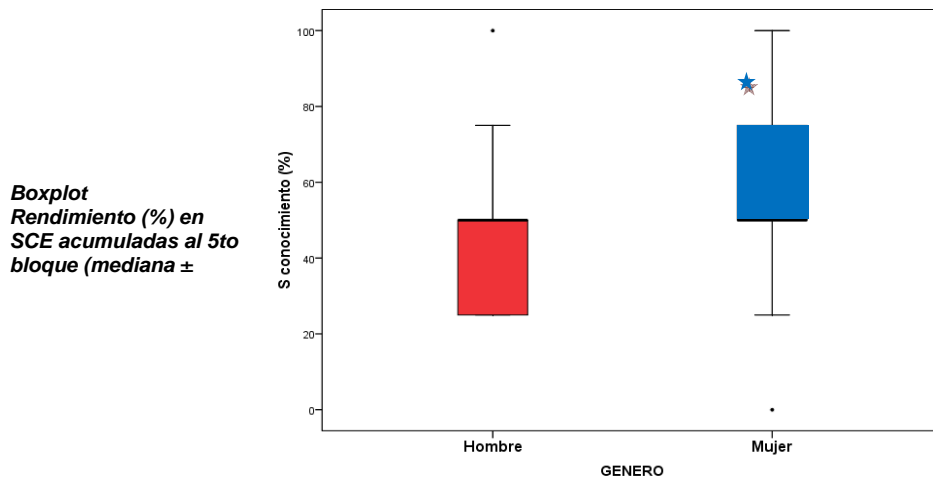
**Rendimiento y Tiempo de Respuesta durante la prueba según género**





**Grafico 1.2.B**

**Rendimiento en SCE según género**



*Las mujeres tuvieron significativamente mayor rendimiento en las SCE que los hombres bloque ( $Z=-2.8$ ,  $p=0,004$ )*

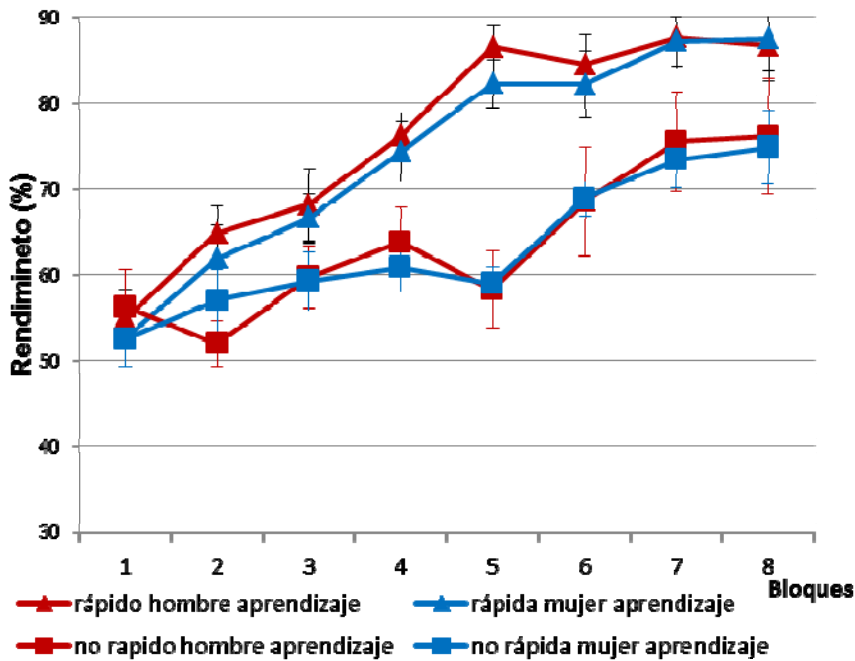
3. Para poder determinar diferencias individuales que se pierden al promediar, se dividió la muestra en un grupo con **un rendimiento mayor y otro con rendimiento menor al promedio (70%) en el 5º bloque** (que es el bloque con mayor dispersión) denominados: **rápidos y no rápidos (Graf 1.3)**. Un 64%(n=13) de los hombres y 43%(n=9) de las mujeres aprendieron rápido ( $\chi=2,02$ ,  $p=0,215$ ). No hubo diferencias significativas al comparar entre los rápidos y no rápidos, el rendimiento en las SCE (mediana 50 vs 50,  $Z=-0,9$ ,  $p=0,34$ ) y ni el TR ( $1004\pm$  vs  $993\pm$ ,  $F=0,027$ ,  $p=0,87$ ).
4. Para determinar si existen diferencias en el aprendizaje de cada una de las reglas por separando, se dividieron los resultados en los ensayos según regla espacial / no- espacial. Los resultados muestran que ambas reglas presentan un aumento significativo en el rendimiento, alcanzando al mismo valor final, pero hay **una tendencia a que el rendimiento de la regla espacial sea menor en los primeros 5 bloques** ( $58,7\pm 7,5$  vs  $64,2\pm 7,5$ ,  $F=3,8$ ,  $p=0,055$ ) (Graf

1.4).

5. **Al comparar el rendimiento por género y regla** no se encontró diferencias significativas en el rendimiento en los primeros 5 bloques de la prueba entre hombres y mujeres para ninguna de las 2 reglas (Graf 1.5).

**Gráfico 1.3**

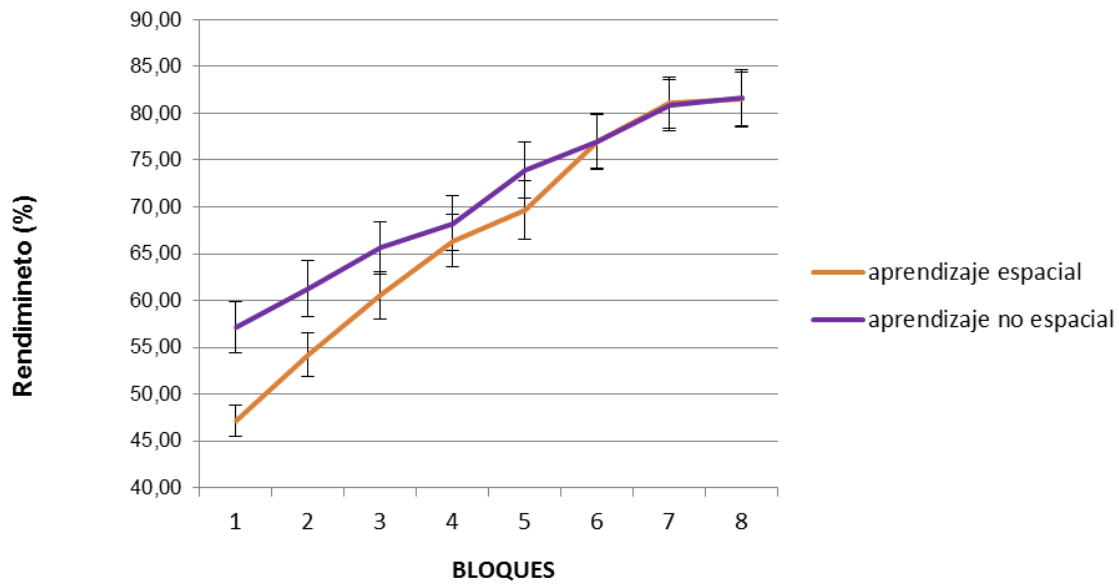
**Rendimiento durante la prueba divididos en rápidos/norápidos y género**



*No hubo diferencias al comparar el rendimiento en las SA entre género luego de separarlos en aquellos que rinden rápidos y no rápidos*

**Grafico 1.4**

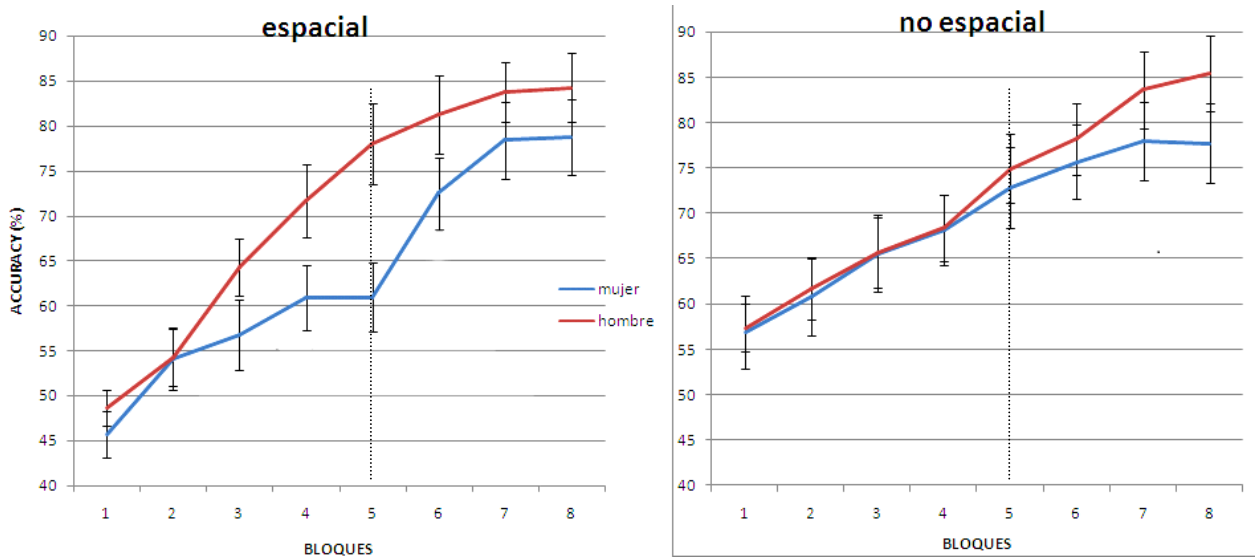
**Rendimiento durante la prueba en regla espacial y no espacial**



*No hubo diferencias significativas en el aprendizaje promedio al 5° bloque entre las series con regla espacial y no espacial ( $F=3,8, p=0,055$ )(Promedio  $\pm$  ES)*

**Grafico 1.5**

**Rendimiento en SA durante la prueba en según género y regla espacial/no espacial**



*No hubo diferencias significativas en la comparación por género el aprendizaje promedio al 5° bloque en las series con regla espacial y no espacial (Promedio  $\pm$  ES)*

**Muestra joven 2, Versión 2 reglas/ Refuerzo =\$2000, R+ o R-**

		R- (N=31)		R + (N=29)	
Sexo	Hombre	16	51,6%	15	51,7%
	Mujer	15	48,4%	14	48,3%
Año Medicina	1º	11	35,5%	6	22,2%
	2º	20	64,5%	21	77,8%
Rendimiento Académico	≤5,0	1	3,7%	1	4,0%
	5,1-6,0	16	61,2%	20	80,0%
	6,1-7	10	37%	4	16,0%
Liquidez	Muy Probable	14	48,3%	11	42,3%
¿Cuál Es Su Posibilidad De Conseguir \$5.000 Para Mañana?	Medianamente	10	34,5%	10	38,5%
	Improbable	5	17,2%	5	19,2%

La segunda muestra joven consistió en estudiantes de Medicina, edad promedio de 19±1 año, aleatoriamente divididos en un grupo con recompensa creciente (R+) y otro decreciente (R-). Esta muestra también mostró homogeneidad en términos de su de edad, escolaridad, sexo, rendimiento académico y liquidez entre ambos grupos.

- 1. Rendimiento y tiempo de respuesta.** El rendimiento en las SA y el TR mostraron una distribución normal, no así las SCE. Ambas, las SA como las SCE, tuvieron un progresivo efecto techo a partir del 4to bloque. 97% de los sujetos aprendió la prueba (>68% en el 7 u 8º bloque), 4 mujeres no lo lograron.
  - **Se observó un aumento significativo del rendimiento durante la prueba tanto en las SA:** con 52,3±9 % en el 1<sup>er</sup> bloque llegando a 87,5 ±15 % en el 8º bloque (F=101, P<0.001); **como en las SCE:** test de **Friedman** (mediana=66%

1er bloque vs 100% en 7º bloque,  $X^2=66,3$ ,  $P<0,001$ ).

- **Por otra parte, el TR presentó una disminución significativa** entre el primer  $1333 \pm 302$  ms y 8º bloque  $1094 \pm 319$  ms ( $F=7,1$ ,  $P=0,01$ ). (Graf 2.1)
- **Para determinar relaciones entre las series de aprendizaje y el conocimiento explícito se hicieron correlaciones, que mostraron correlaciones positivas entre el rendimiento en las SA con las SCE** (spearman  $r=0,652$ ,  $p<0,001$  en el promedio de todos los bloques). Además hubo correlaciones positivas entre las SCE del 8vo bloque con el rendimiento en la encuesta de conocimiento explícito (regla espacial: spearman  $r=0,3$ ,  $p=0,024$ ; regla no espacial:  $r=0,3$   $p=0,035$ , 8 patrones=  $r=0,33$ ,  $p=0,012$ ). El rendimiento en la encuesta también se correlacionó con el rendimiento en las SA al 8º bloque (regla espacial: spearman  $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ; regla no espacial:  $r=0,6$ ,  $p<0,001$ , 8 patrones=  $r=0,7$ ,  $p<0,001$ ).

## 2. Efecto del género en el rendimiento yTR

No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres en las SA analizadas al 4º bloque ( $61,3 \pm 12,5\%$  VS  $58,4 \pm 10\%$ ,  $F=1,4$ ,  $P=0,23$ ). Pero al realizar un análisis al 8vo bloque, hubo una tendencia hacia mayor rendimiento en los hombres ( $73,73 \pm 11,5\%$  VS  $68,1 \pm 10\%$  mujeres,  $F=3,9$ ,  $P=0,051$ ).

- No se encontraron diferencias significativas en las SCE acumuladas al 5º bloque (hombres: mediana 75% vs mujeres: 66%,  $Z=-1,6$ ,  $p=0,105$ ). Pero al comparar el rendimiento en la encuesta de conocimiento explícito **los hombres rindieron mejor que las mujeres en el conocimiento de la regla espacial** ( $md=100$  vs  $md=100$ ,  $Z=-2$ ,  $p=0,04$ ). **No obstante, las mujeres mostraron una mayor**

### **correlación entre el rendimiento en las SA y las SCE/encuestas explícitas**

(mujer: rendimiento 8º bloque SA/ SCE:  $r=0,6$ ,  $p=0,001$ , SA / regla espacial de encuesta  $r=0,68$ ,  $p<0,001$ , SA/8 patrones  $r=0,74$ ,  $p<0,001$ . Hombres  $r=0,2$ ,  $p=0,2$ ,  $r=0,3$ ,  $p=0,4$ ,  $r=0,6$ ,  $p=0,001$  respectivamente)

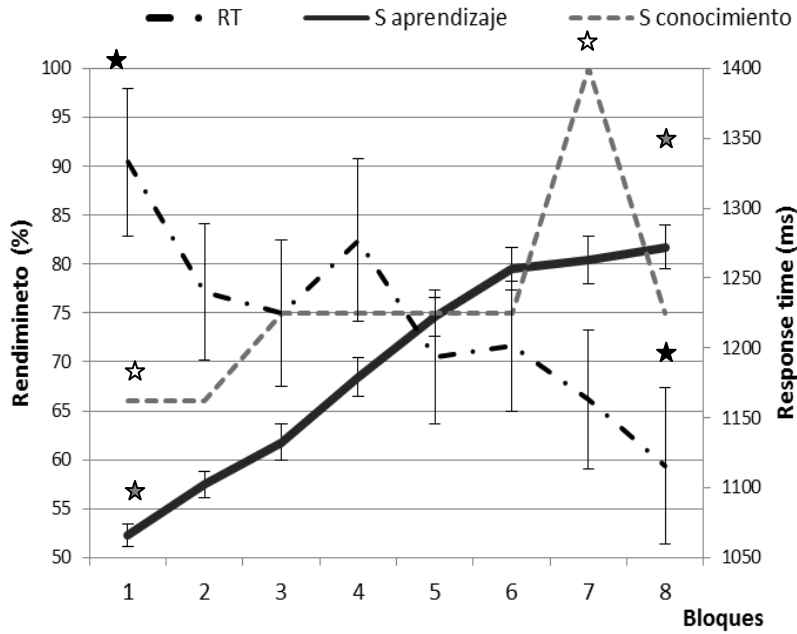
- Adicionalmente, los resultados muestran una tendencia a un menor TR en las mujeres comparados con los hombres ( $1136 \pm 320$  ms vs  $1277 \pm 340$ ms,  $F=3,1$ ,  $p=0,082$ ) (Graf2.2).

### **3. Efecto del tipo de recompensa en el rendimiento y tiempo de respuesta en las series de aprendizaje.**

Una comparación del rendimiento entre el grupo con refuerzo creciente y decreciente muestra que **el grupo con R- tuvo mejor rendimiento que el grupo R+ en los primeros 4 bloques ( $63 \pm 16$  %vs  $56 \pm 13$ %,  $F=7,6$ ,  $p=0,008$ ), con interacción entre el tipo de refuerzo y los bloques ( $F=4,7$ ,  $p=0,005$ ).** No hubo diferencias en las SCE acumuladas al 5to bloque (mediana R- 75% vs R+66%,  $Z=-1,3$ ,  $p=0,163$ ) ni en el TR (R- $=1171 \pm 292,5$  vs R+ $=1245 \pm 319,6$ ,  $F=0,87$ ,  $P=0,35$ ) (Graf2.3).

**Grafico 2.1**

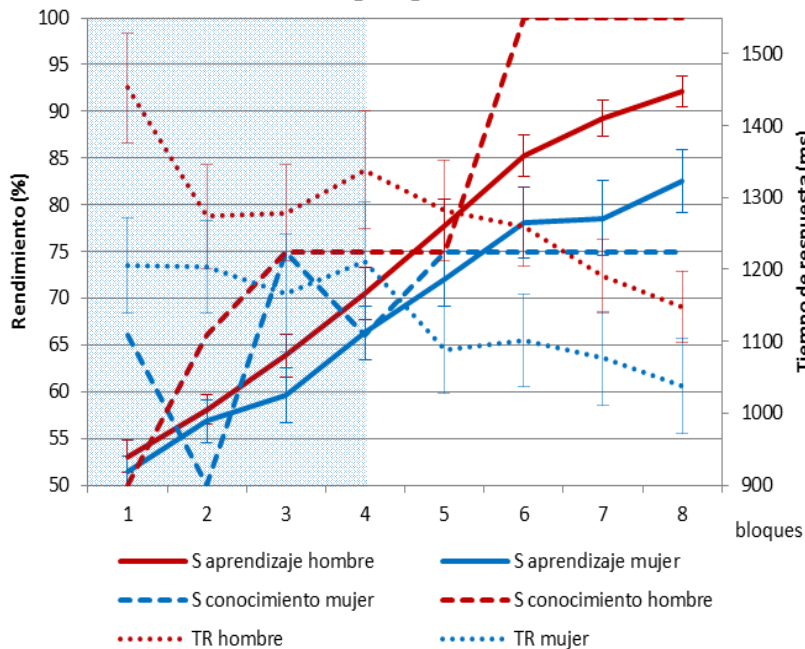
**Rendimiento y tiempo de respuesta durante la prueba**



**Hubo un aumento significativo del rendimiento tanto en las SA ( $F=101,0 < 0.001$ ) como en las SCE ( $X^2=66, p < 0.001$ ), con disminución en el TR entre el 1er y el 8° bloque ( $F=7.1, p=0.01$ ). (Promedios  $\pm$ ES para RT y S Aprendizaje, Mediana para S conocimiento)**

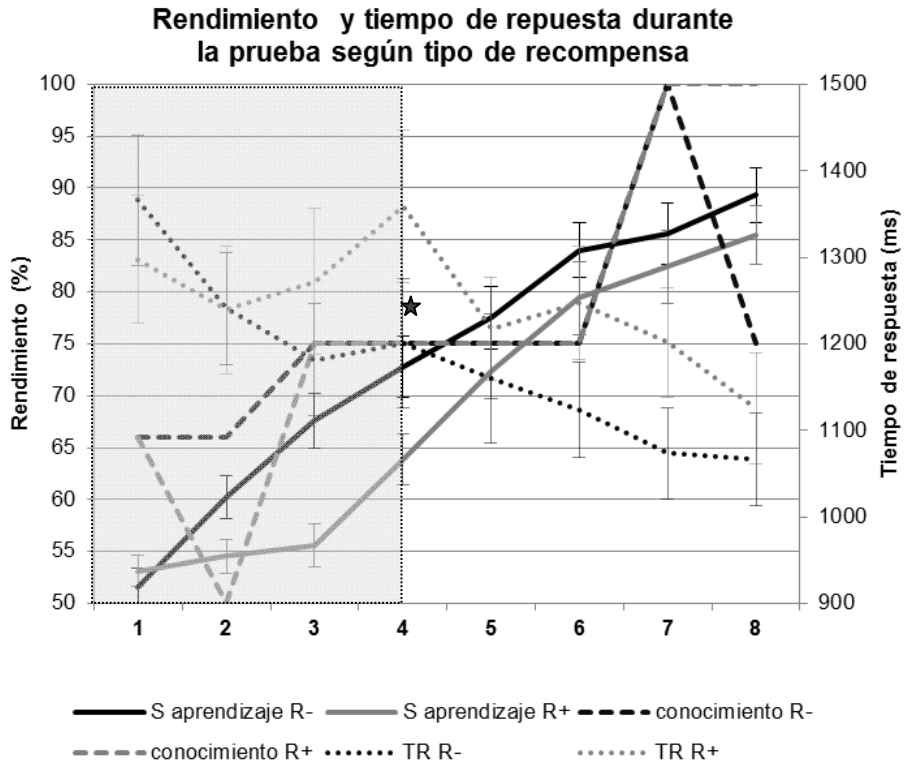
**Grafico 2.2**

**Rendimiento y tiempo de respuesta durante la prueba según género**



**No hubo diferencias entre género en el rendimiento al 4° bloque en las SA ( $F=1,4, p=0,23$ ), SCE ( $Z=-1,6, p=0,10$ ) ni en el TR ( $F=3,1, p=0,08$ ). (Promedios  $\pm$ ES para RT y S Aprendizaje, Mediana para S conocimiento)**

**Grafico 2. 3**



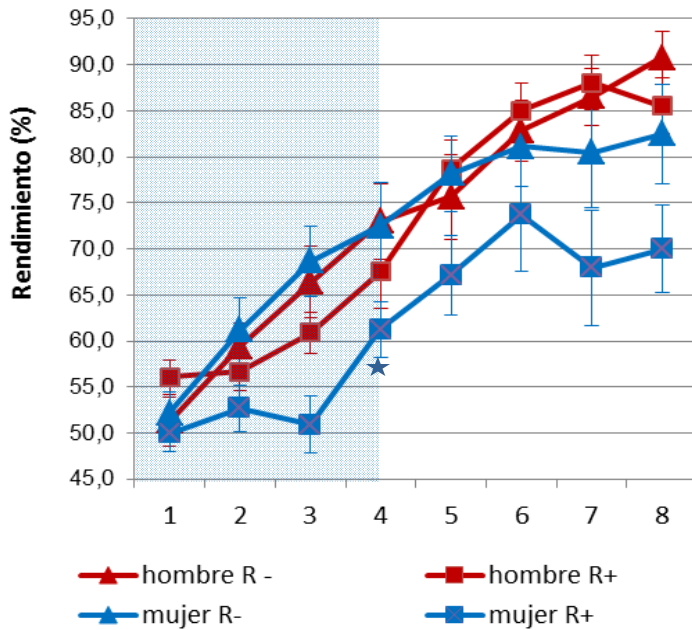
**Hubo mayor rendimiento en las SA entre el 1er y el 4° bloque en el grupo entrenado con R-★ ( $F=7,7$ ,  $p=0,008$ ), sin diferencias en las SCE ( $Z=-2,3$ ,  $p=0,16$ ) ni en el TR ( $F=0,87$ ,  $p=0,35$ ). Promedios  $\pm$ ES para RT y SA. Mediana para S conocimiento**



4. **Al comparar el rendimiento en las SA separando en 4 grupos según género y tipo de refuerzo**, Realizando el análisis de las SA al 4to bloque se observa que **existen diferencias significativas entre los grupos** ( $F=4,3$ ,  $p=0,008$ ) **con interacción entre sexo/recompensa con los bloques de la prueba** ( $F=2$ ,  $p=0,037$ ), el análisis post hoc de Tukey mostró que **las mujeres R+ ( $53\pm 8,8\%$ ) rinden peor que los hombres R- ( $62,5\pm 13\%$ ) y que las mujeres R- ( $63,6\pm 12\%$ ), sin diferencias entre las mujeres R- con los hombres R+ ( $60,1\pm 9,2$ ) o R- (Graf.2.4.A).**
- **Por otra parte, al comparar el efecto de la recompensa y sexo en el tiempo de respuesta**, En el análisis de los 4 grupos, no hubo diferencias significativas ( $F=2,5$ ,  $p=0,064$ ). Al comparar solo al grupo R-: las mujeres R- ( $1028\pm 220$  ms) tuvieron menor TR que los hombres R- ( $1314\pm 338$  ms,  $F=7,4$ ,  $p=0,011$ ) y al comparar sólo a las mujeres, las mujeres R- tuvieron menor TR que las mujeres R+ ( $1251\pm 382$  ms,  $F=4,3$ ,  $P=0,048$ ) .Sin diferencias entre los hombres (R+ vs R-) ni entre los R+ (mujer vs hombre) (Graf.2.4.B)
  - **Al comparar el rendimiento en las SCE acumuladas al 5to bloque separando por género y tipo de refuerzo** no hubo diferencias significativas (Graf. 2.4.C).

**Grafico 2.4.A**

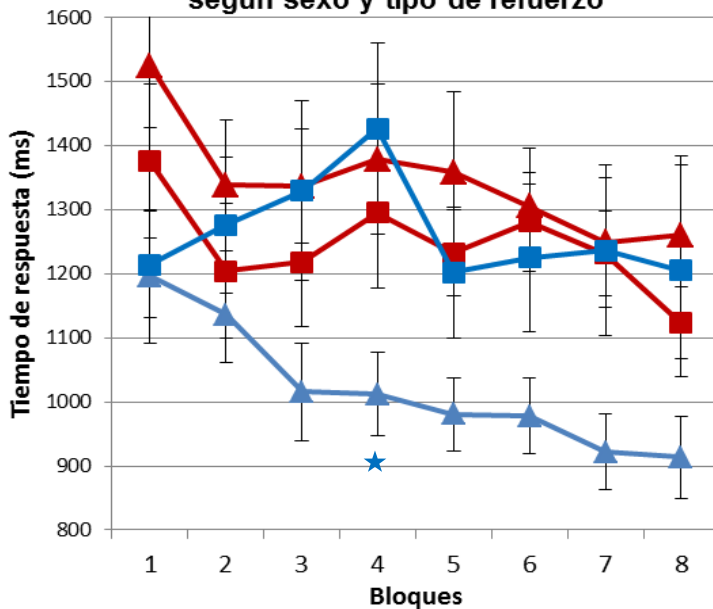
**Rendimiento durante la prueba según sexo y tipo de refuerzo**



Las mujeres R+ rinden peor que las mujeres R- y que los hombres R- en las SA entre el 1er y 4° bloque★. (F=4,3, p=0,008) (promedio ± SE)

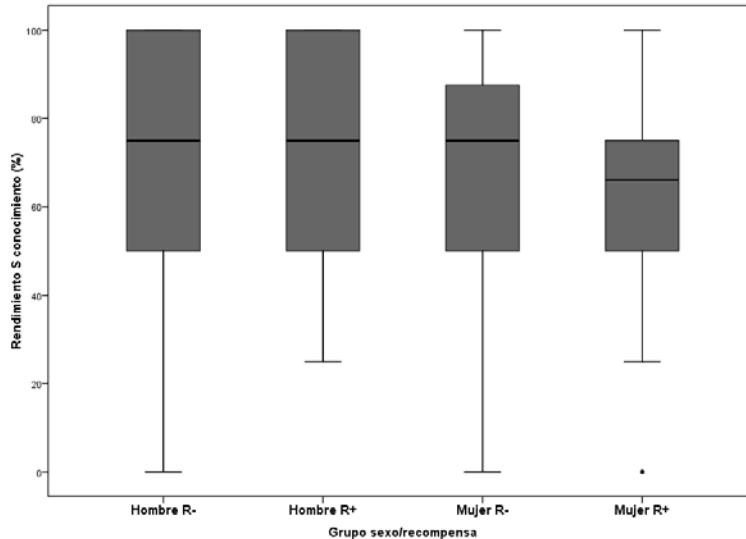
**Grafico 2.4.B**

**Tiempo de respuesta durante la prueba según sexo y tipo de refuerzo**



Las mujeres R-★ tienen menor TR que las mujeres R+ (F=4,3, p=0,048). (promedio ± SE)

**Grafico 2. 4. C**  
**Rendimiento en SCE según tipo recompensa y sexo**

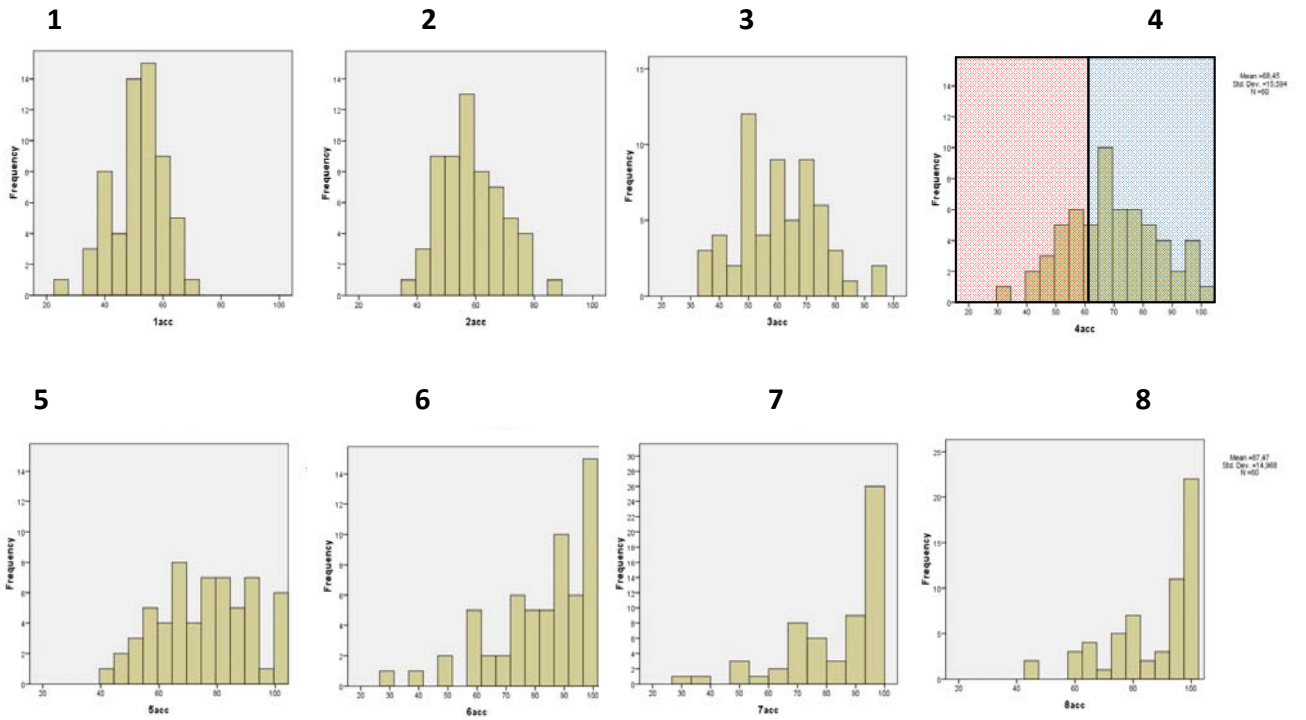


**No hubo diferencias significativas en el rendimiento en las SCE al separar según sexo/recompensa.**  
*Boxplot medianas ± CI 25-75*

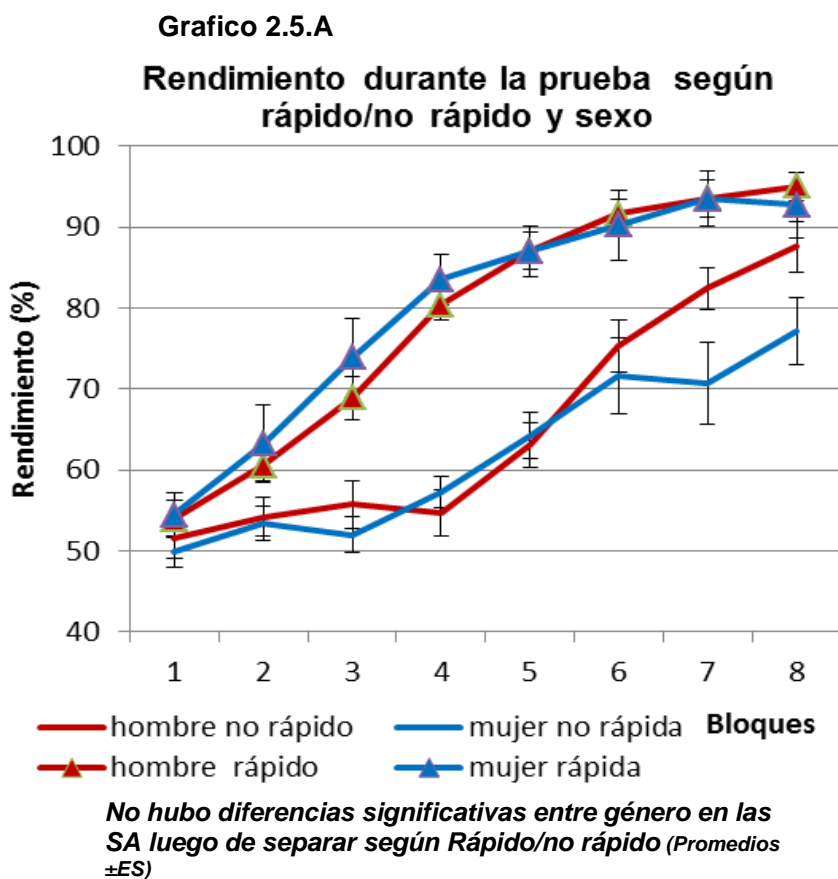
5. Al igual que en la muestra anterior para determinar diferencias individuales en el aprendizaje separamos a la muestra en rápidos y no rápidos, según tuviesen un rendimiento > o < 68 (promedio) en el 4º bloque (Figura 6 ): los resultados muestran que **la mayoría (65%) de los hombres y la mayoría (65%) de los con R- son rápidos**, al cruzar ambas variables se observó que en el grupo R+, **60%(9/15) de los hombres y solo 7,2%(1/14) de las mujeres son rápidos**, mientras que en el grupo R-, **no hay diferencias entre géneros siendo un 60% (10/16 y 9/15) de ambos sexos rápidos** ( $X^2=12,4, p=0,006$ ).
- Al comparar por género dentro de cada grupo (rápido/no rápido), no hubo diferencias en el rendimiento en las SA (Graf 2.5.A) ni en el TR.

### Figura 6: Histogramas de frecuencia de rendimiento según bloque

Muestra la frecuencia de un determinado rendimiento en cada bloque, se observa progresivo efecto techo a partir del 5° bloque, por lo cual se usó el 4° bloque para separar a aquellos que rendían rápido o no rápido según su rendimiento fuese  $>0$  o  $<$  a la media en este bloque.

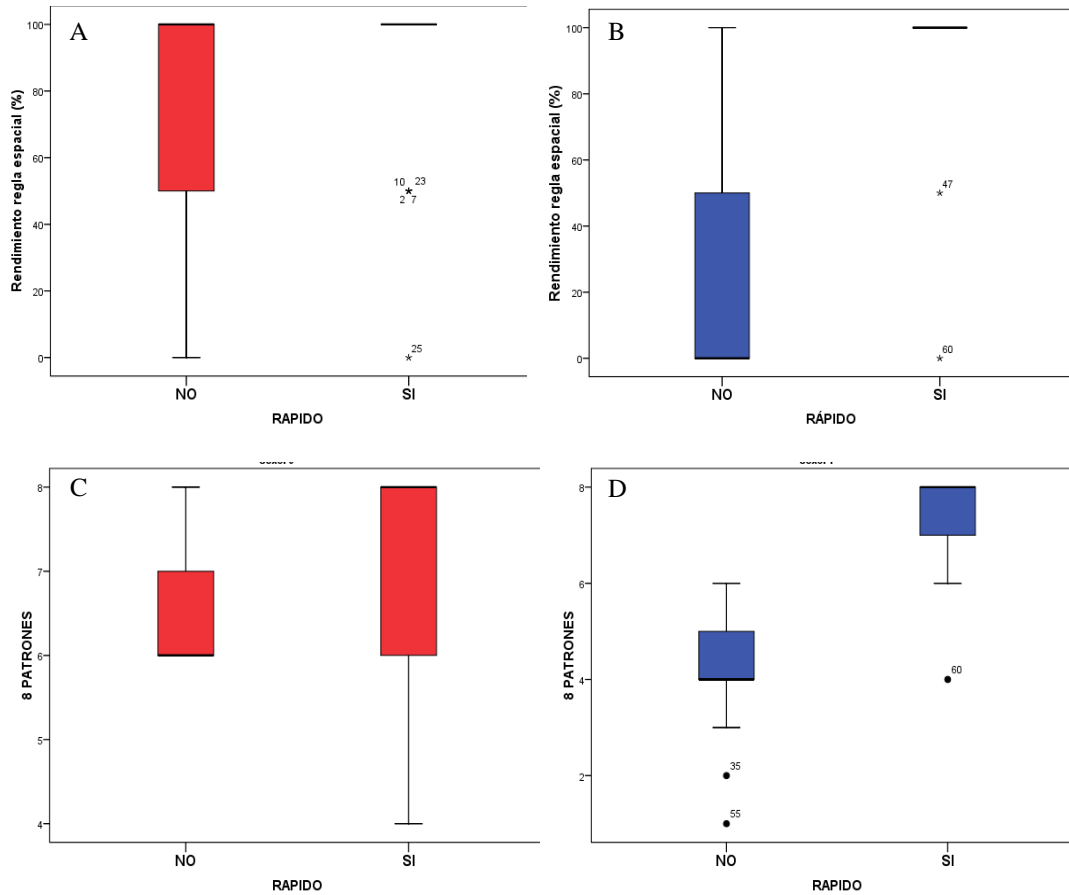


- **Al analizar las SCE entre rápidos y no rápidos**, los rápidos (mediana=75%) rindieron mejor que los no rápidos (mediana=66%,  $Z=-5,5$ ,  $p<0,001$ ). Al comparar el rendimiento en la encuesta de conocimiento explícito, los rápidos también rinden mejor (Graf 2.5.B). Al separar a los rápidos según género, se observa que sólo las mujeres rápidas tienen diferencias en el rendimiento al compararlas con la no rápidas, mientras que los hombres no. (especial: mediana=66%,  $Z=-5,5$ ,  $p<0,001$ ) (Graf 2.5.C)



### Grafico 2.5 C

Rendimiento en las SCE según rapido/norápido y sexo:  
En rojo los hombres, en azul las mujeres



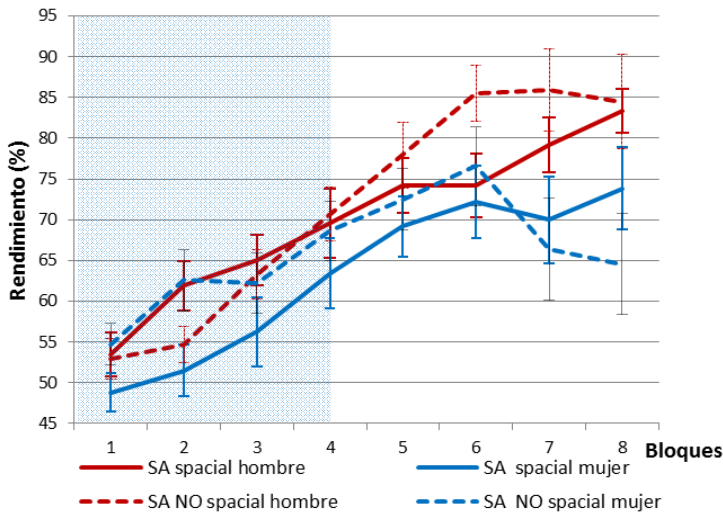
*Hubo diferencias significativas al comparar el rendimiento entre las mujeres rápidas con las no rápidas en la regla espacial ( $Z=-5,5$ ,  $p<0,001$ ) y el conocimiento de los 8 patrones ( $Z=-5,5$ ,  $p<0,001$ ). En los hombres estas diferencias no fueron significativas*

6. **Rendimiento en las series de aprendizaje según regla espacial y no espacial.** Un análisis del rendimiento en cada una de las reglas por separado muestra que el **rendimiento al 4to bloque no arrojó** diferencias significativas en el grupo total, pero un **análisis de rendimiento según regla y género, mostró** una tendencia a que las mujeres ( $55,2 \pm 17$ ) rindiesen peor que los hombres ( $62,7 \pm 20$ ;  $F=3,9$ ,  $p=0,051$ ) en la regla espacial, sin diferencias en la regla no espacial (Graf2.6).

7. **Rendimiento según regla y tipo de recompensa,**  
Una comparación del efecto del tipo de recompensa y género mostro que el grupo con R- ( $65,1 \pm 18$ ) rinde mejor que los con R+ ( $52,4 \pm 16$ ) en las series con regla espacial ( $F=12,1$ ,  $P=0,001$ ), sin diferencias en las regla No espacial (Graf 2.7).
8. **Rendimiento en las SA según regla espacial y no espacial, sexo y tipo de recompensa**  
En este caso se encontraron diferencias significativas ( $f=6,2$ ,  $p=0,001$ ) en el rendimiento al 4to bloque **en la regla espacial**, con interacción entre bloque y sexo/recompensa ( $F=2$ ,  $p=0,032$ ), según el test post-hoc de Tukey, **las mujeres R+ ( $46,4 \pm 18$ ) rindieron peor que las mujeres R- ( $62,4 \pm 16$ ), y que los hombres R- ( $67,1 \pm 16$ )**. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en la regla no espacial (Grafico 2.8 A B)

**Grafico 2.6**

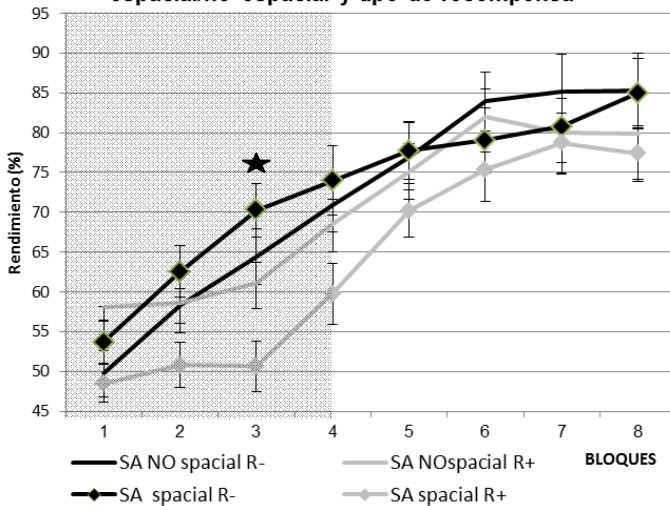
Rendimiento según regla espacial/noespacial y sexo



No hubo diferencias significativas entre género al separar según regla. Pero hubo una tendencia a que los hombres rindiesen mejor en la regla espacial ( $F=3,9, p=0,051$ ) (Promedio±SE)

**Grafico 2.7**

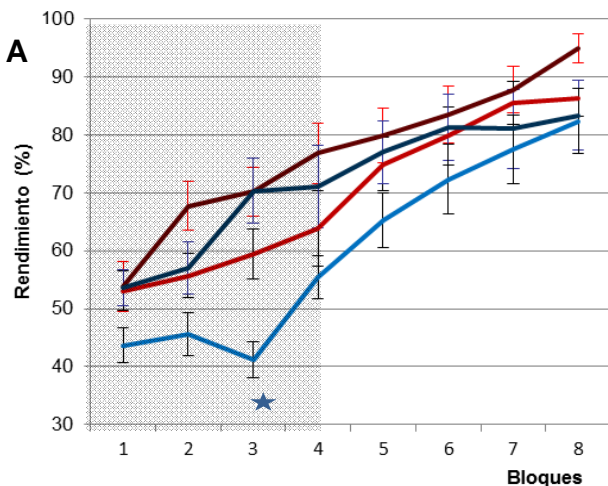
Rendimiento durante la prueba según regla espacial/no espacial y tipo de recompensa



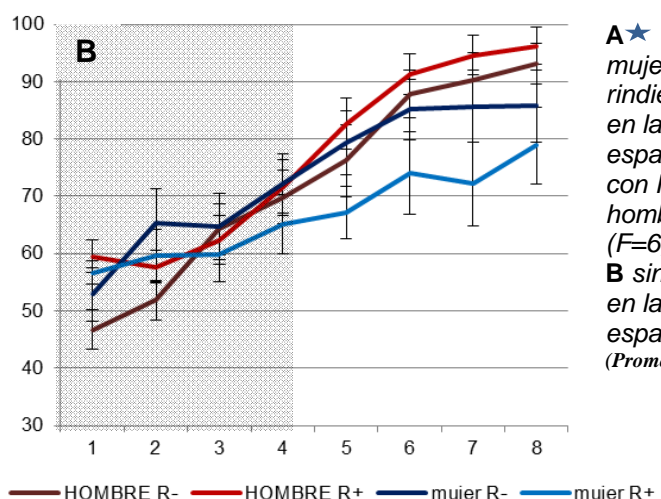
Los con ★ R- rindieron mejor en la regla espacial que los con R+ ( $F=12,1, p=0,001$ ), sin diferencias en la regla no espacial. (Promedio±SE)

**Grafico 2.8**

Rendimiento en la regla ESPACIAL según sexo y tipo de recompensa



Rendimiento en la regla NO espacial según sexo y tipo de recompensa



A★ Las mujeres R+ rindieron peor en la regla espacial que las con R- y que los hombres ( $F=6,2, p=0,001$ ) B sin diferencias en la regla no espacial.. (Promedio±SE)



### **III Muestra joven 1 y 2: Jóvenes R+**

Para aumentar el poder estadístico de las diferencias encontradas en el rendimiento en las SA entre géneros y reglas espacial y no espacial, realizamos un análisis para una muestra total consistente en los grupos con R+: muestra2 con R+ plata (N=29) y la muestra 1(n=41) R+ chocolate .

Este grupo, formado por 70 sujetos: 35 hombres y 35 mujeres, con un edad promedio de  $24 \pm 4$  años (19-35), sin diferencias entre géneros.

1. El rendimiento en **las series de aprendizaje indica que estas tienen una distribución normal, con progresivo efecto techo a partir del 5to bloque, hay un aumento progresivo y significativo del rendimiento entre el 1er y el octavo bloque** ( $52,3 \pm 9$  vs  $79 \pm 14$ ,  $F=62,9$ ,  $p < 0,001$ ). Por otra parte, **las SCE presentan un aumento significativo entre el primer** (mediana=50) y el quinto bloque ( $md=50$ , friedman test= $X^2=12,33$ ,  $p=0,015$ ). Finalmente, el tiempo de respuesta no presenta variaciones significativas durante la prueba.
2. **Análisis comparativo entre género.** Se observa que los hombres ( $65 \pm 12$ ) tienen un rendimiento significativamente superior a las mujeres ( $59 \pm 12$ ) en las series de aprendizaje ( $f=6,7$ ,  $p=0,01$ ), sin diferencias en las SCE (hombres  $md=50$ , mujeres  $md=66$ , U Mann Whitney  $Z=-0,84$ ,  $p=0,4$ ) ni tampoco en el tiempo de respuesta (Grafico 3.2).
  - Un 50 % del grupo fue rápido (>70 en 5° bloque) 62% hombres y 40% mujeres, los rápidos mostraron significativamente mayor CE que lo no rápidos (mediana=50% vs mediana=50%,  $Z=-2,2$ ,  $p=0,024$ ). Al separar según género, nuevamente sólo las mujeres rápidas tienen diferencias en el rendimiento al

compararlas con la no rápidas, mientras que los hombres no. (mujeres rapidas: mediana=75 vs 50% no rápidas,  $Z=-3,3$ ,  $p=0,001$ ).

3. **Rendimiento según el tipo de regla, espacial o no espacial.**

El rendimiento en las SA con regla espacial  $57,5 \pm 14$  es significativamente menor al de las con regla no espacial  $64,3 \pm 15$  en los primeros 5 bloques ( $F=9,9$ ,  $p=0,002$ ) (Grafico 3.3).

4. **Rendimiento según tipo de regla y género.**

Nuevamente se encuentra que las diferencias en el rendimiento según sexo ocurren solamente en la regla espacial, en las cual las mujeres ( $54,6 \pm 14$ ) rinden peor que los hombres ( $60,7 \pm 16$ ) en las SA ( $F=4,4$ ,  $p=0,039$ ). Sin diferencias en la regla no espacial ( $F=1,9$ ,  $p=0,16$ ). (Grafico 3.4).

Grafico 3.2

Rendimiento y tiempo de respuesta según sexo

En los R+ Los hombres★ rindieron significativamente mejor que las mujeres en las SA entre el 1er y el 5° bloque, sin diferencias en las SCE ni en el TR. (Promedios ±ES para RT y S Aprendizaje Mediana para S conocimiento)

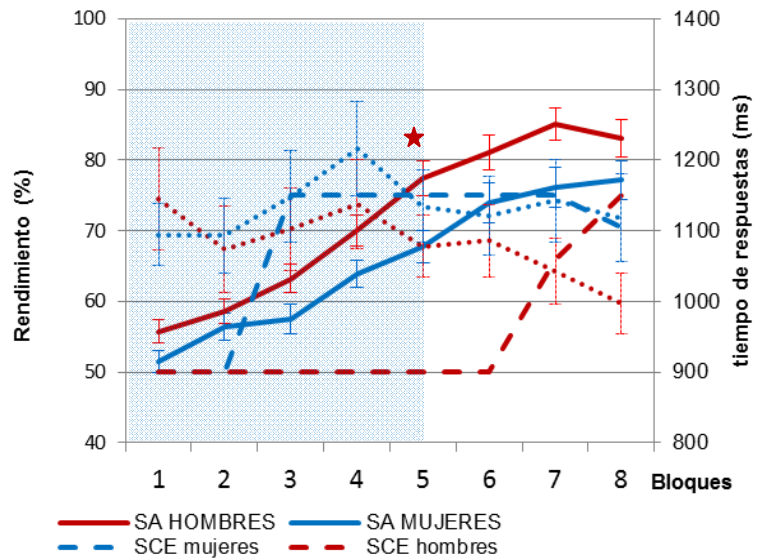


Grafico 3.3

Rendimiento según regla espacial y no espacial

En los R+ La regla espacial★ se aprende significativamente más lento que la no espacial en las primeras 5 bloques (Promedios ±ES)

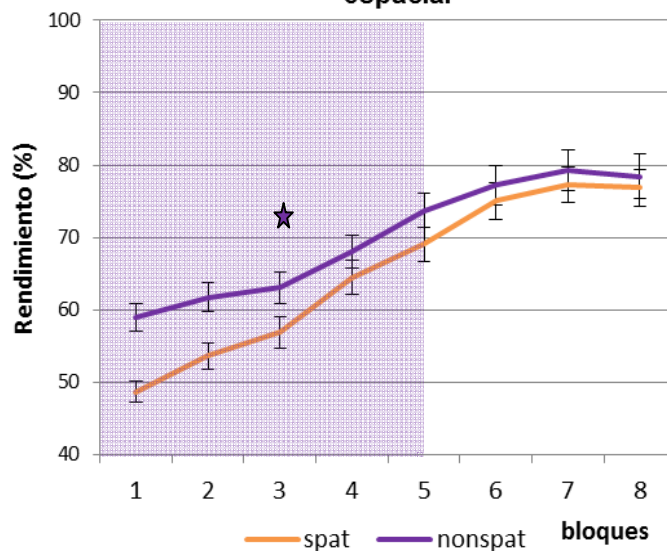
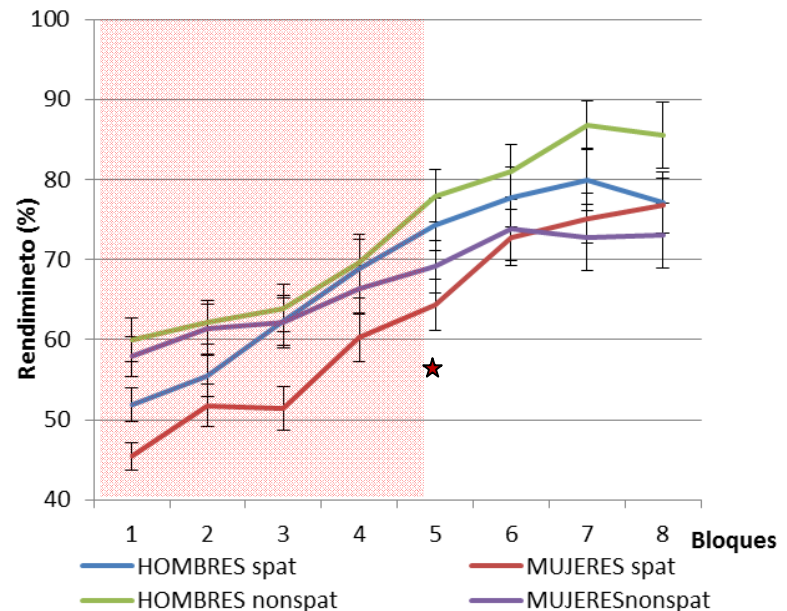


Grafico 3.4

Rendimiento según regla y sexo

En los R+ Las mujeres rinden peor que los hombres sólo en la regla espacial (Promedios ±ES)



## **RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS DEL APRENDIZAJE EN UNA PRUEBA CONCEPTUAL BASADA EN FEEDBACK EN LA MUESTRA JOVEN**

1. Existe un aumento progresivo del rendimiento y del conocimiento consciente de las reglas durante la prueba
2. Existe una correlación directa entre el rendimiento en la prueba y el conocimiento consciente.
3. La mayoría aprende la prueba, pero existen importantes diferencias individuales en la velocidad de aprendizaje.
4. En el grupo entrenado con R+:
  - a. La regla espacial se aprende más lento que la regla no espacial.
  - b. Los hombres rinden mejor que las mujeres, debido a mejor rendimiento en la regla espacial.
5. El grupo entrenado con R-:
  - a. Aumenta su velocidad de aprendizaje, debido a un aumento del rendimiento en la regla espacial y aumento del rendimiento en las mujeres.
  - b. Las mujeres entrenadas con R- aumentan su velocidad de aprendizaje principalmente en la regla espacial y disminuyen su TR.
6. El conocimiento consciente está asociado a tener una alta velocidad de aprendizaje principalmente el conocimiento de la estrategia espacial.
7. La correlación entre el conocimiento consciente y el rendimiento en la prueba es mayor en las mujeres que en los hombres, lo cual queda en evidencia:
  - a. En la muestra joven 1 las mujeres rindieron mejor que los hombres en las SCE, a pesar de tener tendencia a tener peor rendimiento en las SA.
  - b. En la muestra joven 2, al separar según género el conocimiento consciente de las encuestas, se encontró que sólo las mujeres rápidas (no los hombres rápidos) tienen mayor conocimiento consciente que las no

rápidas, (en este grupo los hombres tuvieron muy buen conocimiento consciente). Lo mismo ocurre en las muestra de jóvenes R+ donde sólo las mujeres rápidas tuvieron mayor rendimiento en las SCE que las no rápidas.

- c. Las mujeres de la muestra joven 2, tuvieron mayor índice de correlación entre el rendimiento en las series de aprendizaje con las SCE y la encuesta que los hombres.

#### **IV Muestra mayor de 60 AÑOS.**

##### **Prueba con versión espacial, Recompensa creciente y decreciente**

Esta muestra está compuesta por sujetos mayores de 60 años con recompensa creciente y decreciente consistente en dinero o chocolate. Se les aplicó la versión de la tarea solo con la regla espacial, debido al bajo rendimiento en la prueba original con 2 reglas. En esta se reclutaron sujetos controles sin deterioro cognitivo (DC), como personas con distintos grados de DC (desde DC leve a EA moderado).

**El grupo control** está formado por 38 sujetos con edades sobre 60 años, sin antecedentes de ataques cerebrovasculares, ni trastornos del ánimo, que no tuviesen quejas de memoria y que cumpliesen con los criterios de inclusión y exclusión (anexo2). En el grupo con **deterioro cognitivo leve (DCL) de tipo amnésico** se reclutaron 8 personas, que presentaban quejas de memoria confirmados por informantes o por alteración en las pruebas neuropsicológicas, pero con una funcionalidad preservada, por lo cual no cumplen los criterios de demencia. Corresponden a una graduación=2 en el "Global Dementia Status (GDS)" (Reisberg et al. 1997) y etapa 0,5 en el "Clinical Dementia Rating" (CDR) (Morris 1993) (Anexo 3 y 4). **El grupo con enfermedad de Alzheimer (N=27)**, fueron seleccionados desde la atención clínica, todos ellos cumplían con los criterios de EA probable según la clasificación de Mc Khann1986 (Anexo5) y cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. De éstos: **13 se encontraban en etapas leves (EA leve)** de la enfermedad, es decir con relativa independencia de las actividades de la vida diaria a pesar de sus fallas de memoria (GDS=3 y CDR=1) y **14 se encontraban en etapas**

**moderadas (EA moderada)**, es decir con dependencia en las actividades del diario vivir debido a sus fallas cognitivas (GDS 4-6 y CDR =2-3).

#### **Tipo de recompensa y Características demográficas:**

Todos estos sujetos fueron divididos semi-aleatoriamente, intentando parear por edad, sexo y escolaridad, en 2 grupos: 1 con recompensa creciente (R+) y otro con recompensa decreciente (R-). En la tabla 1 y 2 se detallan las características demográficas de los sujetos.

Al comparar entre los grupos con R+ y R- **los sujetos con DCL del grupo R+ fueron significativamente mayores que los con R-**( $84 \pm 3$  vs  $74 \pm 6$  años) ( $t=2,8$ ,  $p=0,038$ ), no hubo diferencias en escolaridad, ni proporción de hombres/mujeres entre los grupos R+ y R- en el grupo total.

Al comparar entre géneros, **las mujeres del grupo control ( $12 \pm 4$ ) tienen menor escolaridad que los hombres ( $15 \pm 4$ )** ( $t=2,1$ ,  $p=0,043$ ), **lo mismo ocurrió en el grupo con EA leve donde los hombres ( $14 \pm 5$ ) tienen mayor escolaridad que las mujeres ( $5 \pm 5$ )** ( $t=4,3$ ,  $p=0,001$ ).

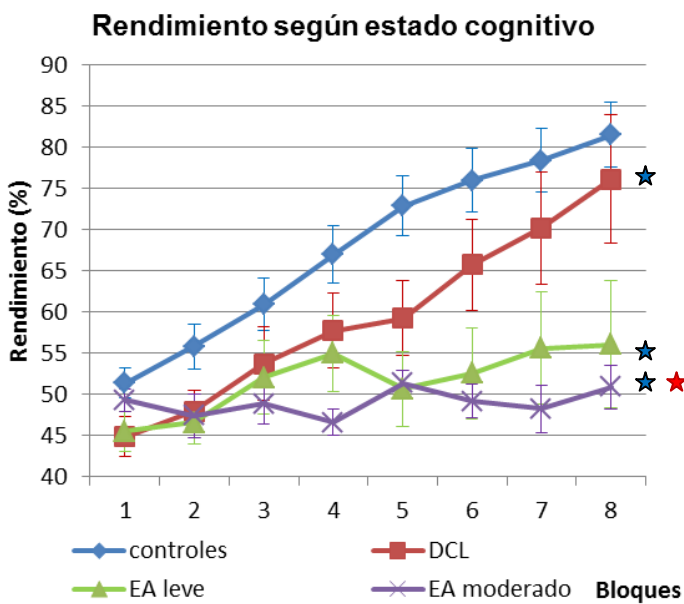
Al comparar entre los distintos estados cognitivos, **los controles ( $69 \pm 5$ ) fueron significativamente más jóvenes que los deterioro cognitivo leve ( $77 \pm 3$ ) y los con EA moderada ( $76 \pm 8$ )** ( $F=5,4$   $p=0,002$ ), no hubo diferencias significativas en la escolaridad.

Al analizar el rendimiento en las series de aprendizaje y en las encuestas de conocimiento explícito en los distintos grupos cognitivos, se observó que no hubo una distribución normal, por lo cual se usó estadística no paramétrica para hacer los análisis. En cambio, el tiempo de respuesta si mostró una distribución normal. En

esta sección presentare primero una comparación entre los distintos grupos cognitivos y posteriormente los resultados de cada uno por separado.

**Rendimiento y TR en las series de aprendizaje entre los distintos grupos.**

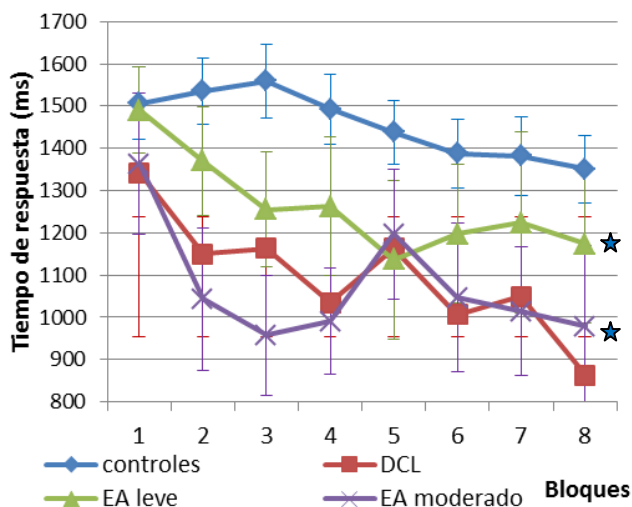
Gráfico 4.2



Se realizó un análisis del **rendimiento acumulado al octavo bloque**, existiendo diferencias significativas en el rendimiento entre los grupos ( $x^2=71, p<0,001$ ), como se realizaron múltiples comparaciones se aplicó corrección de Bonferroni (considerando  $p<0,008$  significativo), siendo **el rendimiento del grupo control (md=61) significativamente superior al de los grupos con DCL (md=55)** ( $U=6905, Z=-2,7, p=0,006$ ); **EA leve (md=50)** ( $U=8166, Z=-6, p<0,001$ ); y **EA moderada (md=49)** ( $U=7789, Z=-7,2, p<0,001$ );. A su vez el grupo con **DCL rindió significativamente mejor que el grupo con EA moderada** ( $U=2363, Z=-2,8, p=0,004$ ). No hubo diferencias al comparar al grupo con EA leve con el de EA moderada entre sí ( $U=4966, Z=-0,188, p=0,85$ ). **Gráfico 4.2.**

Gráfico 4.3

**Tiempo de respuesta según estado cognitivo**



**Para comparar el tiempo de repuesta** se usó ANOVA de medidas repetidas modelo mixto, encontrándose una **disminución significativa del TR** entre los bloques ( $F=4,6, p=0,036$ ), sin interacción entre el grupo cognitivo y los bloques ( $F=1, p=0,3$ ). Sí hubo diferencias significativas del TR entre los grupos ( $F=3,6, p=0,017$ ). El test post Hoc de Tuckey mostró una tendencia a que **el grupo control fuese más lento que el grupo con DCL** ( $p=0,079$ ) y que el con EA moderado ( $p=0,056$ ) (Grafico 4.3)



**Tabla 1: distribución de los sujetos según estado cognitivo, género y tipo de recompensa**

	RECOMPENSA CRECIENTE (R+)			RECOMPENSA DECRECIENTE (R-)			TOTAL
	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	
	N°	N°	N°	N°	N°	N°	N°
<b>CONTROLES</b>	8	11	19	6	13	19	38
<b>DCL</b>	0	2	2	2	4	6	8
<b>EA LEVE</b>	3	2	5	5	3	8	13
<b>EA MODERADO</b>	1	5	6	3	5	8	14
<b>Total</b>	12	20	32	16	25	41	73

**Tabla 2: comparación de edad y escolaridad entre estado cognitivo, sexo y tipo de recompensa**

	RECOMPENSA CRECIENTE (R+)				RECOMPENSA DECRECIENTE (R-)				TOTAL	
	HOMBRES		MUJERES		HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	Edad	escolaridad	Edad	escolaridad	Edad	escolaridad	Edad	escolaridad	Edad	escolaridad
<b>CONTROLES</b>	68 ± 4	16 ± 4	69 ± 6	13 ± 5	70 ± 6	15 ± 4	70 ± 5	12 ± 3	<b>69±5**</b>	<b>13 ±4</b>
<b>DCL</b>			84 ± 3	12 ± 8	80 ±5	15 ± 4	72 ± 6	14 ± 4	<b>77±7**</b>	<b>13±4</b>
<b>EA LEVE</b>	<b>83 ± 3</b>	11 ± 6	73 ± 11	5 ± 2	72 ± 9	<b>17 ± 3*</b>	70 ± 10	<b>5 ± 4*</b>	<b>74±9</b>	<b>11±6</b>
<b>EA MODERADO</b>	<b>68</b>	14	75 ± 5	7 ± 5	82 ± 4	13 ± 6	75 ± 10	9 ± 6	<b>76±8**</b>	<b>9±6</b>
<b>Total</b>										

## **Rendimiento en la Encuesta de conocimiento explícito**

En la encuesta de conocimiento explícito de la tarea se analizaron 3 aspectos:

1.- Cuál era el conocimiento de que existía una estrategia relacionada con el espacio.

2.- Qué conocimiento existía de la relaciones de las figuras entre sí

3.- Cuál era la relación de cada uno de los 8 patrones con sol o lluvia.

Las 2 primeras preguntas se graduaron en forma ordinal en nada=0, medianamente=50 y completamente=100. La pregunta se los patrones se graduó según la cantidad de patrones que estuviesen correctos (n de 8).

**Hubo diferencias significativas entre los grupos en todas las comparaciones:** Regla espacial,  $X^2=27,3$ ,  $p<0,001$ ; asociación de figuras:  $X^2=15,5$ ,  $p=0,001$  y conocimiento de los 8 patrones de figuras: ( $X^2=25,5$ ,  $p<0,001$ ). Para la comparaciones entre los grupos (6) se usó la corrección de Bonferroni considerando  $p<0,008$  significativo.

**No hubo diferencias significativas entre el grupo control con el con DCL en ninguno de los parámetros explícitos** (Control: regla espacial  $md=100$ , asociación de figuras  $md=50$ , 8 patrones  $md=5$  vs DCL=regla espacial  $md=50$ , asociación de figuras  $md=0$ , 8 patrones  $md=4$ ).

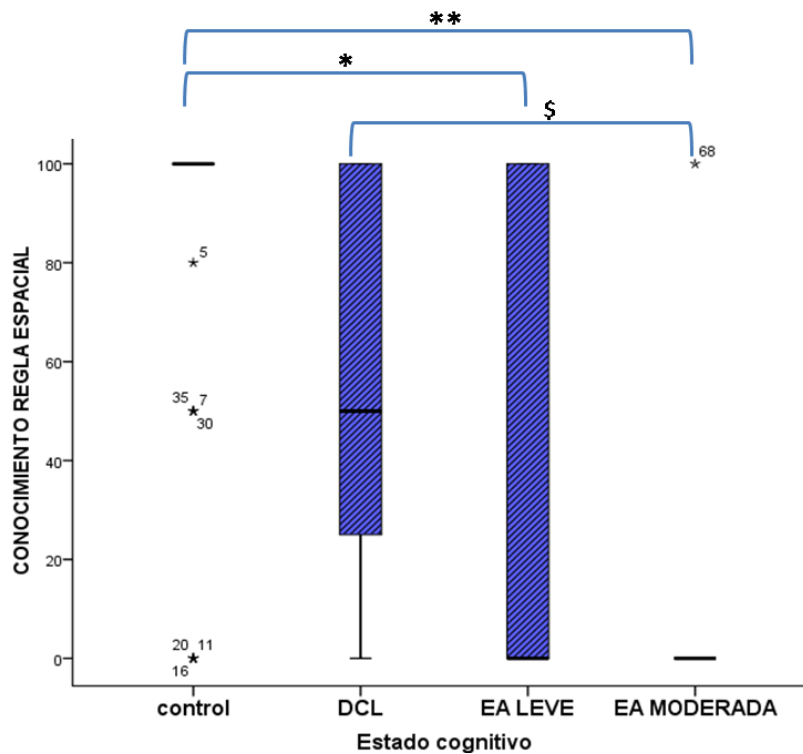
**El grupo control rindió significativamente mejor que el con EA leve** ( $md=0$  en los 3 parámetros) en el conocimiento de la regla espacial ( $U=104$ ,  $Z=-3,2$ ,  $p=0,001$ ) y en el de los 8 patrones ( $U=52$ ,  $Z=-3,9$ ,  $p<0,001$ ), **y que el con EA moderado** ( $md=0$  en los 3 parámetros) en los 3 parámetros (espacial  $U=46$ ,  $Z=-$

4,9,  $p < 0,001$ ), (asociación de figuras;  $U=101$ ,  $Z=-3,3$ ,  $p=0,001$ ), (8 patrones,  $U=68$ ,  $Z=-3,8$ ,  $p < 0,001$ ).

**El grupo con DCL no tuvo diferencias significativas en el rendimiento explícito al compararlo con el grupo con EA leve, y rindió mejor que el grupo con EA moderada sólo en el conocimiento de la regla espacial  $U=17$ ,  $Z=-2,8$ ,  $p=0,006$ . No hubo diferencias significativas en el conocimiento explícito entre los grupos con EA leve y moderada. (Gráficos 4.1, 4.2, 4.3)**

### Gráfico 4.5 A

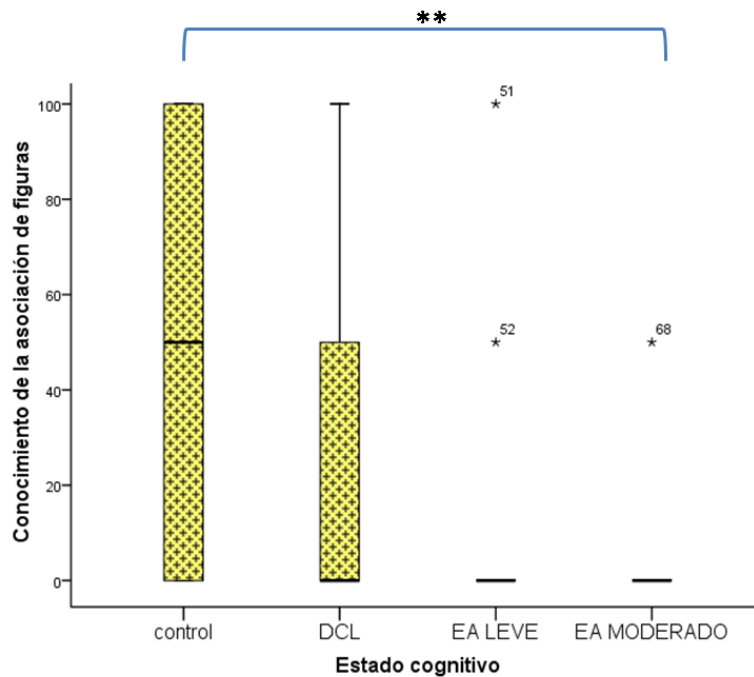
Comparación del Rendimiento en el conocimiento de la regla espacial entre los distintos estados cognitivos



*El grupo control rinde mejor que el grupo con EA leve (\*) y EA moderada (\*\*). El grupo con DCL rinde mejor que el grupo con EA moderada (\$). Boxplot (mediana  $\pm$  CI 25-75)*

### Gráfico 4.5B

Comparación del Rendimiento en el conocimiento de la asociación entre figuras entre los distintos estados cognitivos

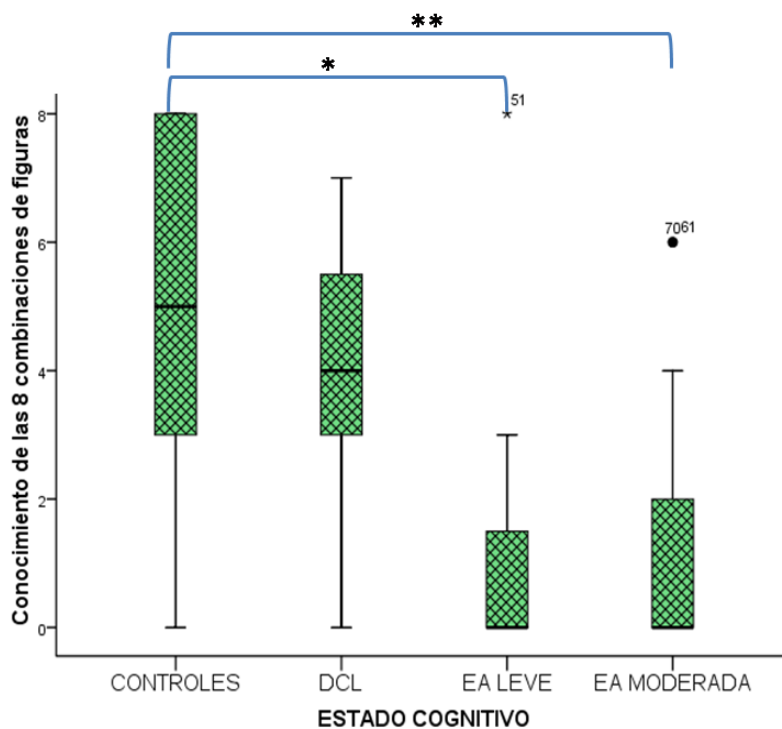


Boxplot  
(mediana  $\pm$  CI 25-75)

El grupo control rinde mejor que el grupo con EA moderada (\*\*).

### Gráfico 4.5 C

Comparación del Rendimiento en el conocimiento de los 8 patrones entre los distintos estados cognitivos



El grupo control rinde mejor que el grupo con EA leve (\*) y moderada (\*\*).

### **Grupo control mayor de 60 años**

Este grupo tuvo una edad =  $69 \pm 5$ , siendo 14 hombres y 24 mujeres, **los hombres tuvieron significativamente mayor escolaridad que las mujeres** ( $15 \pm 4$  vs  $12 \pm 4$ ,  $t=2,1$ ,  $p=0,043$ ) siendo la proporción de hombres con escolaridad mayor de 12 años =  $12/14$  (86%), y las mujeres =  $14/24$  (42%) ( $X^2=7$ ,  $p=0,016$ ).

### **Rendimiento, tiempo de respuesta y conocimiento explícito.**

Este grupo presentó una **distribución bimodal** en su aprendizaje con dos claros peaks de frecuencia entre los bloques 3-6 (grafico 4.6). Del grupo total **31/34 (81%) logra aprender la prueba** (considerado como un rendimiento  $>68\%$ ).

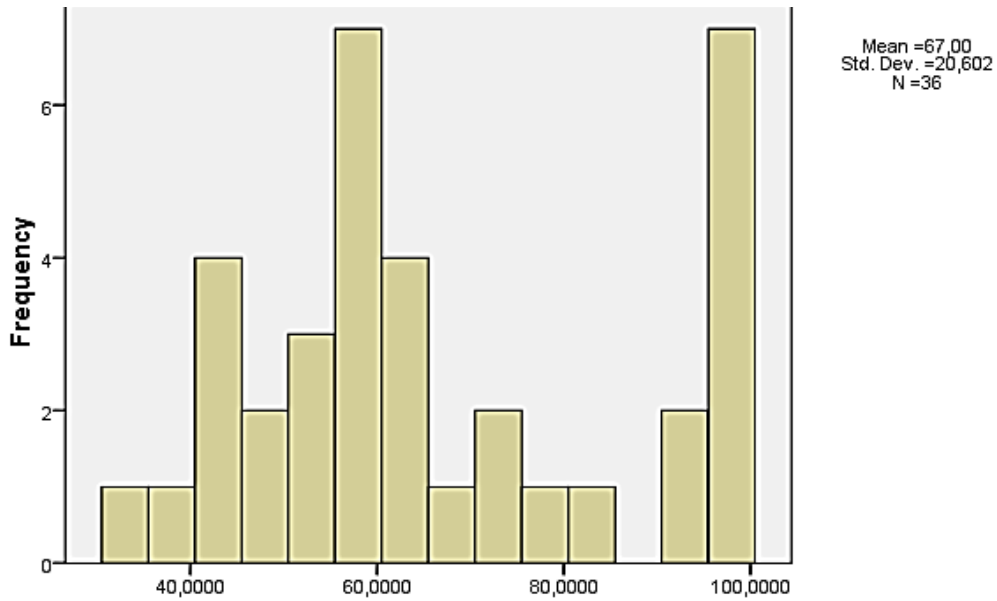
Hubo un **aumento significativo del rendimiento durante la prueba** con una mediana = 48% en el 1er bloque y de un 92% en el 8° bloque, Friedman ( $X^2=78$ ,  $p<0,001$ ). Hubo una tendencia a una disminución en el TR entre el primero y el 8° bloque ( $1498 \pm 540$ ms vs  $1351 \pm 458$ ms,  $F=2,9$ ,  $p=0,09$ ), (Gráfico 4.7).

**Hubo correlaciones positivas entre el rendimiento en el 8vo bloque con el rendimiento en el conocimiento explícito de la prueba.** Regla espacial: spearman, ( $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ); asociación de figuras ( $r=0,49$ ,  $p=0,005$ ), los 8 patrones ( $r=0,5$ ,  $p=0,003$ ). No hubo correlaciones significativas entre el TR y el rendimiento.

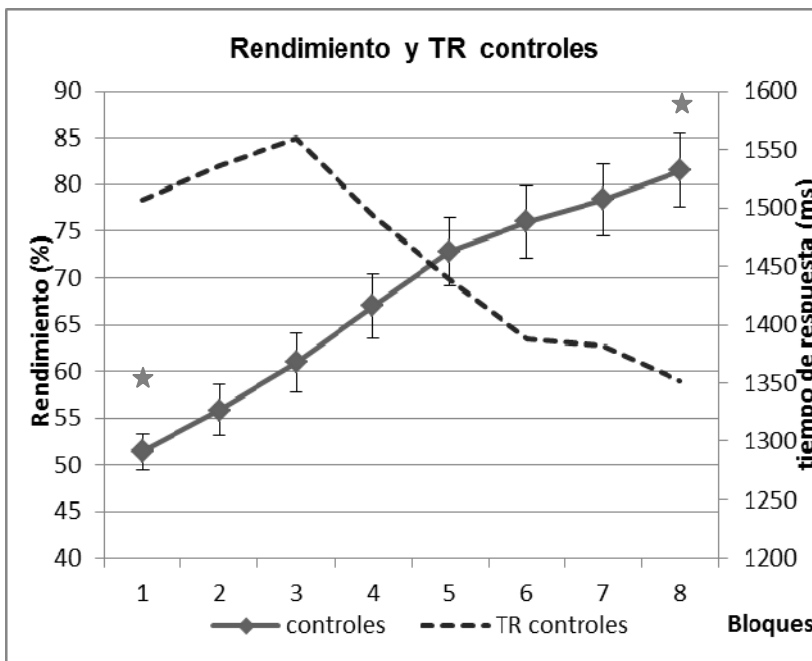
**Hubo correlaciones positivas entre la escolaridad y el rendimiento promedio en la prueba** ( $r=0,32$ ,  $p=0,048$ ),

**Gráfico 4.6**

Histograma de frecuencia del rendimiento promedio al 4to bloque en el grupo control >60, se observan 2 peaks



**Gráfico 4.7**



*Hubo un aumento significativo del rendimiento entre el 1er y el 8° bloque, Friedman ( $X^2=78$ ,  $p<0,001$ ). Hubo una tendencia a una disminución en el TR entre el primero y el 8° bloque,  $F=2,9$ ,  $p=0,09$ )*

### **Rendimiento y TR según género.**

**Los hombres rindieron significativamente mejor que las mujeres en los primeros 4 bloques acumulados ( $Z=-2$ ,  $p=0,036$ ).** No hubo diferencias significativas en el TR ( $F=0,12$ ,  $p=0,7$ ) ni en el conocimiento explícito (espacial, asociación de figuras, ni 8 patrones). Gráfico 4.7

**Al comparar según tipo de recompensa, no hubo diferencias significativas en los primeros 4 bloques acumulados en el rendimiento,** pero sí hubo en el análisis acumulado al 8° bloque ( $Z=-2$ ,  $4p=0,017$ ), siendo el rendimiento del grupo R- peor que el con R+. No hubo diferencias significativas en el TR o en el conocimiento explícito. Gráfico 4.8

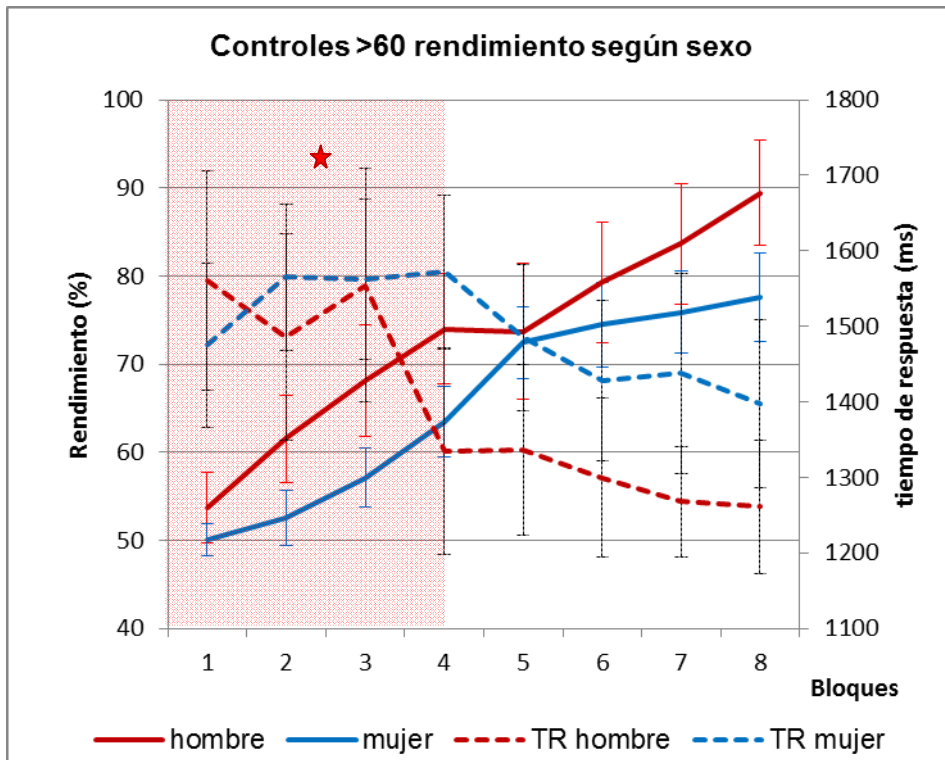
**Al comparar según tipo de recompensa y sexo,** No hubo diferencias significativas en el análisis del rendimiento acumulado al 8° bloque. Tampoco en el TR o en el conocimiento explícito. Gráfico 4.9, 4.10

**Para determinar diferencias individuales en el rendimiento** se clasificó a la muestra en rápidos (si lograban un rendimiento > al promedio en el cuarto bloque=67%) o no rápidos. Destacando las importantes diferencias individuales

**Un 50% de los hombres fue rápido** mientras que un **41% de las mujeres lo fue** ( $X^2=0,25$ ,  $p=0,62$ ). Al comparar según tipo de recompensa 52% de los R+ fueron rápidos y 37% de los R- lo fue ( $X^2=1,3$ ,  $p=0,2$ )

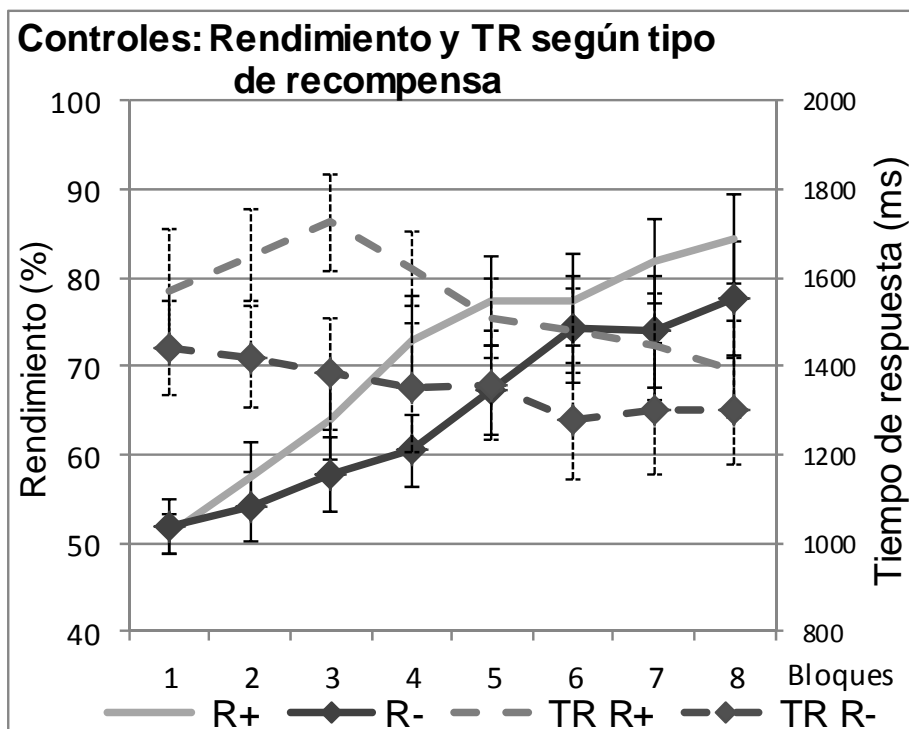
En el grupo total no hubo diferencias en la escolaridad o edad entre rápidos y lentos, pero al separar por género, **los hombres rápidos tuvieron significativamente mayor escolaridad que los no rápidos** ( $17 \pm 4$  vs  $13 \pm 2$  años) ( $t=-2,19$ ,  $p=0,049$ ).

Grafico 4.7



Los ★ hombres rindieron significativamente mejor que las mujeres en las SA de los primeros 4 bloques ( $Z=-2$ ,  $p=0,036$ )(promedios  $\pm SE$ )

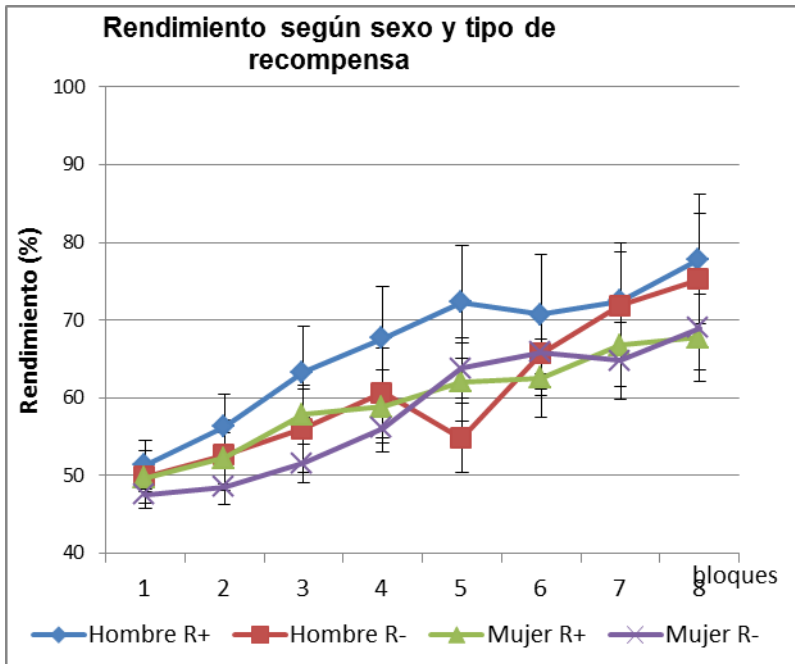
Grafico 4.8



No hubo diferencias en el análisis acumulado al 4° bloque en las SA (promedios  $\pm SE$ )

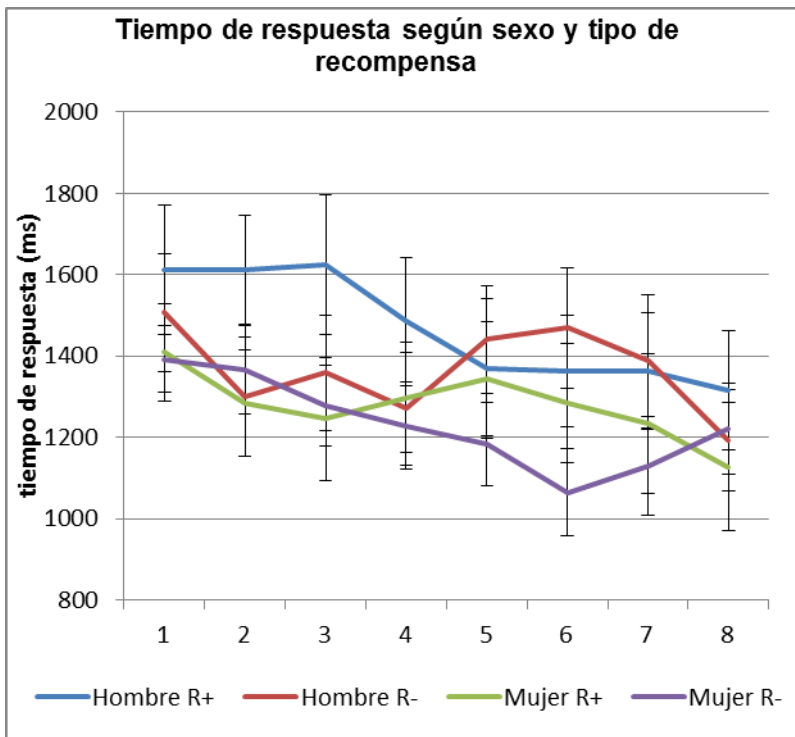


Gráfico 4.9



No hubo diferencias en la comparación del rendimiento según sexo/ tipo de recompensa (Promedios  $\pm$ SE)

Gráfico 4.10



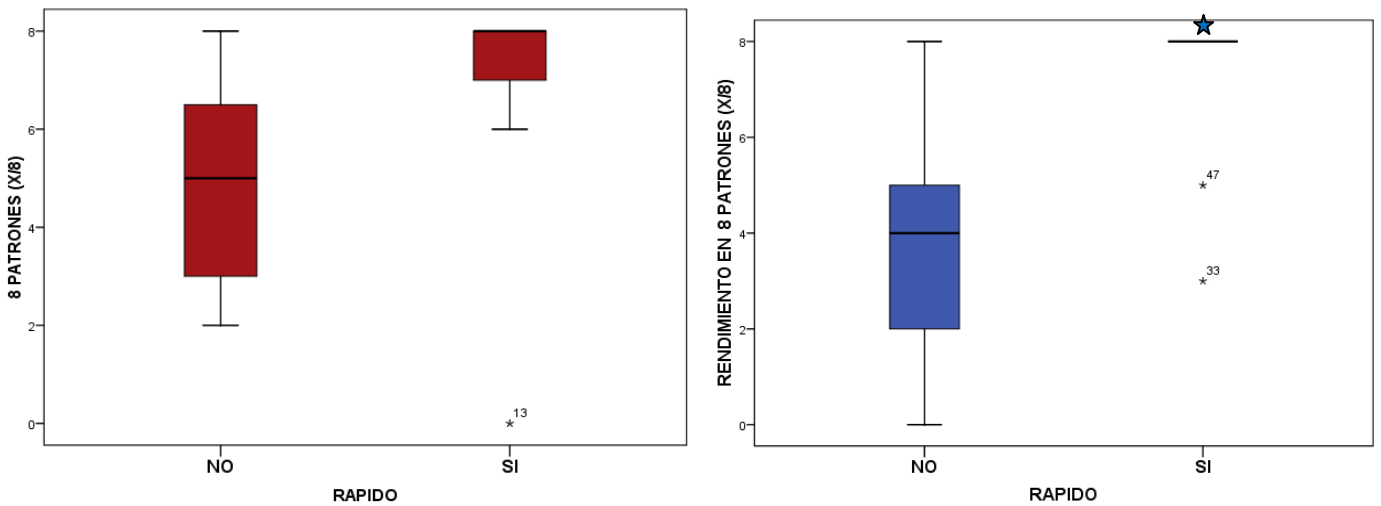
No hubo diferencias en la comparación del TR según sexo/ tipo de recompensa (Promedios  $\pm$ SE)

**El grupo rápido tuvo significativamente mayor conocimiento explícito de la prueba en los 3 parámetros medidos (espacial md=100 vs md=100  $z=-2,2$   $p=0,03$ ; figuras md=100 vs Md=0,  $Z=-3,4$   $p=0,001$ ; patrones md=8 vs md=4,  $Z=-3,3$   $p=0,001$ ).**

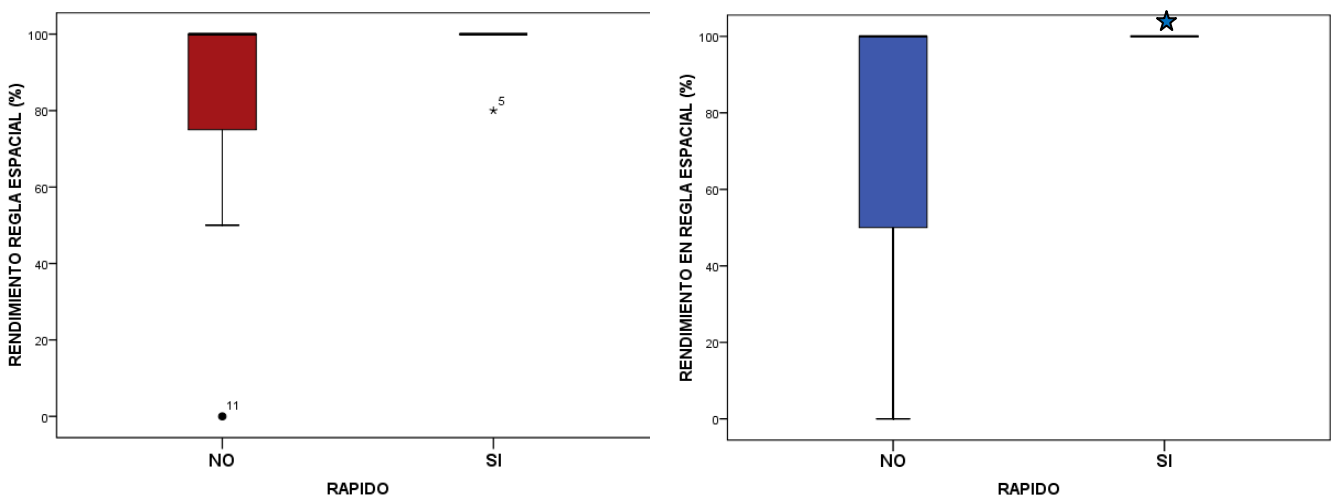
**Al separar por genero estas diferencias significativas sólo se mantuvieron en las mujeres (Gráficos 4.11 y 4.12)**(mujeres: espacial md=100 vs md=100,  $z=-2,2$   $p=0,03$ ; figuras md=100 vs Md=0,  $Z=-3,4$   $p=0,001$ ; patrones md=8 vs md=4,  $Z=-3,3$   $p=0,001$ ) (hombres: espacial md=100 vs md=50  $z=-8$   $p=0,6$ ; figuras md=75 vs Md=0,  $Z=-1,7$   $p=0,13$ ; patrones md=6 vs md=3,  $Z=-1,4$   $p=0,15$ )

**No hubo diferencias significativas en el TR entre rápidos y no rápidos.**

**Grafico 4.11**  
Rendimiento en conocimiento de los 8 patrones  
Entre rápidos/no rápidos. Rojo=hombres, azul=mujeres



**Grafico 4.12**  
Rendimiento en conocimiento de regla espacial entre rápidos/no rápidos. Izquierda=hombres, Derecha=mujeres



### **Grupo con deterioro cognitivo**

Se analizará a este grupo en conjunto para tener mayor poder estadístico. Corresponden a 35 sujetos 14 hombres y 21 mujeres, cuya edad promedio fue de  $75 \pm 8$  años, escolaridad  $11 \pm 6$ , los hombres tuvieron significativamente mayor escolaridad que las mujeres ( $14 \pm 5$  vs  $8 \pm 5$   $t=3.4, p=0.001$ ), siendo la proporción de hombres/mujeres con escolaridad  $>12$  años =  $71/28\%$  ( $\chi^2=6,2, p=0,018$ ).

- **La escolaridad se correlacionó positivamente con el rendimiento al 8° bloque spearman, ( $r=0,4, p=0,04$ ), además se correlacionó con el rendimiento en la encuesta de conocimiento explícito: Regla espacial: spearman, ( $r=0,4, p=0,02$ ); los 8 patrones ( $r=0,51, p=0,003$ ).**
- Como ya se mencionó a medida que aumenta el deterioro cognitivo hubo menor rendimiento en las series de aprendizaje (gráfico 4.3), además de menor conocimiento explícito (gráficos 4.5A.B.C).

### **Aprendizaje durante la prueba.**

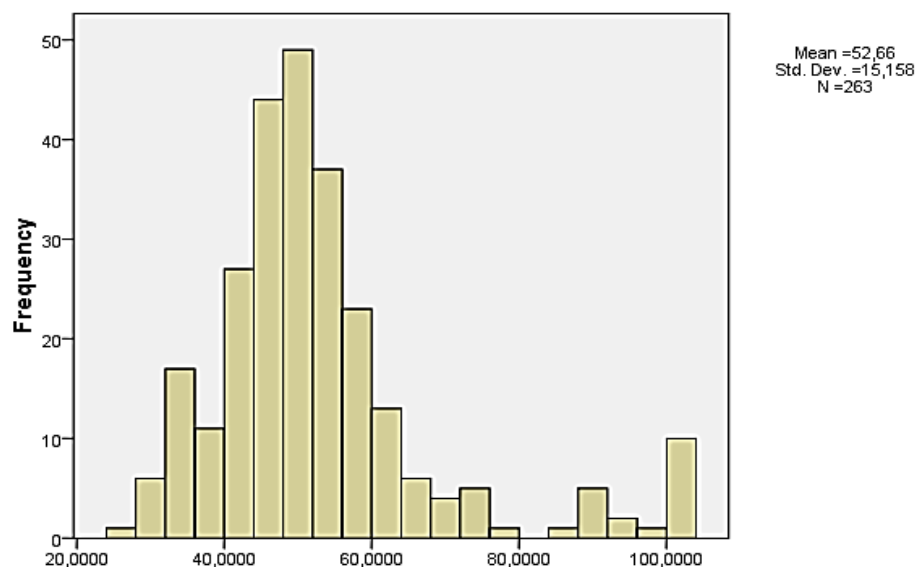
- Tampoco tuvo distribución normal, existiendo dos grupos: 1 que no aprendía y una minoría que si aprendía (**grafico4.14 y gráficos 4.15 A,B,C,D**). **En total 10/35 (29%) aprendieron la prueba, siendo la proporción de personas que aprenden inversa al grado de deterioro cognitivo: DCL=5/8, EA leve=4/13, EA moderado 1/14 ( $\chi^2=7,6, p=0,021$ ).**
- **Sólo el grupo con DCL presentó un aumento del rendimiento promedio significativo durante la prueba, desde una  $md=45$  en el primer bloque a una  $md=87$  en el 8° bloque,  $\chi^2=15, p=0,03$ .(gráfico 4.3)**

## Determinantes de aprendizaje

1. El grupo que aprende presentó significativamente mayor escolaridad que el grupo que no aprende ( $14,5 \pm 4$  vs  $9,4 \pm 5$ ,  $t=-2,5$ ,  $p=0,015$ )
2. El grupo que aprende presentó significativamente mayor conocimiento explícito en la encuesta: espacial  $md=0$  vs  $md=100$ ,  $z=-4,6$ ,  $p<0,001$ ; figuras  $md=0$  vs  $Md=25$ ,  $Z=-3,0$   $p=0,002$ ; 8 patrones  $md=4,5$  vs  $md=0$ ,  $Z=-3,6$   $p<0,001$ ) (Gráfico 4.16).
3. En el grupo con EA leve hubo correlaciones significativas entre el rendimiento en en 8° bloque de la prueba con el rendimiento en la encuesta de conocimiento explícito solo en el conocimiento de la regla espacial (spearman  $r=0.86$ ,  $p=0.006$ ).

### **Gráfico 4.14**

Histograma de frecuencia del rendimiento acumulado al 8° bloque en el grupo con deterioro cognitivo, solo una minoría logra rendimiento >68%



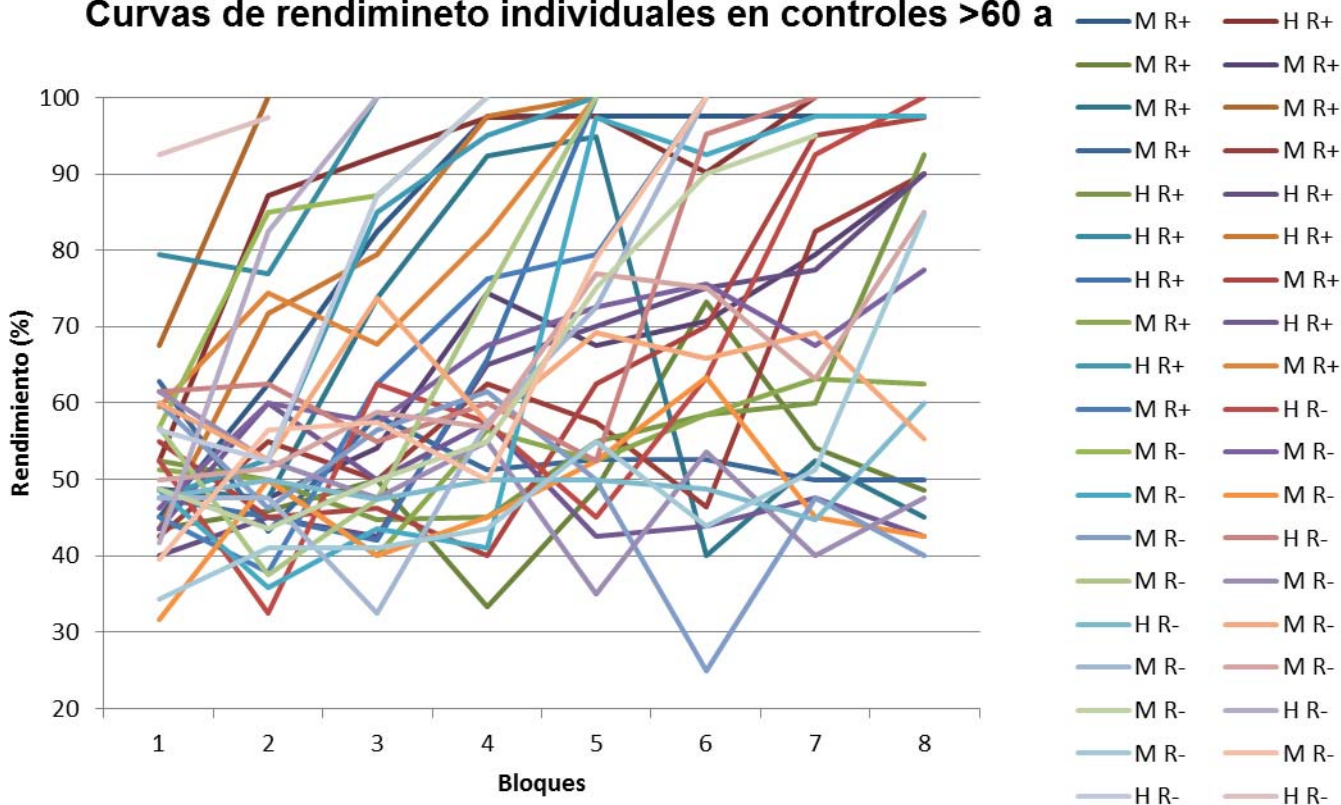
**Grafico 4.15**

Rendimiento individual en

- A. CONTROLES
- B. Deterioro cognitivo leve (DCL)
- C. Enfermedad de Alzheimer leve.
- D. Enfermedad de Alzheimer moderada

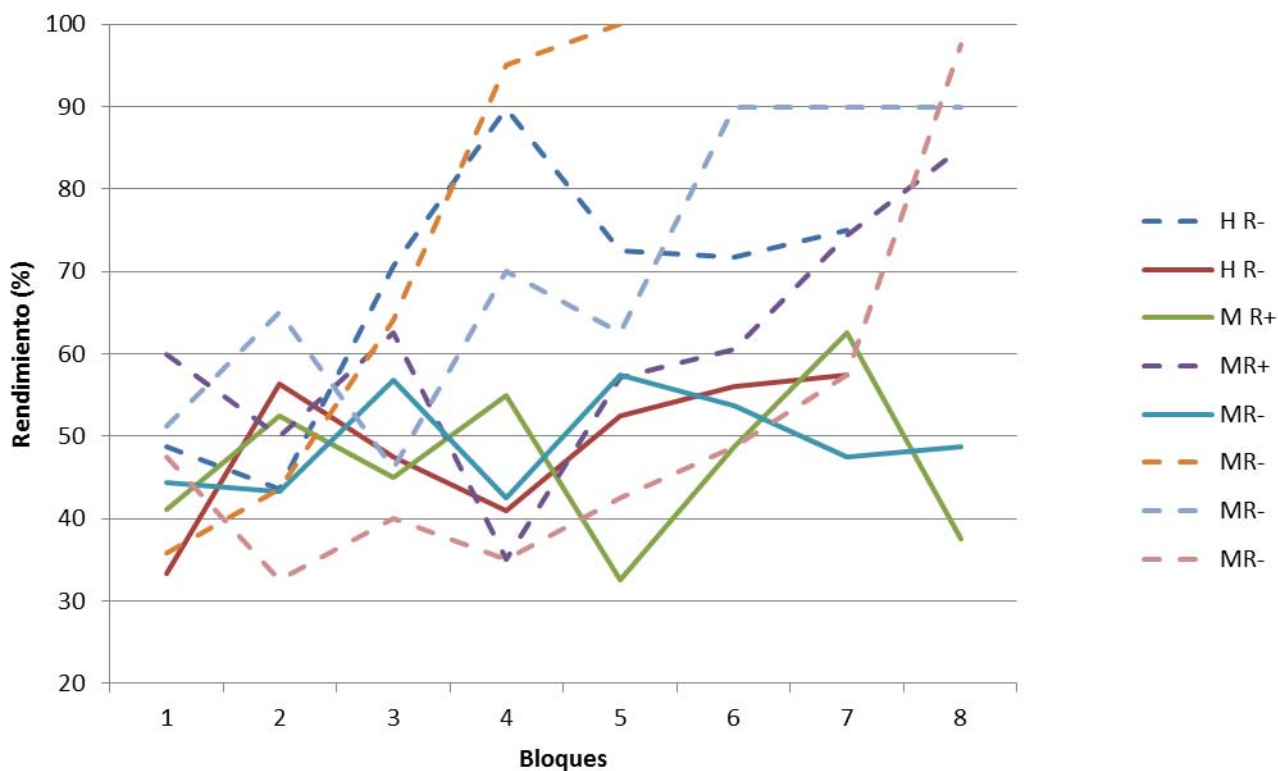
**A**

**Curvas de rendimiento individuales en controles >60 a**

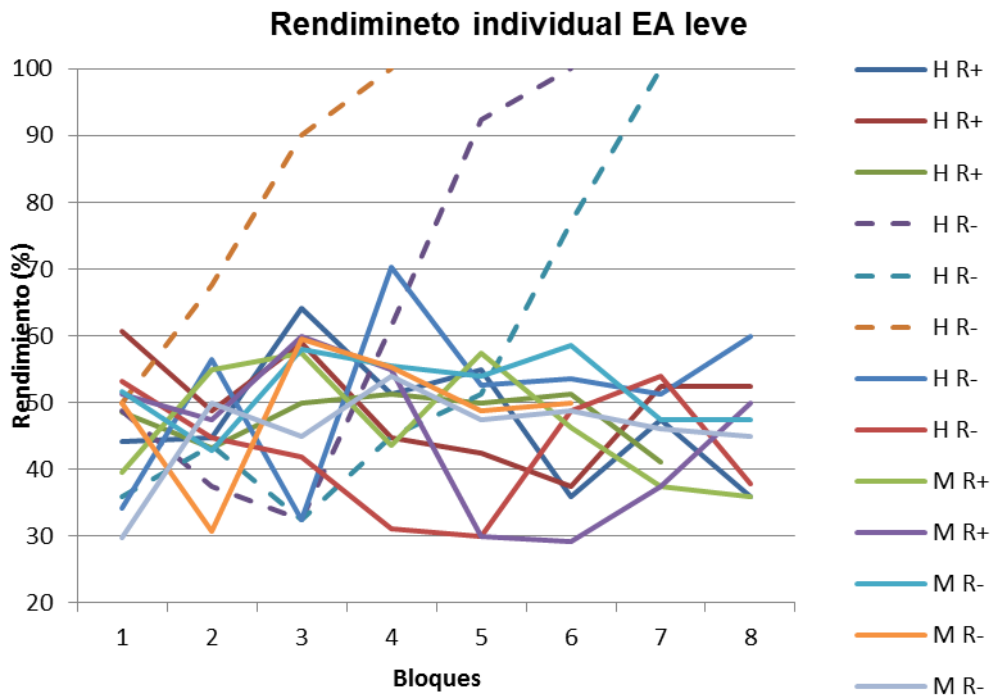


**Rendimiento individual DCL**

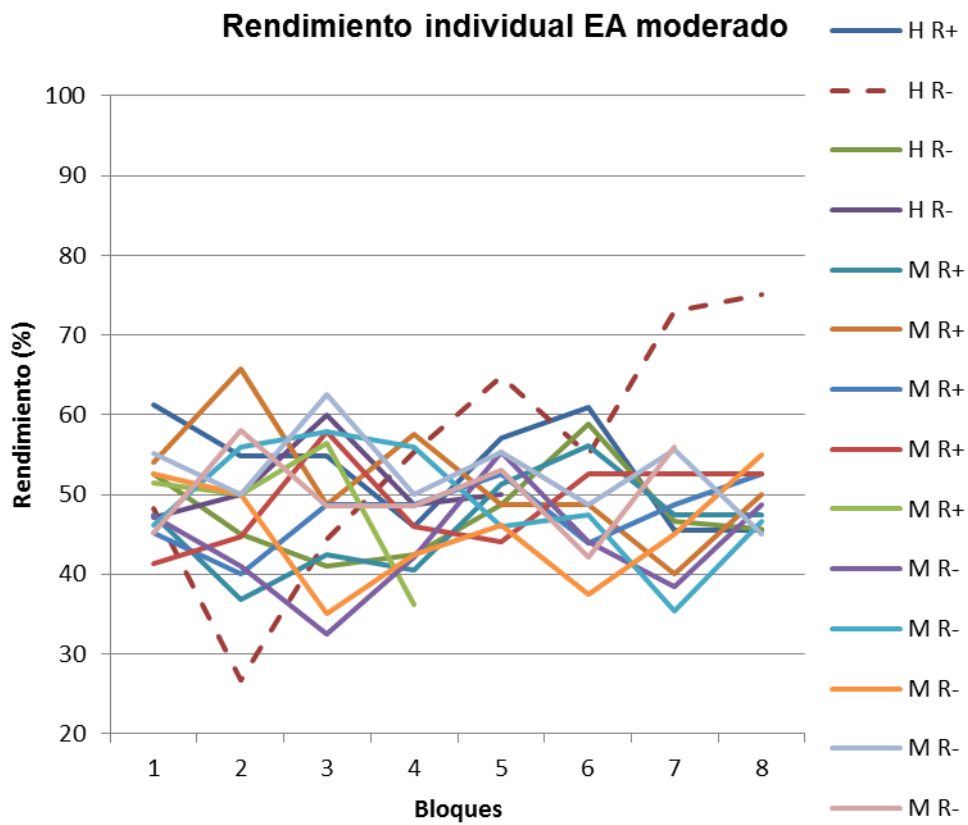
**B**



C



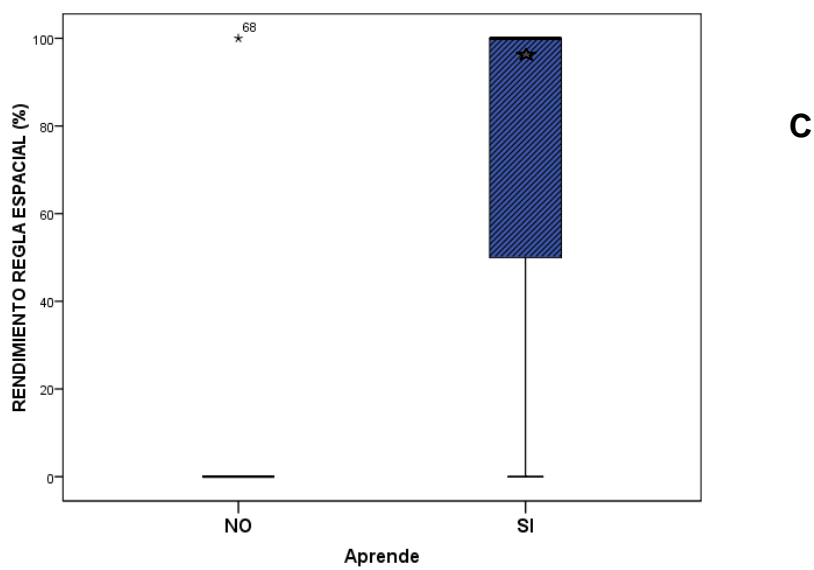
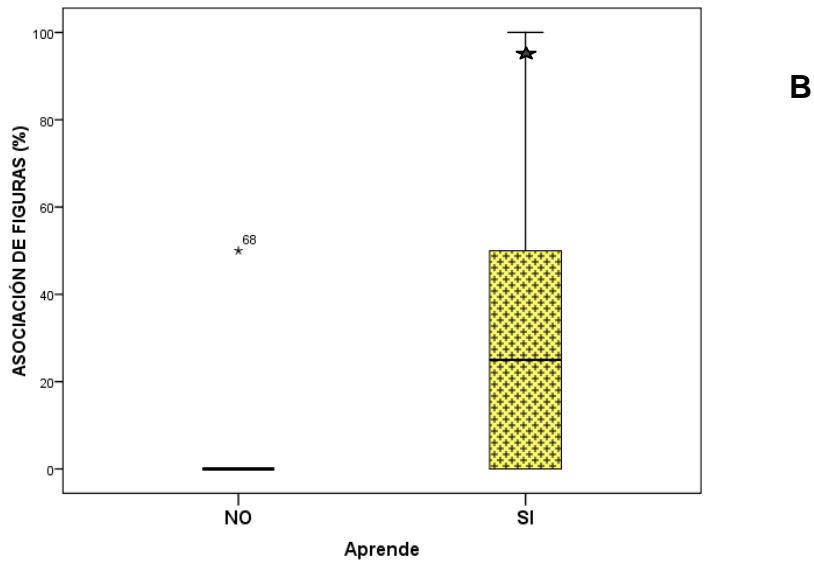
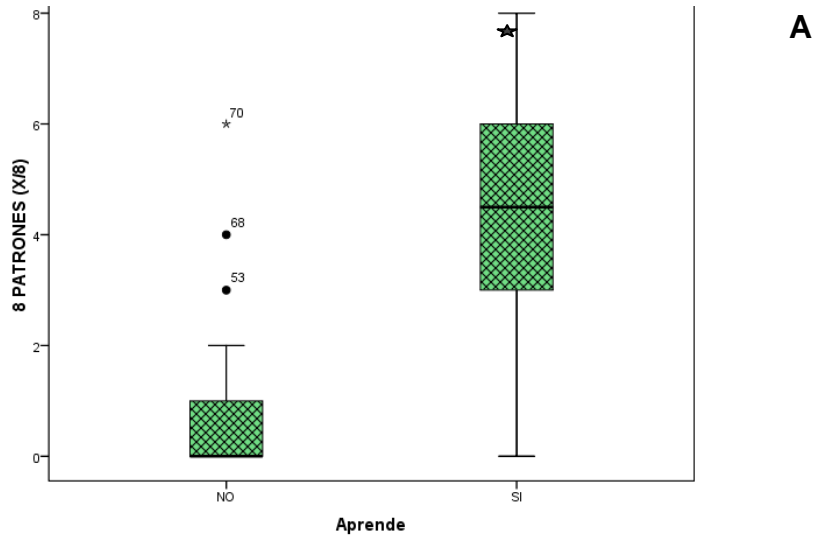
D



### Gráfico 4.16

Rendimiento en el conocimiento explícito según aprende /no aprende:

- A. Los 8 patrones
- B. La asociación entre figuras
- C. Regla espacial



- Al comparar la proporción de personas que aprenden con las que no aprenden según género, no hubo diferencias significativas entre hombres 6/14 y mujeres 4/21,  $\chi^2=2,3$ ,  $p=1,5$ ). Pero en el grupo con DCL existe mayor cantidad de mujeres, **al dejar sólo al grupo con EA leve y moderado, los hombres, tuvieron mayor proporción de personas que aprenden (5/12 vs 0/15)**, pero como se mencionó ellos tienen mayor escolaridad que las mujeres.
- **Al comparar según tipo de recompensa, los con recompensa decreciente tuvieron una tendencia a tener mayor proporción de personas que aprenden (2/22 vs 1/13,  $\chi^2=4,4$ ,  $p=0,55$ )**. Pero el grupo R- que aprendió en su mayoría fue hombres (6/9) y tuvieron significativamente mayor escolaridad que el grupo R- que no aprendió ( $15 \pm 3$  vs  $9,7 \pm 6$ ,  $t=-2,6$ ,  $p=0,015$ )
- Al comparar según sexo y recompensa, **los hombres R- tuvieron mayor proporción de aprendedores que el resto** (hombre R- = 6/10, hombre R+ = 0/4, mujer R- = 3/12, mujer R+ = 1/9,  $\chi^2=7,8$ ,  $p=0,04$ ), pero nuevamente tuvieron mayor escolaridad que las mujeres R+ y R-.

## RESUMEN DE PRINCIPALES RESULTADOS EN > DE 60 AÑOS

1. El aprendizaje en la prueba y el conocimiento consciente de la misma fue inversamente proporcional al grado de deterioro cognitivo.
2. El aprendizaje estuvo estrechamente relacionado a la adquisición del concepto espacial.
3. Las mujeres que rendían bien tuvieron más relación con el conocimiento explícito que los hombres



4. En el grupo control y el con deterioro hubo marcadas diferencias individuales en la velocidad de aprendizaje.
5. El aprendizaje rápido se asoció a ser hombre, a tener mayor escolaridad y a tener buen conocimiento de regla espacial

## DISCUSION

La capacidad de formar conceptos y generalizar estaría relacionada con la activación acoplada del hipocampo con el circuito mesocorticolímbico de la dopamina (Shohami 2008, Kumaran 2009).

Nuestra hipótesis fue que una recompensa de alta valencia (como es poseer la recompensa) podría aumentar el rendimiento en esta prueba de formación de conceptos basada en feedback, debido a mayor activación del circuito mesolímbico-hipocampal. Además conjeturamos que los pacientes con enfermedad de Alzheimer debido a su compromiso del lóbulo temporal medial no podrían aprender a generalizar, pero que sí aprenderían la prueba de manera inconsciente mediado por el entrenamiento.

Para realizar este estudio, primero tuve que caracterizar la prueba en una población normal, primero la probamos en población joven con alto rendimiento cognitivo y posteriormente en población mayor de 60 años con y sin deterioro cognitivo. Por esta razón, en cada uno de los principales resultados se discuten primeramente los hallazgos en la muestra joven y luego el de los pacientes con EA.

### ***CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL APRENDIZAJE***

- ***Jóvenes de alto rendimiento***

97 % de los sujetos jóvenes aprenden la prueba, siendo el **aprendizaje creciente durante la prueba**, existiendo progresivo efecto techo (se alcanzaba el rendimiento máximo) a partir del 4° bloque.

- ***Mayores de 60 años***

Al intentar usar la prueba de 2 reglas en la población de controles > de 60 años, 4/6 sujetos no lograron un aprender (se exigió un rendimiento  $\geq 68\%$  que corresponde a 2DS sobre el nivel del azar). Creemos que este bajo rendimiento puede estar influenciado por el hecho que este grupo es mucho más heterogéneo en cuanto a escolaridad/nivel socioeconómico e intelectual previo, lo que puede hacer que exista menor flexibilidad cognitiva, ya que la en la prueba con 2 reglas, el hecho de aprender una de ellas primero puede interferir con el aprendizaje de la segunda. Por lo cual se decidió usar en este grupo una prueba en que sólo se aplica la regla espacial que resulto ser la más discriminante en el grupo joven.

**Un 82 % de los controles > de 60 años versus 29% del grupo con deterioro cognitivo aprendieron la prueba con la regla espacial.**

**En promedio el grupo control y el con DCL presentaron un aprendizaje progresivo durante la prueba. Al tomar el promedio del grupo con EA leve y moderada no hubo aumento del aprendizaje con la repetición.**

***Por lo tanto el aprendizaje en la prueba tanto en personas sanas y como aquellas con EA, estuvo estrechamente relacionado al conocimiento del concepto espacial. Por lo tanto refutamos la hipótesis de que los pacientes con EA iban a aprender de manera inconsciente debido a la repetición/feedback (aprendizaje implícito), Hay que destacar que el conocimiento consciente de cada uno de los patrones fue muy bajo en los pacientes con EA, incluso en aquellos que lograron un aprendizaje rápido, por lo tanto los pacientes con EA de buen rendimiento pudieron generalizar teniendo bajo reconocimiento.***

## ***VELOCIDAD DE APRENDIZAJE***

Destaca que hubo marcadas **diferencias individuales en la velocidad de aprendizaje** en los jóvenes y sobre todo en los mayores de 60 años (Grafico.4.16

A) Estas diferencias se han descrito en la mayoría de los estudios en que se analizan individualmente a los sujetos (Gallistel 2004). Los factores asociados a mayor velocidad de aprendizaje fueron: tener **mayor conocimiento de la estrategia utilizada**, ser **hombre**, el uso de **recompensa decreciente**, y la **mayor escolaridad**. Estos factores se discutirán a continuación

## ***EL CONOCIMIENTO CONSCIENTE***

**Está directamente relacionado con el rendimiento en la prueba**, tanto el rendimiento en las SCE y la encuesta final, esto queda demostrado porque:

1.-**el rendimiento de la prueba (SA) se correlacionó significativamente con el conocimiento consciente de la estrategia utilizada** (concepto y patrones).

2.-**Existió significativamente mayor rendimiento en las SCE y en la encuesta en aquellos que aprendían rápido** tanto en los jóvenes de la muestra 2, los jóvenes R+, los controles >60años y en aquellos que aprendían en el grupo con deterioro. En el grupo > de 60 **el conocimiento consciente fue mayor en aquellos con mejor capacidad cognitiva**, siendo mejor en los controles y en los con DCL en relación a los con EA y **se correlacionó con la escolaridad previa**.

**El conocimiento consciente de la regla espacial fue el que mejor se correlacionó con el rendimiento**, tanto en la versión de 2 reglas de la muestra joven 2 y en la versión de regla espacial en el grupo > de 60 años, en el cual incluso las personas con deterioro lograron aprender la prueba teniendo únicamente el concepto espacial, sin tener ningún recuerdo de los 8 patrones.

En el grupo con deterioro cognitivo destaca que la mayoría de las personas que aprendieron tienen una velocidad de aprendizaje rápida (3/5 en el grupo con DCL, 3/3 en el grupo con EA leve (Grafico.4.16 B,C) por lo tanto ***en personas con y sin deterioro cognitivo la mayor velocidad de aprendizaje se relacionó con la capacidad de generalizar el concepto espacial. El poder generalizar que las figuras ubicadas a izquierda o derecha implicaban la aparición de sol o lluvia, fue la forma más eficiente de lograr un buen rendimiento de manera muy rápida, el concepto espacial permitió generalizar favoreciendo un aprendizaje rápido, sin necesidad de reconocer cada patrón.*** Así en la versión de 2 reglas con este concepto se podría responder correctamente 75% de las veces, y en el caso de los > de 60 con la versión con regla espacial, con ese concepto se podía responder la prueba en un 100. Cabe destacar que en los jóvenes además hubo muy buen conocimiento de todos los patrones con su resultado (existiendo una correlación de 70% entre los patrones con el rendimiento en el 8º bloque), mientras que en el grupo con EA sólo 1 de los 4 pacientes que logró aprender la prueba tenía conocimiento del resultado de cada patrón.

En el estudio de Kumarán 2009 la formación de conceptos (medidos a través de las SCE) también estuvo estrechamente asociada a un buen rendimiento en la prueba además de buena capacidad de generalizar estos conceptos a una “nueva prueba”. En ese estudio la capacidad de conceptualización se correlacionó con activaciones en la RMF del hipocampo izquierdo, la corteza prefrontal ventromedial y la corteza cingulada posterior. Con lo que concluyen que la interacción entre el hipocampo con la corteza prefrontal permite la formación de conceptos que permiten tomar buenas decisiones. En nuestro estudio, el adquirir

el concepto espacial permitió un aprendizaje rápido en pacientes con EA de alta escolaridad, pero no medimos si esta conceptualización era generalizable en otras pruebas distintas pero con el mismo concepto. A pesar de esto, el que el grupo con EA leve logre generalizar durante la misma prueba, podría deberse a que tenga un compromiso parcial del hipocampo, o más probablemente a que otras áreas cerebrales hayan asumido esas funciones, ya que por ser personas con alta escolaridad tienen mayor reserva cognitiva, lo cual se ha asociado a tener más conexiones y más distribución de funciones ante la injuria hipocampal, por lo cual estos pacientes probablemente tengan activación de más áreas cerebrales para resolver la misma tarea (Stern 2006).

En el caso del grupo joven las diferencias en la capacidad de generalizar rápidamente podrían deberse a una activación diferencial del circuito meso límbico cortical que favorece la generalización (Shohami 2008).

***La adquisición del concepto espacial se asoció a un aprendizaje rápido tanto en la muestra joven como en las personas > de 60 años con y sin deterioro cognitivo, lo cual es mucho más eficiente para un buen rendimiento que el reconocimiento de los patrones.***

## ***DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL APRENDIZAJE ESPACIAL***

- **Jóvenes de alto rendimiento**

La mayoría (60%) de los hombres tienen aprendizaje rápido, mientras que la minoría de las mujeres muestra este tipo de aprendizaje, demostrándose que las diferencias significativas se generaban por diferencias en el aprendizaje de la regla espacial (gráfico 3.2, 3.4). En estudios en humanos ya se ha descrito que los **hombres tienen mejor rendimiento en pruebas de habilidades**

**visuoespaciales**, principalmente en pruebas de rotación mental de objetos de 3 dimensiones como la prueba de Shepard and Metzler mientras que las mujeres tendrían mejor rendimiento en habilidades lingüísticas como fluencia verbal (Crucian 1998).

Así se ha demostrado que la mayoría de las diferencias en habilidades cognitivas entre géneros aparecen a medida que ocurre la madurez sexual, encontrándose a nivel morfológico mayor volumen cerebral en los hombres, el cual sería a expensas de mayor cantidad de sustancia blanca, siendo la proporción de sustancia gris/blanca mayor en las mujeres que en los hombres (Gur 1990).

**Existen diferencias a nivel del lóbulo parietal el cual sería de mayor tamaño y con mayor proporción de sustancia blanca en los hombres** (Koscik 2009).

Además se han descrito distintos patrones de activación cortical, así en la prueba de rotación mental se ha **encontrado mayor activación frontal derecha en las mujeres, mientras que los hombres tendrían mayor activación en áreas parietales** (Weiss 2003). Estos hallazgos coinciden con el estudio de Sandstrom y cols. 1998 en el que se usó una versión virtual de la prueba Morris water maze, donde los sujetos debían navegar virtualmente hasta encontrar una plataforma, en la prueba sin puntos de referencia visual los hombres rindieron mejor, mientras que al incluir los puntos de referencia se iguala el rendimiento de hombres y mujeres, siendo interpretado como que los hombres tienen mayor uso de la vía visual posterior (más implícita) y las mujeres son más dependientes de la vía anterior que es más explícita (Maguire 1999).

Esta activación diferencial se asociaría a distintos patrones de maduración cerebral con mayor maduración de redes fronto-estriatales en mujeres y temporo-parieto-estriatales en los hombres (Christakou 2009) y se correlacionaría con las

diferencias en las encontradas en la neuropsicología. Estos resultados también coinciden con los resultados de nuestro estudio, en que se encontró mayor correlación entre el rendimiento en la prueba con el conocimiento consciente en las mujeres que en los hombres y solo las mujeres que rendían bien (rápidas) presentaron mayor conocimiento consciente que las no rápidas, diferencias no encontramos en los hombres (ver resumen pg. 60-61).

**El hipocampo es la estructura en que se almacena la memoria de claves espaciales.** Para el recuerdo de las claves espaciales necesarias para la orientación espacial a gran escala, el hipocampo tendría un rol fundamental, así se ha demostrado que el hipocampo derecho se activa al recordar rutas conocidas en taxistas (Maguire 1997), e incluso se ha demostrado un aumento del volumen de la región posterior del hipocampo en personas con alto entrenamiento en orientación espacial (Maguire 2000).

***Por lo tanto las diferencias en las habilidades cognitivas entre géneros explicarían el mejor rendimiento de los hombres en la muestra joven, destacando que las mujeres son más dependientes del conocimiento explícito de la prueba para lograr un buen rendimiento.***

#### **Mayores de 60**

**En el grupo control > de 60 años, los hombres rindieron mejor que las mujeres (gráfico 4.7), un 60% de los hombres y 50% de las mujeres aprendió la prueba, diferencias que se acentuaron en el grupo con EA donde solo 4/12 hombres vs 0/15 mujeres aprendió la prueba.**

Esto podría reflejar las diferencias cognitivas entre género, pero también pueden deberse a un sesgo debido a distinta escolaridad, ya que tanto en los controles sin DC como en los pacientes con DC, los hombres tuvieron significativamente



mayor escolaridad, y distinto contexto sociocultural que las mujeres. En este grupo etario en Chile la mayoría de las mujeres se han dedicado a una labor doméstica durante toda la vida sin mayores inquietudes intelectuales, de hecho de la muestra de controles > de 60 años 86% de los hombres vs 42% tenían estudios técnicos o universitarios. En Chile según la encuesta CASEN 2009 a nivel poblacional existen diferencias significativas entre géneros en la escolaridad de los mayores de 60 años, siendo el promedio de los hombres 7,6 y las mujeres 6,8, diferencias que disminuyen en los grupos más jóvenes, en nuestro estudio el promedio de escolarización fue mucho mayor: 15,2 ±4 los hombres y 12,2 ±4 las mujeres, debido a que corresponde a una muestra urbana mayor nivel socioeconómico, pero igualmente refleja las diferencias de escolaridad entre géneros.

En los pacientes con deterioro cognitivo, en la muestra con DCL (2 hombres/6 mujeres) 4 de 6 mujeres aprendió la prueba, 2 de ellas con velocidad rápida, lamentablemente sólo se evaluaron a 2 hombres, por lo cual no es posible hacer comparaciones. En cambio en el grupo con EA se estudiaron a 5 mujeres en etapas leves y 10 en etapas moderadas, ninguna de las cuales logró aprender la prueba vs 3/8 de los varones en etapas leves y 1/4 varón con EA moderado que si aprendieron. Estas diferencias al igual que en el grupo control podría deberse a 1.-Las diferencias en las habilidades cognitivas entre géneros, 2.- diferencias socioculturales entre géneros (ninguna de las mujeres se mantenía activa laboralmente y sólo 1 de ellas tenía estudios universitarios, en cambio en los hombres con EA leve 6/8 mantenían al menos parcialmente actividad remunerada o societaria y 71% tenía estudios técnicos o universitarios). 3.-Progresión más rápida del deterioro y atrofia hipocampal en la mujeres con EA que los hombres

(Hua 2010). Lo cual podría explicar por qué es tan difícil encontrar a mujeres en etapas leves, y porqué ellas rinden peor en esta prueba, ya que como se ha mencionado del hipocampo depende el aprendizaje espacial y la formación de conceptos.

***Por lo tanto en los mayores de 60 años las diferencias en el rendimiento entre hombres y mujeres pueden ser multifactoriales.***

### **RECOMPENSA DECRECIENTE**

**La R-** aumentó el aprendizaje en las mujeres jóvenes sin aumento del conocimiento explícito. En la muestra joven hubo un efecto significativo del tipo de recompensa sobre el aprendizaje, existiendo un aumento del rendimiento en las mujeres con recompensa decreciente, este tipo de recompensa aumentó la proporción de mujeres que aprenden rápido, principalmente debido a un aumento del aprendizaje en la regla espacial (grafico 2.4 A, 2.8). Estas además de aumentar su velocidad de aprendizaje contestaban la prueba significativamente con menor TR grafico (2.4 B).

Las diferencias entre el entrenamiento con el refuerzo creciente y decreciente solo se encuentran en la posesión o no del premio desde el principio (en ambos casos era \$2000 y tenían los mismos rendimientos esperados), lo cual es una variación del punto de referencia, siendo en el entrenamiento con R-, la posesión del premio desde el inicio, y la amenaza de pérdida, lo que le da un mayor valor. Este tipo de violación a los principios de la objetividad ha sido llamado **“endowment effect”** y se ha teorizado que se debería a una mayor preferencia y sobreestimación de lo propio y a aversión a la pérdida (Knutson 2008).

**Hasta donde hemos revisado no se ha reportado previamente que el “endowment effect” aumente el rendimiento en una tarea.** Pero si entendemos a la posesión inicial del premio, como que éste tiene mayor valor, los mecanismos asociados al aumento del rendimiento podrían ser similares a otros estudios en que hay incremento del rendimiento asociado a aumento del valor del premio, que han demostrado mayor activación del circuito mesolímbico cortical (Pleger 2009 y Wittman 2005 ). Se ha demostrado que el “endowment effect” se asocia a activación del estriado ventral y activación de la ínsula (Knutson 2008 y De Martino 2009). **En nuestro estudio destaca que a pesar de existir un aumento en el rendimiento, éste no se asoció a un aumento en el conocimiento explícito** de la estrategia utilizada, lo cual orienta a que el mecanismo de acción de este aumento en el rendimiento haya sido relacionado con las vía visual posterior.

El hecho que el efecto del cambio del punto de referencia de la recompensa haya sido significativo sólo en las mujeres jóvenes puede tener relación con que los hombres de éste grupo ya tienen un efecto techo en su rendimiento y es difícil que puedan rendir mejor, en cambio las mujeres de este grupo sí tenían una mayor potencialidad (delta) para aprender y que al aumentar el valor de la recompensa aumentaron su rendimiento.

También podría interpretarse **como distinta aversión a la pérdida entre hombres y mujeres, lo cual es más probable ya que las mujeres en nuestro estudio no solo aumentaron su rendimiento sino que también disminuyeron significativamente su tiempo de respuesta, no así los hombres con R-**. Esta diferencias entre género en la aversión al riesgo, ya han sido descritas y se asocian a la distinta elección de carreras entre hombre s y mujeres así como

mayores índices de ludopatía en los hombres, incluso se han asociado los niveles de testosterona (Sapienza P 2008).

El cambio del punto de referencia en la administración de la recompensa en los mayores de 60 años no marcó diferencias significativas luego de ajustar los resultados según escolaridad.

***El aumento en el rendimiento en las mujeres entrenadas con R- probablemente se deba al “endowment effect” que sería equivalente a aumentar el valor de la recompensa, y puede estar asociado a la mayor aversión a la pérdida descrita en las mujeres.***

## **CONCLUSIONES**

- **La adquisición del concepto espacial fue lo más relacionado a un aprendizaje rápido tanto en personas sanas como en pacientes con EA leve, posiblemente porque les permitió generalizar las respuestas. Esta adquisición puede estar relacionado con distinta activación de redes meso límbica hipocampales en los jóvenes y mayor reserva cognitiva en los > de 60 años.**
- **Los hombres rinden mejor que las mujeres en las pruebas de habilidades espaciales. Las mujeres tienen mayor correlación entre el conocimiento consciente de la estrategia utilizada y el aprendizaje. Lo cual es compatible con la mayor activación de redes fronto-estriatales en las mujeres y parieto-estriatales en los hombres.**

- **El refuerzo dado en forma decreciente aumenta el rendimiento en las mujeres jóvenes, posiblemente debido al “endowment effect” y a que la aversión a la pérdida es mayor en las mujeres que en los hombres.**

## REFERENCIAS

- Aron, A.R., Shohamy, D., Clark, J., Myers, C., Gluck, M.A., Poldrack, R.A. Human midbrain sensitivity to cognitive feedback and uncertainty during classification learning. *Journal of Neurophysiology* 2004;92 (2), 1144–1152.
- Bayley P, Frascino J C, Squire L. Robust habit learning in the absence of awareness and independent of the medial temporal lobe. *Nature* 2005. 436:550-553
- Butters, N., Delis D.C., & Lucas J.A. Clinical assessment of memory disorders in amnesia and dementia. *Annual Review of Psychology*. 1995. 46: 493 – 529
- Christakou A, Halari R, Smith AB, Ifkovits E, Brammer M, Rubia K. Sex-dependent age modulation of frontostriatal and temporo-parietal activation during cognitive control. *Neuroimage* 2009;48(1):223-36.
- Crucian GP, Berenbaum SA. Sex differences in right hemisphere tasks, *Brain Cognit*1998.36:377–389.
- d'Acremont M, Lu ZL, Li X, Van der Linden M, Bechara A. Neural correlates of risk prediction error during reinforcement learning in humans. *Neuroimage*. 2009 Oct 1;47(4):1929-39. Epub 2009 May 13.
- Delgado MR, Miller MM, Inati S, Phelps EA. An fMRI study of reward-related probability learning. *NeuroImage*2005 (24): 862– 873
- De Martino B, Kumaran D, Holt B, Dolan RJ. The neurobiology of reference-dependent value computation. *JNeurosci*. 2009 Mar 25;29(12):3833-42.
- Di Paola M., Macaluso E., Carlesimo G.A., Tomaiuolo F., Worsley K.J., Fadda L., Caltairone. Episodic memory impairment in patients with

- Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy: A voxel-based morphometry study. *J Neurol.* 2007. 254: 774 – 781.
- Eldridge L.L, Masterman D, & Knowlton B.J. Intact Implicit Habit Learning in Alzheimer's Disease. *Behavioral Neuroscience.* 2002. 116: 722 – 726
  - Gallistel C.R, Fairhurst S, Balsam, P. The learning curve: implications of a quantitative analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004;101;13124–13131.
  - Grober E, Lipton R, Hall C, & Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000. 54:827-832
  - Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P, Gur RE. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neurosci.* 1999. 15;19(10):4065-72.
  - Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 1995. 273:1354-9.
  - Hua X, Hibar DP, Lee S, Toga AW, Jack CR Jr, Weiner MW, Thompson PM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Sex and age differences in atrophic rates: an ADNI study with n=1368 MRI scans. *Neurobiol Aging.* 2010 Aug;31(8):1463-80.
  - Kahneman, D. Tversky, A. Prospect Theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica* 1979; 4: 263–291
  - Keane, M. M., Gabrieli, J. D. E., Fennema, A. C., Growdon, J. H., & Corkin, S. Evidence for dissociation between perceptual and conceptual priming in Alzheimer's disease. *Behavioral Neuroscience* 1991;105, 326-342.
  - Keri S .The cognitive neuroscience of category learning. *Brain Research Reviews* 2003;43 :85–109

- Klimkowicz A., Slowik A., Krzywoszanski L., Herzog-Krzywoszanska R. & Szczudlik A. Severity of explicit memory impairment due to Alzheimer's disease improves effectiveness of implicit learning. *J Neurol* 2008. 255:502–509
- Knowlton BJ, Mangels BA, Squire LR. A Neostriatal Habit Learning System in Humans. *Science*. 1996. 273. 1399 -1402
- Knowlton, B.J., Squire, L.R., & Gluck, M.A. Probabilistic classification learning in amnesia. *Learning and memory*. 1994. 1: 106 – 120
- Knutson B, Wimmer GE, Rick S, Hollon NG, Prelec D, Loewenstein G. Neural antecedents of the endowment effect. *Neuron* 2008.1258(5):814-22.
- Koenig P, Smith EE, Troiani V, Anderson C, Moore P, Grossman M. Medial Temporal Lobe Involvement in an Implicit Memory Task: Evidence of Collaborating Implicit and Explicit Memory Systems from fMRI and Alzheimer's Disease *Cereb Cortex*. 2008 Dec;18(12):2831-43
- Kosciak T, O'Leary D, Moser DJ, Andreasen NC, Nopoulos P. Sex differences in parietal lobe morphology: relationship to mental rotation performance. *Brain Cogn*. 2009 Apr;69(3):451-9. Epub 2008 Nov 5.
- Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Sep;6(9):691-702.
- Kumaran D, Hassabis D, Spiers HJ, Vann SD, Vargha-Khadem F, and Maguire EA. Impaired spatial and non-spatial configural learning in patients with hippocampal pathology. *Neuropsychologia*. 2007; 45:2699–2711.



- Kumaran D, Summerfield JJ, Hassabis D, Maguire EA. Tracking the emergence of conceptual knowledge during human decision making. *Neuron*. 2009. 24; 63(6):889-901.
- Lagnado DA, Newell BR, Kahan S, Shanks DR. Insight and strategy in multiple-cue learning. *J Exp Psychol Gen*. 2006 May;135(2):162-83.
- Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Cognitive functions and corticostriatal circuits: Insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences* 1998; 2:379–388.
- Lee DW, Miyasato LE, Clayton NS. Neurobiological bases of spatial learning in the natural environment: neurogenesis and growth in the avian and mammalian hippocampus. *Neuroreport* 1998 May 11;9(7):R15-27.
- Lisman, J.E., and Grace, A.A. (2005). The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 46, 703–713.
- Maguire EA, Frackowiak RS, Frith CD. Recalling routes around London: activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci* 1997.15;17(18):7103-10.
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 11;97(8):4398-4403.
- Maguire EA, Burgess N, O'Keefe J. Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Curr Opin Neurobiol*. 1999 Apr;9(2):171-7.

- McClure S, Berns G, Montague P. Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 2003; 38: 339–346.
- McKhann G, Drachman DA, Folstein M, Katzman R, Price DL, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease—report of the NINCDS–ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984. 34: 939–44.
- Milner B., Squire L. & Kandel E. Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. *Neuron*. 1998. 20: 446 - 468
- Montague PR, King-Casas B, Cohen JD. Imaging valuation models in human choice. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:417-48.
- Morris, J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993; 43: 2412-4.
- Newell BR, Lagnado DA, Shanks DR. Challenging the role of implicit processes in probabilistic category learning. *Psychon Bull Rev*. 2007;14(3):505-11.
- O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan R, Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 2004;304:452–454.
- Peters J, Büchel C. Neural representations of subjective reward value. *Behav Brain Res*. 2010 Dec 1;213(2):135-41.
- Pleger B, Ruff CC, Blankenburg F, Klocke S, Driver J, et al. Influence of Dopaminergically Mediated Reward on Somatosensory Decision-Making. *PLoS Biol* 2009 7(7): 000164. doi:10.1371/journal.pbio.1000164

- Poldrack RA, Clark J, Paré-Blagoev EJ, Shohamy D, CresoMoyano J, Myers C, & Gluck MA. Interactive memory systems in the human brain. *Nature*. 2001. 414: 546 – 550
- Poldrack, R. A. et al. The neural correlates of motor skill automaticity. *J. Neurosci* 2005;25: 5356–5364
- Preuschoff, K., Quartz, S., Bossaerts, P., 2008. Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J. Neurosci*. 28, 2745–2752.
- Rangel A, Camerer C, Montague PR. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jul;9(7):545-56. Epub 2008 Jun 11
- Reber PJ, MartinezLA, WeintraubS..Artificial grammar learning in Alzheimer’s disease. *Cognit Affect BehavNeurosci* 2003. 3:145--153.
- Reisberg B., Schneider L., Doody R., Anand R., Feldman H., Haraguchi H., Kumar R., Lucca U., Mangone C.A., Mohr E., Morris J.C., Rogers S., Sawada T. Clinical global measures of dementia. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis AssocDisord*. 1997. 11(3): 8-18.
- Sandstrom NJ, Kaufman J, Huettel SA. Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1998;6(4):351-60.
- Sapienza P, Zingales L, Maestriperi D. Gender differences in financial risk aversion and career choices are affected by testosterone. *ProcNatlAcadSci U S A*. 2009 Sep 8;106(36):15268-73.

- Seger C A. How do the basal ganglia contribute to categorization? Their roles in generalization, response selection, and learning via feedback. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32: 265–278.
- Shohamy, D., Myers, C.E., Onlaor, S., Gluck, M.A. Role of the basal ganglia in category learning: how do patients with Parkinson's disease learn? *Behavioral Neuroscience* 2004. 118 (4), 676–686.
- Shohamy, D., and Wagner, A.D. Integrating memories in the human brain: hippocampal-midbrain encoding of overlapping events. *Neuron* 2008;60(2):378–389.
- Schultz, W. & Dickinson, A. Neuronal coding of prediction errors. *Ann. Rev. Neurosci* 2000.23: 473–500.
- Squire LR, Knowlton BJ. Learning about categories in the absence of memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:12470--12474.
- Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20(3 Suppl 2):S69-74.
- Tom SM, Fox CR, Trepel C, Poldrack RA. The neural basis of loss aversion in decision-making under risk. *Science*. 2007 ;315(5811):515-8.
- Van Halteren-van Tilborg IA, Scherder EJ, Hulstijn W. Motor-skill learning in Alzheimer's disease: a review with an eye to the clinical practice. *Neuropsychol Rev* 2007; 17(3):203-12.
- Voyer D, Voyer S, Bryden M.P. Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychol. Bull* 1995;117 ( ): 250–270.
- Weiss E, Siedentopf CM, Hofer A, Deisenhammer E A, Hoptman MJ, Kremser C, Golaszewski S, Felber S, Fleischhacker W.W, Delazer M. Sex

differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci. Lett* 2003;344:169–172.

- Whitwell JL , Josephs KA, Murray ME, Kantarci K, Przybelski SA et al MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*. 2008;71(10):743
- Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.J., and Düzel, E. Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron* 2005; 45: 459–467.
- Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Jun;5(6):483-94.
- Yin, H. H. & Knowlton, B. J. Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learn. Mem* 2004; 11:459–463
- Yin H. & Knowlton B. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature* 2006;7: 464 - 47

# ANEXOS

## ANEXO1

Hospital Clínico de la Universidad de Chile  
Departamento de Neurología y Neurocirugía

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Investigador principal: Dra. Carolina Delgado f: 9788716

Por la presente se lo invita a participar en el estudio de "Aprendizaje en enfermedad de Alzheimer", cuyo objetivo es evaluar las formas de aprender que tienen pacientes enfermedad de Alzheimer en etapas leves. Y estudiar si este aprendizaje aumenta ante la posibilidad de ganarse un premio

Durante el estudio se le realizará una prueba aprendizaje en una pantalla de computador en la que Ud. debe responder apretando un botón. La prueba dura en total aproximadamente media hora. En el caso que Ud. Tenga un buen rendimiento (>70%), se ganará un premio (\$ 5.000 o un chocolate).

Durante todo el estudio no se dará tratamiento ni habrá beneficios para los pacientes.

En el caso de requerirlo se pagará el traslado y una colación a los pacientes.

Durante todo el estudio sólo se realizará sólo la prueba antes mencionada la cual no causará ningún riesgo para el paciente, salvo posible fatiga.

Cualquier duda acerca del estudio puede ser libremente expresada al investigador presente, quien deberá contestar de la forma más clara posible.

La participación en este estudio es voluntaria, pudiendo abandonar el estudio cuando lo desee sin dar explicaciones, esto no le causará perjuicios en la calidad de la atención en este Hospital.

El investigador principal se hace responsable de que toda la información obtenida en el presente estudio, así como la identidad de los participantes será absolutamente confidencial

La información del presente estudio será utilizada únicamente con el propósito de reunir antecedentes para a futuro mejorar la rehabilitación de personas con enfermedad de Alzheimer.

### DECLARACION DEL EVALUADO

El presente estudio se me ha explicado claramente y consiento voluntariamente participar en las actividades que esta investigación implica.

Observaciones.

Nombre Investigador: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_ firma: \_\_\_\_\_

Nombre Evaluado: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_

Nombre representante legal: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Nombre MINISTRO DE FE: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



23 MAR. 2011

Hospital Clínico de la Universidad de Chile  
Departamento de Neurología y Neurocirugía

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS**

Investigador principal: Dra. Carolina Delgado f: 9788716

Por la presente se lo invita a participar en el estudio de "Aprendizaje en enfermedad de Alzheimer", cuyo objetivo es evaluar las formas de aprender que tienen pacientes enfermedad de Alzheimer. Y estudiar si este aprendizaje aumenta ante la posibilidad de ganarse un premio. En este Ud. Participará como control para contrastar los resultados con los de los pacientes.

Durante el estudio se le realizará una prueba aprendizaje en una pantalla de computador en la que Ud. debe responder apretando un botón. La prueba dura en total aproximadamente media hora. En el caso que Ud. Tenga un buen rendimiento (>70%), se ganará un premio (\$ 5.000 o un chocolate

Durante el estudio se le realizará una prueba aprendizaje en una pantalla de computador en la Durante todo el estudio no se dará tratamiento ni habrá beneficios.

En el caso de requerirlo se pagará el traslado y una colación a los pacientes.

Durante todo el estudio sólo se realizará sólo la prueba antes mencionada la cual no causará ningún riesgo para Ud. salvo posible fatiga.

Cualquier duda acerca del estudio puede ser libremente expresada al investigador presente, quien deberá contestar de la forma más clara posible.

La participación en este estudio es voluntaria, pudiendo abandonar el estudio cuando lo desee sin dar explicaciones, esto no le causará perjuicios en la calidad de la atención en este Hospital.

El investigador principal se hace responsable de que toda la información obtenida en el presente estudio, así como la identidad de los participantes será absolutamente confidencial

La información del presente estudio será utilizada únicamente con el propósito de reunir antecedentes para a futuro mejorar la rehabilitación de personas con enfermedad de Alzheimer.

**DECLARACION DEL EVALUADO**

El presente estudio se me ha explicado claramente y consiento voluntariamente participar en las actividades que esta investigación implica.

Observaciones.

Nombre Investigador: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_ firma: \_\_\_\_\_

Nombre Evaluado: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_

Nombre representante legal: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Nombre MINISTRO DE FE: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



*(Handwritten signature)*

23 MAR. 2011

**Departamento de fisiología  
Facultad de medicina Universidad de Chile**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **Rol de la Recompensa en una Prueba de Aprendizaje**

Investigadores: alumnos Carolina Alegría, Constanza Bahamondes y Cristóbal Cortés  
Dras. María de la Luz Aylwin y Carolina Delgado  
Fono :9788716

Se lo invita a participar en el presente estudio, el cual busca determinar el efecto de dar una recompensa sobre el rendimiento en una prueba de aprendizaje.

En este estudio primero se aplicará una encuesta de gustos de recompensa (1minuto). Luego se aplicará una encuesta de personalidad denominada NEO PI-R que dura alrededor de 15minutos.

Posteriormente se lo invitará a participar en un juego de aprendizaje, según el rendimiento alcanzado en éste se le dará una recompensa que consistirá en dinero o chocolates, este juego dura alrededor de 15min.

Durante este estudio no se realizaran intervenciones, sólo recolección de datos. Cualquier duda puede ser libremente expresada al investigador presente, quien deberá contestar de la forma más clara posible. Además, Ud. puede abandonar el estudio cuando lo desee.

Toda la información obtenida en el presente estudio, así como la identidad de los participantes será absolutamente confidencial, para lo cual se utilizarán códigos. Los participantes pueden solicitar información verbal o escrita acerca de los resultados de la investigación.

#### **DECLARACION DEL EVALUADO**

**El presente estudio se me ha explicado claramente y consiento voluntariamente participar en las actividades que esta investigación implica.**

**Nombre y firma del participante**

**Cédula de Identidad**

**Nombre y firma del investigador**

**Cédula de Identidad**



## **ANEXO 2**

### **Criterios de Inclusión**

Individuos de ambos sexos, alfabetos, mayores de 60 años:

- Personas normales sin quejas de memoria
- Pacientes con enfermedad de Alzheimer posible o probable según los criterios de NINDS ADRDA. En etapas leves (GDS 2-3) a moderadas (GDS 4-5) según su graduación en el “global dementiascale (GDS)”, con comprensión preservada e informante confiable.

### **Criterios de exclusión:**

- Haber sufrido ataques cerebro vasculares u otra patología que pueda causar deterioro cognitivo como enfermedad de Parkinson, u otras patologías degenerativas, traumáticas, tumorales o infecciosas del SNC.
- Pacientes que estén cursando episodios de delirio agudo o alteraciones del estado de consciencia de cualquier causa.
- Patología psiquiátrica descompensada como depresión sin tratamiento, alteraciones conductuales importantes.
- Déficit sensorial (visión, audición) o motor de severidad tal, que les impidan rendir de manera adecuada en las pruebas a aplicar.
- Ser diabético o presentar trastornos de la alimentación que interfiera con el uso de la recompensa.

**ANEXO3**  
**EscalaGDS (Reisberg 1997)**

<b>GDS</b>			
<b>1</b>	<b>Ausencia de alteración cognitiva</b>	Normal	-Ausencia de quejas subjetivas y de trastornos evidentes de memoria
<b>2</b>	<b>Disminución cognitiva muy leve</b>		-Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en: a)Olvido de dónde ha colocado objetos familiares b)Olvido de nombres previamente bien conocidos -No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico -No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales -Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología
<b>3</b>	<b>Defecto cognitivo leve</b>	Dificultad en el trabajo, en la comunicación verbal o al recorrer lugares poco familiares; detectable por la familia; déficit sutil de memoria en la exploración	-Primeros defectos claros. Manifestaciones en una o más de estas áreas: a)El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar b)Los compañeros detectan rendimiento laboral pobre c)Personas más cercanas aprecian defectos en la evocación de palabras y nombres d)Al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material e)Capacidad muy disminuida en el recuerdo de conocidos nuevos f)Perder o colocar en lugar erróneo un objeto de valor g)Hacerse evidente un defecto de concentración en la exploración clínica -Un defecto objetivo de memoria sólo se observa con entrevista intensiva -Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes -Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta- moderada
<b>4</b>	<b>Defecto cognitivo moderado</b>	Disminución de la capacidad para viajar, para contar o para recordar acontecimientos recientes	- Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes: a)Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes b)El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal c)Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de sietes d)Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc. -Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes: a)Orientación en tiempo y persona b)Reconocimiento de personas y caras familiares c)Capacidad de desplazarse a lugares familiares -Incapacidad para realizar las tareas complejas -La negación es el mecanismo de defensa dominante -Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes

5	<b>Defecto cognitivo moderado-grave</b>	Necesita ayuda para elegir la ropa; desorientación en tiempo o espacio; recuerda peor el nombre de sus nietos	<ul style="list-style-type: none"> <li>-El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia</li> <li>-No recuerda datos relevantes de su vida actual: dirección, teléfono, etc.</li> <li>-Es frecuente cierta desorientación en tiempo: fecha, día, etc.</li> <li>-Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2</li> <li>-Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros</li> <li>-Invariablemente sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos</li> <li>-No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de los vestidos adecuados</li> </ul>
6	<b>Defecto cognitivo grave</b>	Necesita supervisión para comer y asearse, posible incontinencia; desorientación en tiempo, espacio y posiblemente en identidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ocasionalmente puede olvidar el nombre de la esposa, de la que, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir</li> <li>-Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida</li> <li>-Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada pero muy fragmentario</li> <li>-Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.</li> <li>-Puede ser incapaz de contar hasta diez hacia atrás y a veces hacia delante</li> <li>-Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas. Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares</li> <li>-El ritmo diurno está frecuentemente alterado</li> <li>-Casi siempre recuerda su nombre</li> <li>-Frecuentemente sigue siendo incapaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno</li> <li>-Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Conducta delirante: puede acusar de impostora a su esposa, o hablar con personas inexistentes o con su imagen en el espejo</li> <li>b) Síntomas obsesivos como actividades repetitivas de limpieza</li> <li>c) Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta previamente inexistente</li> <li>d) Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo</li> </ul> </li> </ul>
7	<b>Defecto cognitivo muy grave</b>	Pérdida importante de la capacidad verbal, incontinencia y rigidez motora	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas; en las últimas frases no hay lenguaje, únicamente gruñidos</li> <li>-Incontinencia de orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación</li> <li>-Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas como la deambulacion</li> <li>-El cerebro es incapaz de decir al cuerpo lo que hay que hacer. Frecuentemente aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales</li> </ul>



# ANEXO 4

Morris 1993

Subject Initials \_\_\_\_\_

## EVALUACIÓN CLÍNICA DE DEMENCIA (CDR)

EVALUACIÓN CLÍNICA DE DEMENCIA (CDR):	<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
---------------------------------------	----------	------------	----------	----------	----------

	Deterioro				
	Sin deterioro 0	Deterioro cuestionable 0,5	Leve 1	Moderado 2	Severo 3
Memoria	No hay pérdida de memoria o hay un leve olvido ocasional.	Leve olvido persistente; recuerdo parcial de eventos, olvido "benigno".	Pérdida moderada de la memoria; más marcada para eventos recientes; el defecto interfiere con las actividades cotidianas.	Severa pérdida de la memoria; solo retiene material muy aprendido; rápida pérdida de nuevo material.	Severa pérdida de memoria; sólo quedan fragmentos.
Orientación	Completamente orientado/a.	Completamente orientado/a salvo una leve dificultad con las relaciones temporales.	Moderada dificultad con relaciones temporales; orientado/a en cuanto al lugar al momento del test; puede sufrir desorientación geográfica en algún otro lugar.	Severa dificultad con relaciones temporales; generalmente desorientado/a en cuanto al tiempo, frecuentemente en cuanto al lugar.	Orientado/a solamente en relación a su persona.
Juicio y Solución de Problemas	Soluciona problemas cotidianos y maneja bien asuntos financieros y empresariales; buen juicio con relación a desempeños pasados.	Leve deterioro en la solución de problemas, semejanzas y diferencias.	Moderada dificultad en el manejo de problemas, semejanzas y diferencias; juicio social generalmente conservado.	Severamente deteriorado en el manejo de problemas, semejanzas y diferencias; juicio social generalmente deteriorado.	Incapaz de realizar juicios o de solucionar problemas.
Actividades Comunitarias	Funcionamiento independiente y en el nivel usual en el trabajo, compras, grupos de voluntariado y sociales.	Leve deterioro en estas actividades.	Incapaz de funcionar independientemente en estas actividades, aunque todavía puede estar involucrado/a en alguna de ellas; a simple vista, da la impresión de normal.	No pretende funcionar independientemente fuera del hogar. Apareta estar lo suficientemente bien como para tener actividad social fuera del hogar.	Apareta estar demasiado enfermo/a como para tener actividad social fuera del ámbito hogareño.
Hogar y Pasatiempos	Vida hogareña, pasatiempos e intereses intelectuales bien conservados.	Vida hogareña, pasatiempos e intereses intelectuales levemente deteriorados.	Deterioro leve pero definitivo de su funcionamiento dentro del hogar; los quehaceres domésticos más difíciles son abandonados; los intereses y los pasatiempos más complicados son abandonados.	Sólo se encuentran conservados los quehaceres simples; intereses muy restringidos, pobremente conservados.	No cumple función significativa dentro del hogar.
Cuidado Personal	Completamente capaz de cuidar de sí mismo.		Necesita recordatorios.	Requiere asistencia para vestirse, asearse y para el cuidado de sus efectos personales.	Requiere mucha ayuda para los cuidados personales; incontinencia frecuente.

Puntuar solamente como deterioro del nivel previo habitual debido a una pérdida cognitiva, no como deterioro debido a otros factores.

## ANEXO 5

### 1.-CRITERIOS NINCDS-ADRDA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (McKhann G 1984)

#### I. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el minexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos.
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
  
- No alteración del nivel de consciencia
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65,
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

#### II Apoyan el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”

- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)
- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y
- Pruebas complementarias:
  - Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
  - EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas.
  - Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada

#### III.- Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, tras excluir otras causas de demencia

Ausencia de:

- Instauración brusca o muy rápida
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad

#### IV Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible

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