

Disfunción orbitofrontal en la esclerosis múltiple: Iowa Gambling Task

Alberto García-Molina, Pablo Rodríguez Rajo, Pere Vendrell Gómez*, Carme Junqué i Plaja*
y Teresa Roig-Rovira

Universidad Autónoma de Barcelona y * Universitat de Barcelona

La presencia de trastornos cognitivos en la esclerosis múltiple (EM) ha sido ampliamente estudiada, sin embargo la toma de decisiones apenas ha sido investigada. El presente estudio examina los procesos de toma de decisiones en pacientes con EM mediante la versión computerizada de la Iowa Gambling Task (IGT). Esta tarea fue aplicada a 18 pacientes con diagnóstico clínico de EM y 18 sujetos control sanos apareados por edad, sexo y nivel educativo. Los resultados muestran que las puntuaciones obtenidas en la IGT difieren significativamente entre los pacientes con EM y los sujetos control sanos: los pacientes con EM realizan menos elecciones favorables en la IGT que los controles. Se plantean posibles explicaciones a la alteración en la toma de decisiones observada en los pacientes con EM.

Orbitofrontal dysfunction in multiple sclerosis: Iowa Gambling Task. Cognitive dysfunction has been widely studied in multiple sclerosis (MS), however decision-making has been less investigated. The current study examined the decision-making processes of patients with multiple sclerosis (MS) using a computerized version of the Iowa Gambling Task (IGT). This task was applied to 18 patients with clinically diagnosed MS and 18 healthy control subjects matched for age, sex, and years of education. The results showed that IGT scores differ significantly between patients with MS and the healthy control subjects: the patients with MS made significantly less advantageous decisions than the controls in the IGT. Possible causes of impaired decision-making in multiple sclerosis are discussed.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica progresiva del sistema nervioso central que se caracteriza por la formación de múltiples placas de desmielinización axonal que ocasionan la fragmentación o destrucción de la vaina de mielina que recubre los axones, provocando un bloqueo o retraso de la transmisión neuronal (Brassington y Marsh, 1998). Las manifestaciones clínicas de la EM varían en función de la localización y extensión de las lesiones. Entre los síntomas más comúnmente observados destacan los siguientes: presencia de debilidad, espasticidad, ataxia, trastorno vesical, fatiga, problemas de equilibrio, trastornos sensitivos y visuales, parestesias, alteración del habla y déficit cognitivos.

La disfunción cognitiva observada en la EM se caracteriza por la heterogeneidad y variabilidad inter-paciente. Si bien en esta enfermedad no existe un patrón de afectación cognitiva único, los déficit cognitivos más descritos en la literatura son el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, la afectación de la capacidad atencional, los déficit de memoria, la alteración de las capacidades visoespaciales y la disfunción ejecutiva (Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, 2007; Calabrese, 2006; Santiago, Guàrdia y Arbizu, 2006). Respecto a la afectación

de las funciones ejecutivas, los pacientes con EM son menos eficientes y cometen más errores en tareas que requieren ser planificadas, mostrando dificultades en la regulación de su conducta (Beatty y Monson, 1996; Birnboim y Miller, 2004; Foong et al., 1997; Grigsby, Kravcisin, Ayarbe y Busenbark, 1993; Stablum, Meligrana, Sgaramella, Bortolon y Toso, 2004). Asimismo, estos pacientes pueden presentar alteraciones en su capacidad para tomar decisiones (Kleeberg, Bruggimann, Annoni, van Melle, Bogousslavsky y Schlupe, 2004; Nagy et al., 2006).

La toma de decisiones es un proceso dinámico que favorece la elección, en situaciones de incertidumbre, de la alternativa más adecuada entre múltiples opciones de respuesta, valorando su influencia en futuras acciones (Clark, Cools y Robbins, 2004; Clark, Manes, Antoun, Sahakian y Robbins, 2003). La afectación de los procesos cognitivos involucrados en la toma de decisiones tiene una repercusión directa en la capacidad del paciente para desarrollar una vida independiente, autónoma y socialmente adaptada (Rolls, 2004).

Una de las tareas más utilizadas para el estudio de la toma de decisiones es la *Iowa Gambling Task* (Bechara, Damasio, Damasio y Anderson, 1994). Esta tarea ha sido diseñada como paradigma experimental de toma de decisiones para la comprobación de la Hipótesis del Marcador Somático (Damasio, 1994; Damasio, 1996). Esta hipótesis propone que la toma de decisiones está guiada por respuestas emocionales (respuestas somáticas) que anticipan las consecuencias de las distintas alternativas y marcan la elección más favorable o adaptativa. Tales respuestas somáticas serían interpretadas y reguladas por una extensa red neuronal, donde la amígdala actuaría como desencadenante de las señales emociona-

Fecha recepción: 4-3-07 • Fecha aceptación: 28-11-07

Correspondencia: Alberto García-Molina

Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann

08916 Badalona (Spain)

E-mail: agarciam.investigacio@guttmann.com

les generadas a nivel del hipotálamo y núcleos del tronco cerebral, estructuras encefálicas implicadas en la regulación de estados somáticos y producción de respuestas emocionales. De tal forma, una situación concreta quedaría «marcada somáticamente» como agradable o desagradable en función de las consecuencias (positivas o negativas). En una nueva situación, similar a otra vivida con anterioridad, el córtex orbitofrontal activaría una emoción secundaria (parecida a la experimentada en una situación análoga), provocando una emoción positiva o negativa en función de las experiencias previas. Según la Hipótesis del Marcador Somático las alteraciones en la toma de decisiones que presentan los sujetos con lesiones localizadas en el córtex orbitofrontal serían debidas a su incapacidad o dificultad para emplear de forma adecuada las señales somáticas.

La IGT es una prueba que trata de imitar las condiciones de incertidumbre, recompensa y penalización propias de las situaciones de toma de decisiones que tienen lugar en la vida real. Para ejecutar adecuadamente esta prueba el sujeto debe seleccionar cartas de las barajas con menores ganancias, pero también menores pérdidas (barajas favorables), y obviar aquellas barajas en las que las ganancias son elevadas pero las penalizaciones también (barajas desfavorables). Los pacientes con déficit en la toma de decisiones tienden a elegir más cartas de las barajas desfavorables, mientras los sujetos control sanos acaban seleccionando más cartas de las barajas favorables.

El objetivo del presente artículo es estudiar el rendimiento de una muestra de pacientes con EM en una prueba sensible a la existencia de déficit en la capacidad de toma de decisiones.

Método

Participantes

La muestra estaba compuesta por 18 pacientes con diagnóstico clínico definido de EM (12 mujeres y 6 varones) con una media de edad de 49.33 años y una desviación estándar de 7.8 años. El tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la realización del estudio era de 17.14 (DS= 6.55 años). El nivel de discapacidad, valorado mediante la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale* (Kurtzke, 1983), fue de 6.7 (DS= 0.69). Siete pacientes presentaban EM remitente-recurrente [edad media: 53 años (DS= 8.1); duración media de la enfermedad: 16 años (DS= 7.8); EDSS: 6.3 (DS= 0.4)], cuatro EM secundaria progresiva [edad media: 41.7 años (DS= 8.8); duración media de la enfermedad: 17.25 años (DS= 6.8); EDSS: 6.75 (DS= 0.3)] y siete EM primaria progresiva [edad media: 50 años (DS= 3.7); duración media de la enfermedad: 17.14 años (DS= 5); EDSS: 7.8 (DS= 0.75)]. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres subtipos de EM para las variables edad, duración de la enfermedad y puntuación en la escala EDSS ($p>0,05$).

El grupo control estaba formado por 18 sujetos sanos (12 mujeres y 6 varones) con una media de edad de 49,89 años y una desviación estándar de 9.4 años. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control para las variables edad y género ($p>0,05$).

Tanto los pacientes con EM como los sujetos del grupo control fueron seleccionados de acuerdo a la no presencia de antecedentes neurológicos o psiquiátricos, alcoholismo o abuso de drogas. Asimismo, fueron excluidos todos aquellos pacientes con EM que presentaban un nivel de deterioro cognitivo global o graves tras-

tornos del lenguaje que imposibilitaran la administración de la prueba empleada para valorar la capacidad de toma de decisiones.

Instrumentos

Para la valoración de la toma de decisiones se utilizó la versión computerizada de la *Iowa Gambling Task* (IGT) basada en la tarea original diseñada por Bechara, Damasio, Tranel y Anderson (1998). En la pantalla se muestran cuatro barajas de cartas boca abajo identificadas mediante las letras A, B, C y D. El sujeto puede escoger libremente cartas de cada una de las barajas a fin de ganar la mayor cantidad de dinero posible; la tarea concluye tras 100 ensayos. Cada vez que el sujeto selecciona una carta en la pantalla aparece una cara sonriente acompañada de un mensaje indicando la cantidad de dinero ganado. En algunos ensayos, tras la cara sonriente, se muestra una cara triste junto a la cantidad de dinero perdido. En la parte superior izquierda de la pantalla hay una barra verde, que aumenta o disminuye de tamaño en función de la cantidad de dinero ganado o perdido.

Las barajas A y B (barajas desfavorables) proporcionan grandes recompensas económicas pero también importantes pérdidas. En la baraja A la frecuencia de castigo aumenta progresivamente, pero la magnitud del castigo se mantiene constante a lo largo de la tarea. En la baraja B la frecuencia de los castigos se mantiene constante, pero su magnitud aumenta. Las otras dos barajas, C y D (barajas favorables) aportan ganancias más modestas pero a su vez pérdidas más pequeñas. La baraja C incrementa la frecuencia de las penalizaciones, manteniendo cantidades constantes. En la baraja D la frecuencia de castigo es constante, pero la magnitud de los castigos se incrementa.

Los resultados de la IGT se estudiaron siguiendo el análisis utilizado por los autores de la prueba (Bechara, Damasio, Damasio y Anderson, 1994). Las 100 cartas seleccionadas por cada uno de los participantes fueron subdivididas en cinco bloques de 20 cartas cada uno [B1(1-20); B2(21-40); B3(41-60); B4(61-80); B5(81-100)]. La puntuación en cada uno de los bloques se obtuvo restando el número de cartas elegidas de las barajas desfavorables al número de cartas seleccionadas de las barajas favorables [(C+D)-(A+B)]. Esta puntuación se calculó para cada bloque de 20 ensayos y número total de ensayos.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y de las variables neuropsicológicas. Los dos grupos se han comparado mediante un modelo lineal general para la prueba IGT con medidas repetidas según bloques. Se han realizado las comparaciones post-hoc dos a dos con la corrección de Bonferroni para determinar entre que bloques residen las diferencias. Mediante la prueba T de Student para muestras independientes se analizaron las diferencias de medias entre los grupos EM y control en la IGT en el número de cartas seleccionadas en cada una de las barajas (A, B, C y D). Para todas las pruebas se consideraron significativos los valores $p<0,05$ (bilateral). El análisis estadístico fue realizado mediante el programa informático SPSS versión 13.0.

Resultados

Los resultados en el modelo lineal general con medidas repetidas mostraron un efecto significativo del factor grupo ($F= 11.409$;

$p=0.002$). El grupo EM obtuvo puntuaciones sensiblemente inferiores en la IGT que el grupo control. A lo largo de la prueba el grupo EM (24.7 (DS= 6.3) seleccionó un número mayor de cartas de la baraja A ($t= 3.784$; $p= 0.001$) que el grupo control (16.8 (DE= S.1). Asimismo se observaron diferencias entre ambos grupos en la elección de cartas de la baraja D ($t= -2.912$; $p= 0.006$), siendo el grupo EM el que optó con menor frecuencia por esta baraja, con una media de selección de 32.6 (DS=12.1) respecto al grupo control con 22.4 (DE=S.5). Para las barajas B y C no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 1 se recogen las puntuaciones obtenidas por ambos grupos en la IGT.

También se encontró un efecto significativo para el factor bloque ($F= 8.561$; $p<0.001$). Las comparaciones post-hoc entre bloques indicaron la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los bloques B1 y B3 ($p=0.001$), B1 y B5 ($P<0.001$), B2 y B3 ($p= 0.009$) y B2 con B5 ($p<0,012$). El análisis de los datos no mostró la existencia de un efecto significativo para la interacción entre el factor grupo y el factor bloque ($F= 2.296$; $p= 0.083$).

Discusión y conclusiones

El objetivo de este artículo era estudiar la capacidad de toma de decisiones en pacientes con EM a partir de su rendimiento en la IGT. Los resultados obtenidos muestran que el grupo EM obtiene pun-

tuaciones sensiblemente inferiores a las logradas por el grupo control en la ejecución de la IGT. Si bien los sujetos de ambos grupos realizan los primeros 20 ensayos (bloque B1) de manera similar, se observan diferencias entre el grupo EM y el grupo control en el resto de bloques que conforman la tarea (B2, B3, B4 y B5). Respecto a estas diferencias, si bien ambos grupos muestran un aprendizaje de la mecánica de la prueba, las puntuaciones parciales obtenidas por el grupo control en cada de los bloques son sensiblemente superiores a las logradas por el grupo EM. La similitud entre ambos grupos en B1 puede ser debida a que ambos grupos están sondeando las características de las cuatro barajas. Tal y como indican Dunn, Dalglish y Lawrence (2006) la elección al inicio de la prueba de cartas de las barajas desfavorables no puede interpretarse como un déficit en la toma de decisiones, sino como el resultado lógico del proceso de exploración que se realiza al principio de la prueba.

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los descritos en la literatura, donde se indica que pacientes con diferentes patologías (esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebro-vascular...) muestran en esta prueba preferencia hacia las barajas desfavorables (A y B) en detrimento de las favorables (C y D) (Cavedini, Riboldi, D'Annunzi, Belotti, Cisima y Bellodi, 2002; Clark, Manes, Antoun, Sahakian y Robbins, 2003; Fellows y Farah, 2005; García-Molina, Roig-Rovira, Enseñat-Cantalops, Sánchez-Carrión,

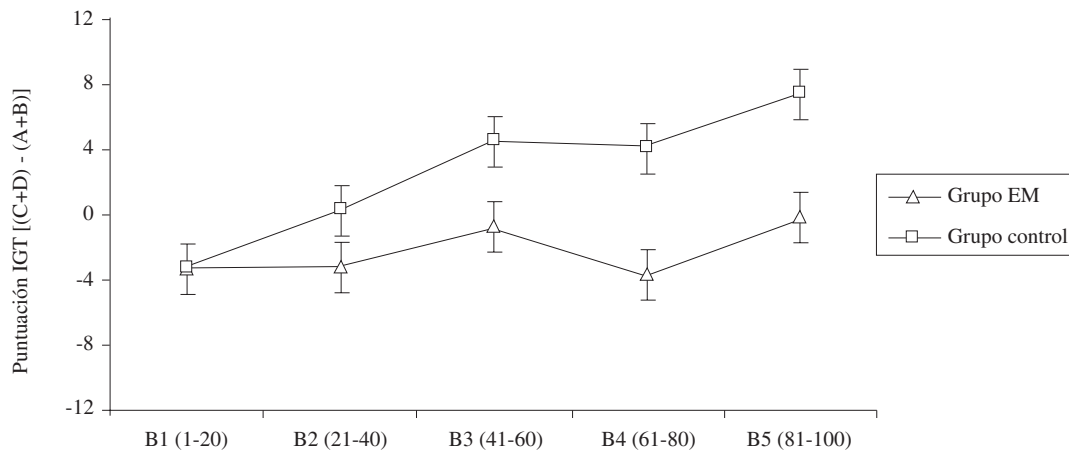


Figura 1. Ejecución del grupo EM y grupo control a lo largo de los cinco bloques que forman la Iowa Gambling Task

| Bloques | Grupo EM (n= 18) | Grupo control (n= 18) | p |
|----------------------|---------------------|--------------------------|--------|
| | Media (DS) | Media (DS) | |
| B1 (1-20) | -3.33 (3.2) | -3.22 (4.5) | 0,933 |
| B2 (21-40) | -3.22 (4.9) | 0.22 (5.2) | 0,048* |
| B3 (41-60) | -0.78 (4.8) | 4.56 (6.3) | 0,008* |
| B4 (61-80) | -3.78 (8.1) | 4.11 (9.6) | 0,012* |
| B5 (81-100) | -0.22 (8.6) | 7.44 (8.2) | 0,010* |
| Puntuación total IGT | -11,33 (19.2) | 13.11 (23.8) | 0,002* |

* Diferencias significativas ($p<0,05$; bilateral)

Picó-Azanza y Peña-Casanova, 2007; Levine, Black, Cheung, Campbell, O'Toole y Schwartz, 2005; Manes et al., 2002; Ritter, Meador-Woodruff y Dalack, 2004). Las investigaciones sobre toma de decisiones en pacientes con EM muestran resultados parecidos a los de nuestro estudio. Kleeberg et al (2004), tras valorar en una muestra formada por 20 pacientes con EM y 16 sujetos control sanos la toma de decisiones mediante la IGT, observan que los pacientes con EM muestran peores resultados que los sujetos control. Nagy et al (2006) obtiene hallazgos similares en un estudio publicado recientemente.

Según la Hipótesis del Marcador Somático, los sujetos normales asignan diferentes valores emocionales a las barajas en función de sus experiencias previas de recompensa y castigo con las mismas. Este «aprendizaje emocional» permite que el sujeto genere respuestas emocionales que anticipan las consecuencias que se derivan de seleccionar cartas de las barajas desfavorables, guiando sus elecciones hacia las barajas favorables. Esta hipóte-

sis propone que las consecuencias de un acto generan respuestas emocionales que guiaran futuros procesos de toma de decisiones (Simon, 1997). Sin embargo, autores como Maia y McClelland (2004), Rolls (2004) o Fellows y Farah (2005) consideran que para ejecutar con éxito la IGT el sujeto debe tener la capacidad de establecer relaciones estímulo-recompensa, así como la habilidad para invertir o extinguir respuestas previamente aprendidas. Basándonos en las propuestas de estos últimos autores, los resultados obtenidos por el grupo control de este estudio se explicarían por su capacidad para alterar las relaciones estímulo-recompensa (inversión de aprendizajes previos). Los sujetos control habiendo aprendido las contingencias propias de cada baraja son capaces de invertir el aprendizaje inicial e inhibir la propensión de seleccionar las barajas A y B en favor de las barajas C y D. El grupo EM presentaría dificultades para modificar o extinguir respuestas a contingencias ambientales que previamente eran recompensadas, mostrando problemas para elegir las barajas más favorables (barajas C y D) a fin de obtener la mayor puntuación final posible.

La EM es una enfermedad neurológica crónica que se inicia en edades tempranas, por lo que resulta comprensible el gran impacto que ocasionan los déficit cognitivos sobre las posibilidades del individuo para afrontar con éxito las actividades de vida diaria, relaciones sociales, actividades de ocio o trabajo (Amato, Ponziani, Siracusa y Sorbi, 2001; Rao, Leo, Ellington, Nauertz, Bernardin y Unverzagt, 1991). En nuestro día a día constantemente nos enfrentamos a situaciones ambiguas que requieren que seamos capaces de seleccionar entre varias opciones aquella más adecuada y que se ajuste mejor a nuestros objetivos y expectativas futuras. Las personas con EM que presentan alteraciones en su capacidad para tomar decisiones son incapaces de decidir que hacer en tales situaciones, aplicando soluciones inapropiadas, que si bien han podido ser adecuadas en contextos anteriores no lo son en ese momento. Si bien estas alteraciones tienen un impacto significativo en la capacidad del paciente para afrontar con éxito su día a día, apenas existen pruebas que valoren la toma de decisiones. Disponer de pruebas objetivas que revelen la presencia de alteraciones en los procesos de toma de decisiones es de vital importancia para planificar y aplicar programas de tratamiento adecuados. La IGT por su diseño «ecológico» (simula los componentes esenciales de las decisiones que tienen lugar en la vida cotidiana) puede ser una prueba útil para la detección de alteraciones en los procesos de toma de decisiones.

Diversos estudios realizados con pacientes que han sufrido lesiones cerebrales vinculan los déficit observados en los procesos de toma de decisiones con alteraciones del córtex orbitofrontal (Clark y Manes, 2004). El córtex orbitofrontal está directamente relacionado con el procesamiento e interpretación de información social, personal y emocional y las lesiones que afectan a dicha región cerebral producen cambios de personalidad, dificultad para entender y seguir normas sociales, cambios conductuales, dificultad para procesar emociones e incapacidad para valorar las consecuencias de las decisiones tomadas. Si bien en la toma de decisiones están implicadas regiones cerebrales como el córtex prefrontal dorsolateral, amígdala o córtex cingulado anterior, córtex parietal superior e inferior (Krain, Wilson, Arbuckle, Castellanos y Milham, 2006), parece ser que el córtex orbitofrontal es la región clave en estos procesos, actuando como área de integración de los aspectos cognitivos y emocionales que intervienen en la toma de decisiones. En una enfermedad neurológica como la EM, caracterizada principalmente por la afectación de la sustancia blanca subcortical, los resultados obtenidos en la IGT podrían explicarse por la desconexión funcional entre el córtex orbitofrontal y estructuras cortico-subcorticales involucradas en los procesos de toma de decisiones. Sin embargo, la metodología empleada en nuestro estudio no nos permite confirmar tal hipótesis. Son necesarios futuros estudios que permitan investigar la relación entre la alteración anatómico-funcional de las conexiones del córtex orbitofrontal con otras regiones cortico-subcorticales y la afectación de los procesos de la toma de decisiones en paciente con EM.

En conclusión, los resultados obtenidos muestran que la ejecución en la IGT de los pacientes con EM es sensiblemente inferior a la realizada por sujetos control sanos. Tales resultados podrían ser debidos a la dificultad o incapacidad que los pacientes muestran para invertir aprendizajes previos, lo cual explicaría los problemas que estos presentan en muchas de las decisiones que deben tomar en su vida cotidiana.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al doctor Antoine Bechara por facilitarnos la versión computerizada de la *Iowa Gambling Task*.

Parte de los resultados del presente trabajo fueron presentados en la Reunión Anual de la Rehabilitation in Multiple Sclerosis-XVIII Jornadas Técnicas del Institut Guttmann, 2006, Barcelona.

Referencias

- Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G., y Sorbi S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58, 1602-6.
- Arango-Lasprilla, J.C., DeLuca, J., y Chiaravalloti N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*, 19, 1-6.
- Beatty, W.W., y Monson, N. (1996). Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 134-40.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., y Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., y Anderson, S.W. (1998). Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 18, 428-37.
- Birnboim, S., y Miller, A. (2004). Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 10, 67-73.
- Brassington, J.C., y Marsh, N.V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychological Review*, 8, 43-77.
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis-an overview. *Journal of Neurology*, 253, Suppl 1: I10-5.
- Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annunzi, A., Belotti, P., Cisima, M., y Bello-di, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: Ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, 40, 205-11.
- Clark, L., Cools, R., y Robbins, T.W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision making and reversal learning. *Brain and Cognition*, 55, 41-53.

- Clark, L., y Manes, F. (2004). Social and emotional decision-making following frontal lobe injury. *Neurocase*, 10, 398-403.
- Clark, L., Manes, F., Antoun, N., Sahakian, B.J., y Robbins, T.W. (2003). The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 41, 1474-83.
- Damasio, A.R. (1994). *Descartes's error: Emotion, reason and human brain*. New York: Putman & Sons.
- Damasio, A.R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 351, 1413-20.
- Dunn, B.D., Dalgleish, T., y Lawrence, A.D. (2006). The somatic marker hypothesis: A critical evaluation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 239-71.
- Fellows, L.K., y Farah, M.J. (2005). Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cerebral Cortex*, 15, 58-63.
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C.A., Kartsounis, L.D., Thompson, A.J., et al. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120, 15-26.
- García-Molina, A., Roig-Rovira, T., Enseñat-Cantalops, A., Sánchez-Carrión, R., Picó-Azanza, N., y Peña-Casanova, J. (2007). Exploración de los procesos de toma de decisiones en pacientes con traumatismo craneoencefálico. *Neurología*, 22, 206-12.
- Grigsby, J., Kravcisin, N., Ayarbe, S.D., y Busenbark, D. (1993). Prediction of deficits in behavioral self-regulation among persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74, 1350-3.
- Kleeberg, J., Bruggemann, L., Annoni, J.M., van Melle, G., Boguslavsky, J., y Schlup, M. (2004). Altered decision-making in multiple sclerosis: A sign of impaired emotional reactivity? *Annals Neurology*, 56, 787-95.
- Krain, A.L., Wilson, A.M., Arbuckle, R., Castellanos, F.X., y Milham, M.P. (2006). Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: A meta-analysis of decision-making. *Neuroimage*, 32, 477-84.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- Levine, B., Black, S.E., Cheung, G., Campbell, A., O'Toole, C., y Schwartz, M.L. (2005). Gambling task performance in traumatic brain injury: Relationships to injury severity, atrophy, lesion location and cognitive and psychosocial outcome. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18, 45-54.
- Maia, T.V., y McClelland, J.L. (2004). A reexamination of the evidence for the somatic marker hypothesis: What participants really know in the Iowa gambling task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 16075-80.
- Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., et al. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*, 125, 624-39.
- Nagy, H., Bencsik, K., Rajda, C., Benedek, K., Beniczky, S., Keri, S., et al. (2006). The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 559-65.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., y Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 692-6.
- Ritter, L.M., Meador-Woodruff, J.H., y Dalack, G.W. (2004). Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 65-73.
- Rolls, E.T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55, 11-29.
- Santiago Rolanía, O., Guàrdia Olmos, J., y Arbizu Urdiain, T. (2006). Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*, 18, 84-7.
- Simon, V. (1997). La participación emocional en la toma de decisiones. *Psicothema*, 9, 365-76.
- Stablum, F., Meligrana, L., Sgaramella, T., Bortolon, F., y Toso V. (2004). Endogenous task shift processes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain and Cognition*, 56, 328-31.