

Estableciendo la excitabilidad cortical asociada al aprendizaje inhibitorio mediante el uso de TMS

Trabajo Final de Máster de Neuropsicología

Autora: Vilte Baltramonaityte Director: Santiago Fernández González
Director externo: Ignacio Obeso

Centro de realización: HM-CINAC, Fundación de Investigación HM
Hospitales, HM Puerta del Sur, Móstoles, Madrid

Enero de 2020

Resumen

Introducción. El aprendizaje inhibitorio se refiere a la capacidad de transformar nuestra conducta inhibitoria propositiva a una conducta inhibitoria automática. Existe una falta de estudios que investiguen la excitabilidad cortical asociada a este tipo de aprendizaje inhibitorio. **Objetivos.** Por consiguiente, el objetivo principal de esta investigación será el establecimiento de la excitabilidad cortical asociada al aprendizaje inhibitorio, utilizando una versión probabilística de la tarea Go/No-Go. La tarea nos permitirá comparar la excitabilidad corticoespinal en sujetos sanos en las fases iniciales versus las fases tardías del aprendizaje inhibitorio, mediante la formación de asociaciones de inhibir o no inhibir ante seis estímulos distintos. **Metodología.** Durante la tarea, utilizaremos estimulación magnética transcraneal para lanzar pulsos únicos sobre el área motora primaria y registraremos el potencial evocado motor (PEM). Aparte de la medida neurofisiológica, también mediremos el tiempo de reacción a los estímulos y la proporción de respuestas correctas e incorrectas. **Resultados.** Esperamos encontrar una disminución en la excitabilidad corticoespinal en las fases tardías versus las fases iniciales de la tarea Go/No-Go, reflejando la presencia de aprendizaje inhibitorio. Específicamente, esperamos encontrar una disminución en la amplitud del PEM, una reducción en el tiempo de reacción, y un incremento en la proporción de respuestas correctas en las fases tardías versus las fases iniciales de la tarea Go/No-Go. Por último, como resultado de la formación de hábitos, esperamos ver un incremento en el número de errores cometidos en la fase de *slips of action*.

Palabras clave

Aprendizaje inhibitorio, área motora primaria, estimulación magnética transcraneal (EMT), excitabilidad cortical, potencial motor evocado

Abstract

Introduction. Inhibitory learning refers to our ability to transform proactive inhibitory behaviour into automatic inhibitory behaviour. There is a lack of studies investigating cortical excitability associated with such type of inhibitory learning. **Objective.** Consequently, the main objective of this research will be the establishment of cortical excitability associated with inhibitory learning, using a probabilistic version of the Go / No-Go task. By forming inhibitory and non-inhibitory associations with six different stimuli, the task will permit us to compare corticospinal excitability in healthy subjects in the initial versus late stages of inhibitory learning. **Methodology.** During the task, we will use transcranial magnetic stimulation to administer single pulses over the primary motor cortex and will record the elicited motor evoked potentials (MEPs). In addition to the neurophysiological measure, reaction times to the stimuli and the proportion of correct and incorrect responses will be recorded. **Results.** We expect to find a decrease in corticospinal excitability in the late versus initial phases of the Go / No-Go task, reflecting the presence of inhibitory learning. Specifically, we expect to see a decrease in the amplitude of MEPs, a reduction in reaction times, and an increase in the proportion of correct responses in the late versus initial phases of the Go / No-Go task. Lastly, as a result of the formation of habits, we expect to observe an increase in the number of committed mistakes within the slips of action phase.

Keywords

Cortical excitability, inhibitory learning, motor evoked potentials, primary motor cortex, TMS

Índice

1. Introducción	5
1.1. Sustratos neurales del control inhibitorio	5
1.1.1. Control inhibitorio en trastornos neuropsiquiátricos	5
1.1.2. Sistemas <i>goal-directed</i> y habitual	6
1.1.3. Aprendizaje inhibitorio	6
2. Metodología	8
2.1. Diseño del estudio y variables	8
2.1.1. Muestra	8
2.1.2. Materiales	9
2.1.3. Plan de trabajo	10
2.1.4. Aspectos éticos	12
2.1.5. Análisis estadísticos	12
3. Resultados esperados	13
3.1. Análisis de aprendizaje inhibitorio	13
3.2. Pruebas neuropsicológicas	15
4. Discusión	15
4.1. Viabilidad del proyecto	15
4.2. Impacto	16
5. Referencias bibliográficas	19

1. Introducción

Muchas situaciones de la vida diaria exigen que nos abstengamos de actuar de manera automática. Por ejemplo, imagina cruzar una calle cuando de repente notas un coche acercarse. En lugar de cruzar la calle, rápidamente decides detener tu movimiento, evitando así un posible accidente. El mecanismo que permite actualizar la acción iniciada (cruzar la calle) con una respuesta más apropiada (no cruzarla), se llama control inhibitorio (Duque et al., 2017). El control inhibitorio forma parte de las funciones ejecutivas y se conceptualiza como la capacidad para suprimir o contrarrestar una acción, un pensamiento, o sentimiento (Spechler et al., 2016). Sin un control inhibitorio eficiente, el comportamiento se vuelve desadaptativo, como se evidencia en una variedad de trastornos psiquiátricos y neurológicos (Milad y Rauch, 2012; Morand-Beaulieu et al., 2017; Obeso et al., 2011).

Sustratos neurales del control inhibitorio

Numerosos estudios han investigado los sustratos neurales del control inhibitorio mediante el uso de tareas que requieren detener una respuesta motora prepotente ante situaciones de decisión acción/no acción, como el paradigma Go/No-Go (Donders, 1969; Duque et al., 2017) o el *Stop Signal* (Logan y Cowan, 1984). Durante este tipo de tareas, los estudios revelaron una rápida supresión de la actividad corticoespinal en la vía motora, reflejando la presencia de inhibición de conducta (Guthrie et al., 2018; Majid, Cai, George, Verbruggen, y Aron, 2011). Utilizando estas mismas tareas, los estudios de neuroimagen identificaron una red de nodos cortico-basales involucrados en la inhibición de la conducta, compuesta por la corteza frontal inferior derecha, la corteza frontal dorsomedial (especialmente el área motora pre-suplementaria) y los ganglios basales (Jahanshahi et al., 2015; Wessel y Aron, 2017; Wiecki y Frank, 2013). Se ha sugerido que este tipo de inhibición reactiva – es decir, dependiente de un estímulo externo – está controlada por los circuitos corticobasales a través de proyecciones hiperdirectas que van desde la corteza frontal hasta el núcleo subtalámico (NST). Según los estudios, el NST envía proyecciones excitatorias al segmento interno del globo pálido (GPI), que a su vez envía señales inhibitorias al tálamo motor, disminuyendo el impulso excitatorio a la corteza motora (Jahanshahi et al., 2015) y proporcionando un mecanismo que permite frenar el output de la respuesta motora (Duque et al., 2017).

Control inhibitorio en trastornos neuropsiquiátricos

La disfunción en el control inhibitorio parece ser un componente importante en una variedad de trastornos neuropsiquiátricos. Por ejemplo, Cooper et al. (1994) mostraron que los pacientes con la enfermedad de Parkinson (EP) cometen más errores en la condición *No-Go* (no acción) que los sujetos de control, señalando un déficit en el control inhibitorio en estos pacientes. Los hallazgos descritos fueron respaldados por recientes estudios empíricos, como Obeso et al. (2011), que encontró un déficit

inhibitorio generalizado en la EP, caracterizado por un retraso en la inhibición de respuestas y una mayor dificultad para suprimir las respuestas prepotentes en diversas tareas de inhibición. Greenberg et al. (2000), documentaron un déficit en la inhibición intracortical y una disminución del umbral de los potenciales evocados motores activo y de reposo en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), denotando un aumento en la excitabilidad cortical en este trastorno.

Sistemas *goal-directed* y habitual

Sabemos que la mayor parte del comportamiento humano alterna entre la conducta propositiva (*goal-directed behaviour* por su nombre en inglés) y la conducta habitual o automática. En las etapas iniciales del aprendizaje, el cerebro funciona de forma dirigida a metas, lo que requiere un control inicial más exigente y consciente, y se asocia con la activación de la corteza prefrontal, el área motora pre-suplementaria y la parte rostral del estriado (Brovelli, Nazarian, Meunier, y Boussaoud, 2011; Rudolf y Hare, 2014). La repetición, por otro lado, permite que el aprendizaje se vuelva más robusto, automático y menos costoso, de tal forma que es el sistema habitual el que toma el control de la acción. Neuroanatómicamente, esto se asocia con un desplazamiento posterior de la actividad cortical desde las áreas prefrontales hacia las áreas corticales motoras (Race, Shanker, y Wagner, 2009) y al estriado dorsolateral (incluyendo la parte caudal del putamen) (Hiebert, Owen, Seergobin, y MacDonald, 2017).

Con respecto a la conducta inhibitoria, el comportamiento puede ser dividido en dos tipos de inhibición: proactiva y reactiva. La inhibición proactiva, también conceptualizada como inhibición dirigida a objetivos, es propositiva, volitiva e intencional, empleada para alcanzar una meta (p.ej., no fumar cuando uno está tratando de dejarlo). Por el contrario, la inhibición reactiva (también conceptualizada como inhibición habitual) es impulsada por estímulos externos y desarrollada a través de la práctica y el aprendizaje (p. ej., la acción de detenerse frente a un semáforo en rojo; Jahanshahi et al., 2015). Existe una gran cantidad de evidencia que implica las vías indirectas e hiperdirectas de los ganglios cortico-basales en los dos tipos de inhibición. Más específicamente, se ha propuesto que la vía indirecta fronto-estriado-pálido-tálamo-cortical media la inhibición proactiva, mientras que la vía hiperdirecta cortico-subtalámica-páldido-tálamo-cortical media la inhibición reactiva (Jahanshahi et al., 2015). Sin embargo, siguen siendo necesarios más estudios que confirmen la existencia de estas dos vías paralelas para la inhibición reactiva y proactiva.

Aprendizaje inhibitorio

A pesar del avance en el entendimiento de los sustratos neurales del sistema habitual y el sistema *goal-directed*, el rol de los mecanismos inhibitorios en la modulación de la conducta se estudia principalmente bajo la perspectiva del sistema *goal-directed*. Las respuestas a las asociaciones estímulos-stop en las tareas Go/No-

Go y el Stop Signal Task suelen ser deliberadas y exigentes, requiriendo una decisión consciente para detener una acción en curso (Verbruggen y Gordon, 2008). Por consiguiente, existe una falta de estudios que investiguen la formación de asociaciones estímulos-stop que subyacen al aprendizaje inhibitorio.

Verbruggen y Gordon (2008) intentaron explorar el control inhibitorio automático mediante la recuperación de asociaciones estímulos-stop consistentes. Los investigadores repitieron los mismos estímulos para que los sujetos aprendiesen asociaciones entre ellos y la acción de inhibir (Logan, 1988; Shiffrin y Schneider, 1977). Se esperaba que, al asociar sistemáticamente los estímulos con la acción de parar, la inhibición se volviera automática, reduciendo así la necesidad de ejercer un control ejecutivo. De acuerdo con las predicciones, los autores encontraron tiempos de reacción más largos para los estímulos anteriormente asociados con la acción de parar, que para los estímulos que no fueron asociados con la acción de parar. De manera similar, se observó una menor probabilidad de responder en los ensayos No-Go, cuando los estímulos fueron previamente relacionados con la acción de parar. Combinados, estos hallazgos sugieren que el control inhibitorio puede ser ejercido a través de procesamiento controlado (sistema *goal-directed*) o procesamiento automático (sistema habitual), dependiendo de la consistencia de las asociaciones entre los estímulos y la acción de inhibir (Verbruggen y Gordon, 2008).

Esto a su vez implica que la conducta inhibitoria se aprende por ensayo y error, y con entrenamiento se transforma en una conducta inhibitoria automática. Correspondientemente, el cerebro también debe tener una transición de una conducta inhibitoria inicial más exigente, costosa, con una mayor activación del sistema ejecutivo-motor, para luego pasar a reducir el output motor cuando ya se automatiza dicha conducta. Chiu, Aron y Verbruggen (2012) encontraron hallazgos que respaldan esta noción. Durante la exploración de la inhibición automática, los investigadores encontraron una disminución en la excitabilidad cortical desde las fases iniciales hasta las fases tardías del desempeño de la tarea Go/No-Go, revelando cambios a nivel cerebral durante el aprendizaje inhibitorio. Sin embargo, la exploración del aprendizaje inhibitorio no era el objetivo de los autores. Las alteraciones observadas en la excitabilidad cortical ocurrieron como parte del aprendizaje explícito, ya que los sujetos fueron explícitamente instruidos a qué estímulos debían responder y a qué estímulos debían inhibir la respuesta. Por lo tanto, el aprendizaje inducido durante el experimento fue mínimo.

Dada la falta de estudios que específicamente investiguen la actividad cortical durante el aprendizaje inhibitorio, el objetivo principal de esta investigación será el establecimiento de la excitabilidad cortical asociada al aprendizaje inhibitorio, utilizando una versión probabilística de la tarea Go/No-Go. La tarea nos permitirá comparar la excitabilidad corticoespinal en sujetos sanos en las fases iniciales versus las fases tardías del aprendizaje inhibitorio, mediante la formación de asociaciones de inhibir o no inhibir ante seis estímulos distintos. Los estímulos consistirán en seis imágenes neutrales asociadas con movimientos Go o No-Go. Los participantes tendrán que responder a los estímulos Go pulsando una tecla y no responder a los estímulos No-Go.

A lo largo de la tarea, los participantes comenzarán a asociar diferentes imágenes con las condiciones Go o No-Go. El aprendizaje será facilitado a través de la provisión de *feedback* que indicará si la opción elegida fue correcta o incorrecta. Al final de la tarea, *slips of action* (la inversión de las respuestas a los estímulos) permitirán medir la fuerza de los hábitos. Un mayor número de errores cometidos en la fase de *slips of action* será sugerente de la formación de un hábito más fuerte, mientras que la falta de errores o una cantidad pequeña de errores implicarán que la acción aprendida no ha formado un hábito suficientemente fuerte.

Durante la tarea, utilizaremos estimulación magnética transcraneal (EMT) para lanzar pulsos únicos sobre el área motora primaria (M1) y registraremos el potencial evocado motor (PEM). Aparte de la medida neurofisiológica, también mediremos el tiempo de reacción a los estímulos y la proporción de respuestas correctas e incorrectas. Basado en los resultados del estudio por Chiu et al. (2012), hipotetizamos que habrá una disminución en la excitabilidad corticoespinal en las fases tardías versus las fases iniciales de la tarea Go/No-Go, reflejando la presencia de aprendizaje inhibitorio. Específicamente, esperamos encontrar una disminución en la amplitud del PEM, una reducción en el tiempo de reacción, y un incremento en la proporción de respuestas correctas en las fases tardías versus las fases iniciales de la tarea Go/No-Go. Por último, como resultado de la formación de hábitos, esperamos ver un incremento en el número de errores cometidos en la fase de *slips of action*.

2. Metodología

Diseño del estudio y variables

Llevaremos a cabo un proyecto de investigación, utilizando un diseño de medidas repetidas con un solo grupo. El variable independiente (VI) será la participación en la tarea Go/No-Go (inicial vs. tardía). Las variables dependientes (VD) serán la amplitud pico a pico del potencial evocado motor (PEM) medido en milivoltios, el tiempo de reacción a los estímulos, y la proporción de respuestas correctas e incorrectas durante las fases iniciales versus las fases tardías de la tarea Go/No-Go.

Muestra

Reclutaremos voluntarios sanos, diestros, entre 18 y 35 años. Individuos con antecedentes psiquiátricos, problemas neurológicos, lesiones cerebrales traumáticas o con antecedentes de consumo excesivo de alcohol o drogas, serán excluidos del estudio. Basado en un análisis a priori en G*Power 3.1, usando análisis de varianza (ANOVA) con un solo grupo, tendremos como objetivo reclutar 19-34 participantes para detectar un tamaño de efecto entre 0.5 y 0.7, utilizando $p < 0.05$ y un poder estadístico de 0.80. El tamaño de la muestra fue calculado a base de estudios previos de control

inhibitorio que mostraron tamaños de efecto entre 0.5 y 0.7 (Chiu, Aron, y Verbruggen, 2012; Verbruggen y Logan, 2009).

Materiales

Tarea Go/No-Go. Emplearemos una versión probabilística de la tarea Go/No-Go para aprender asociaciones de emitir una respuesta (pulsar) o inhibirla (no pulsar) ante seis estímulos distintos mostrados en la pantalla de un ordenador (Jahanshahi et al., 2015). Los estímulos consistirán en seis imágenes neutrales asociadas con movimientos Go o No-Go. Los participantes tendrán que responder a los estímulos Go (p. ej., una silla) pulsando la barra de espacio con el dedo índice derecho y no responder a los estímulos No-Go (p. ej., un tornillo) mediante la abducción del dedo índice de la tecla. A lo largo de la tarea, los participantes comenzarán a asociar diferentes estímulos con las condiciones Go o No-Go. El aprendizaje será facilitado a través de la provisión de *feedback* que indicará si la opción elegida fue correcta o incorrecta. Se implementará un régimen de *feedback* probabilístico para favorecer a la continuidad motivacional (contingencia de recompensa probabilística). Para ello, se utilizarán estímulos que tengan un emparejamiento 100% consistente entre la acción correcta y el *feedback*, (p. ej., un tornillo siempre se emparejará con la condición No-Go), y otros estímulos que tendrán un emparejamiento consistente el 90% o el 80% de las veces (p. ej., una silla se combinará con la condición Go solo el 80% de las veces). Si el participante responde correctamente, ya sea deteniendo la acción (abduciendo el dedo índice) o emitiendo la respuesta a un estímulo Go (pulsando el dedo índice), recibirá recompensa en forma de un *feedback* escrito para favorecer la continuidad motivacional.

Estimulación Magnética Transcraneal (EMT). Emplearemos Magstim Super Rapid estimulador (Magstim, Whitland, UK) con una bobina en forma de ocho de 7 cm para lanzar pulsos electromagnéticos únicos sobre el área motora primaria (M1) provocando PEM.

Brainsight. El sistema de neuronavegación Brainsight (Rogue Research Inc, Montreal, Canada) proporcionará *feedback* visual de la posición de la bobina EMT, para asegurar que la administración de los pulsos magnéticos se produzca en la misma región cortical a lo largo de la sesión experimental.

Electromiografía. Utilizaremos la electromiografía (EMG) de superficie para registrar los PEM asociados a las diferentes etapas de la tarea Go/No-Go.

Programación. La presentación de los estímulos y la recopilación de datos comportamentales se llevarán a cabo utilizando Pyschtoolbox 3 (Brainard, 1997). El análisis de los datos neurofisiológicos, así como los datos comportamentales, se realizarán mediante el programa de MATLAB (The MathWorks, Natick, MA).

Personalidad. Se administrará la versión abreviada y adaptada al castellano del Cuestionario de Temperamento y Carácter (TCI-R-67; Perez, 2009). El cuestionario comprende 67 ítems (p. ej., "Me gustan más los retos que los trabajos fáciles."). Cada ítem se puntuará en una escala Likert de 5 puntos, que va de 1 ("Falso") a 5

("Verdadero"). Los siguientes atributos de personalidad son medidos en este inventario: búsqueda de novedad, evitación del daño, dependencia de recompensa, persistencia, autodirección, cooperatividad, autotrascendencia, y excitabilidad exploratoria. El uso de este cuestionario ayudará a identificar si diferentes patrones de personalidad influyen en el aprendizaje inhibitorio.

Ansiedad. Se utilizará State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberg et al., 1983) de 40 ítems para evaluar el estado de ansiedad de los participantes. El cuestionario permitirá determinar si el estado de ansiedad experimentado por los participantes afecta el desempeño de la tarea inhibitoria. Los ítems serán clasificados en una escala de 0 ("Nada") a 4 ("Mucho"), con puntuaciones más altas reflejando una mayor intensidad o frecuencia de sentimientos relacionados con la ansiedad.

MoCa. Las funciones cognitivas serán evaluadas mediante el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) de 30 ítems (Julayanont et al., 2012). La prueba explorará múltiples dominios cognitivos, incluyendo memoria a corto plazo, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas, atención, lenguaje, razonamiento abstracto y orientación. Un puntaje de 26-30 será indicativo de funcionamiento cognitivo normal, mientras que un puntaje por debajo de 26 será indicativo de déficits cognitivos. La función ejecutiva y la memoria serán de especial interés, ya que dichos dominios cognitivos juegan un papel clave en la ejecución de la tarea Go / No-Go.

Plan de trabajo

Fase inicial. El estudio se llevará a cabo en el Centro Integral de Neurociencias (CINAC), Madrid. Antes de comenzar el estudio, los participantes serán evaluados para detectar contraindicaciones de EMT utilizando un cuestionario estandarizado de Rossi, Hallett, Rossini, y Pascual-Leone (2011). Los datos demográficos serán recogidos y los instrumentos de medición de personalidad, ansiedad y cognición administrados. La compleción de los cuestionarios se estima en aproximadamente 40 minutos. Se proporcionará una demostración de la EMT mediante la entrega de un pulso magnético sobre el propio antebrazo del experimentador. Posteriormente, se administrará un pulso sobre el antebrazo del participante para que pueda conocer la sensación.

Preparación de EMG. El participante deberá abducir el dedo índice de la mano derecha para identificar el primer músculo interóseo dorsal. El electrodo negativo se colocará sobre el músculo identificado y el electrodo positivo entre la segunda y tercera articulación metacarpofalángica (MCF). El electrodo de tierra se colocará sobre la quinta articulación MCP (Guthrie et al., 2018).

Preparación de EMT. Siguiendo el protocolo estándar, la bobina será colocada tangencialmente al cráneo sobre el vértice con el mango apuntando hacia el occipucio (Mills y Nithi, 1997) en un ángulo de 45°. Primero, localizaremos el "hot spot" moviendo la bobina alrededor de la corteza motora primaria del hemisferio izquierdo, lanzando pulsos únicos y registrando los PEM. La ubicación de la estimulación cortical que producirá PEM máximos y consistentes en el primer músculo interóseo dorsal de la

mano derecha será considerado como el “hot spot”. Posteriormente, el umbral motor de reposo será identificado utilizando la intensidad mínima de EMT con la cual se puede obtener un PEM de 0.05 mV en el 50% de los estímulos. Durante el experimento, los pulsos magnéticos serán administrados al 110% de la intensidad del umbral motor previamente determinado (Guthrie et al., 2018).

Tarea Go/No-Go. Fase de entrenamiento. En la fase de entrenamiento, el participante deberá aprender asociaciones entre las imágenes y el tipo de respuesta (Go/No-Go). Las imágenes serán presentadas en un ordenador portátil HP (pantalla de 13 pulgadas). Se les pedirá a los participantes que coloquen su dedo índice derecho en la barra de espacio de un teclado del ordenador. Cada prueba comenzará con una fijación "+" de 500 ms de duración, seguida por la presentación de una pantalla en blanco durante 500 ms y la presentación de un estímulo durante 1000 ms. Se pedirá a los participantes que respondan lo más rápido posible, cometiendo el menor número de errores posibles.

Después de presionar la tecla, el participante recibirá *feedback* para aprender si la respuesta ha sido correcta o incorrecta (ver Figura 1). El *feedback* correcto/incorrecto se mostrará en el monitor durante 500 ms. Si la respuesta ha sido correcta, el *feedback* mostrará un segundo objeto, seguido por un intervalo intertrial de 1.1-1.3s. El participante tendrá que recordar las asociaciones entre los primeros y los segundos objetos (utilizando el régimen de *feedback* probabilístico de 100%, 90% y 80%).



Figura 1. Ejemplo de *feedback* correcto e incorrecto.

Test de verificación de acciones. El test de verificación de acciones nos permitirá comprobar si el participante ha aprendido bien las acciones correspondientes para cada uno de los objetos presentados. Según lo que haya aprendido en la fase de entrenamiento, el participante tendrá que presionar o no presionar la barra de espacio para cada uno de los seis objetos. Se mostrará un *feedback* (correcto/incorrecto) tras cada respuesta.

Test de verificación de asociaciones. Esta fase de la tarea ayudará a verificar si el participante ha aprendido bien las asociaciones entre los primeros y los segundos objetos. En la parte izquierda de la pantalla aparecerá uno de los primeros objetos de la asociación y en la parte derecha aparecerán los segundos objetos numerados del uno

al seis. El participante deberá pulsar la tecla que corresponda para dicha imagen (ver Figura 2).



Figura 2. Estímulos utilizados durante el test de verificación de asociaciones.

Segunda fase. Slip of action test. En la segunda fase, aparecerán los seis objetos, dos de ellos estarán marcados con un cuadrado rojo. El cuadrado rojo indicará que la acción correcta para ese objeto es la opuesta a la aprendida en la primera fase. Por ejemplo, si la respuesta era presionar la barra de espacio, ahora el participante tendrá que no presionar la tecla. Para el resto de los objetos que no estarán marcados, el participante deberá realizar la acción aprendida en la fase de entrenamiento (ver Figura 3). A mitad de la tarea, aparecerán dos objetos diferentes marcados con el cuadrado rojo. El participante deberá realizar la acción opuesta únicamente para esos dos objetos, manteniendo la respuesta habitual para el resto de los estímulos.

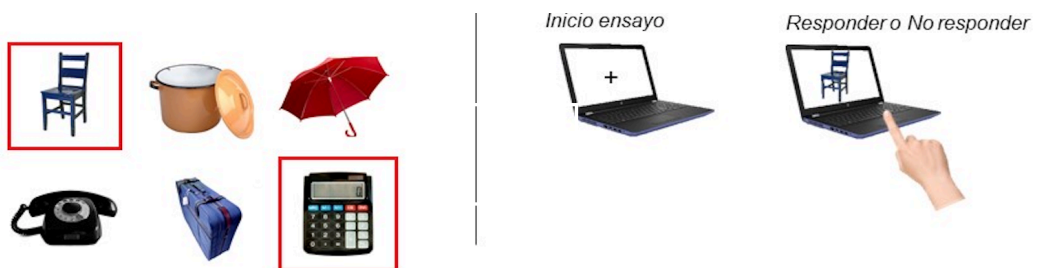


Figura 3. Ejemplo de slips of action test.

Tercera fase. Outcome devaluation. En la tercera fase, aparecerán dos segundos objetos de la asociación (aquellos que aparecieron junto con el *feedback*) marcados con un cuadrado rojo. Posteriormente, aparecerá el primer objeto de la asociación. El participante deberá realizar la respuesta opuesta, únicamente para las asociaciones indicadas con el cuadrado rojo al inicio de la tercera fase. Esto requerirá

que el participante recuerde las asociaciones de ambos objetos (primero y segundo) y la respuesta correspondiente. A mitad de la tarea, los objetos en rojo cambiarán, requiriendo la realización de la acción opuesta únicamente para los estímulos en rojo. La compleción de la tarea entera (incluyendo todas las fases) se estima en aproximadamente 75min.

Administración de EMT. La EMT se administrará únicamente durante la fase de entrenamiento de la tarea Go/No-Go, utilizando el sistema de Brainsight. Según los tiempos derivados de estudios anteriores (Chen, Yaseen, Cohen y Hallett, 1998; Guthrie et al., 2018), lanzaremos pulsos únicos sobre el M1 a 100 ms tras la presentación de los estímulos Go y No-Go, registrando los PEM. Habrá un total de 432 ensayos divididos en 6 bloques (72 ensayos por bloque y 12 ensayos por estímulo). Durante cada ensayo, administraremos bien un pulso de EMT a 100 ms tras la presentación de los estímulos Go y No-Go, o bien un pulso en el intervalo *intertrial* para establecer la línea de base en ausencia de estímulo visual. En cada bloque, administraremos un total de 59 pulsos a 100 ms y 13 pulsos en la línea de base (antes de la presentación de los estímulos Go o No-Go). El orden de los tiempos de los pulsos será aleatorizado para cada bloque y participante.

Aspectos éticos

La aprobación de ética se obtendrá de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC). Los participantes deberán firmar un consentimiento informado antes de comenzar el estudio y se les entregará un informe por escrito al finalizar el estudio. Cualquier información personal será anonimizada y los datos se almacenarán de forma segura en el CINAC.

Análisis estadísticos

Llevaremos a cabo dos análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas para comparar el aprendizaje inhibitorio en las fases iniciales y las fases tardías de la tarea Go/No-Go. La participación en la tarea Go/No-Go será utilizada como la VI, mientras que la amplitud del PEM y la proporción de respuestas correctas e incorrectas como las VDs. Posteriormente, se realizarán análisis correlacionales para explorar la relación entre los tipos de personalidad, los niveles de ansiedad y los resultados cognitivos con el aprendizaje inhibitorio.

3. Resultados esperados

Análisis de aprendizaje inhibitorio. Para evaluar si el aprendizaje inhibitorio afecta a la amplitud de los PEM, la proporción de respuestas correctas e incorrectas, y el tiempo de reacción, se realizarán tres ANOVAs de medidas repetidas, comparando el efecto de aprendizaje inhibitorio en las fases iniciales y las fases tardías de la tarea

Go/NoGo. El aprendizaje inicial se definirá como los bloques 1-3, mientras que el aprendizaje tardío como los bloques 4-6. En el primer ANOVA, esperaremos encontrar un efecto significativo de la fase de aprendizaje ($p < 0.05$), indicando que la amplitud media del PEM es menor en las fases tardías que en las fases iniciales del aprendizaje inhibitorio. De manera semejante, en el segundo ANOVA, esperaremos observar una reducción en el tiempo medio de reacción en las fases tardías versus las fases iniciales del aprendizaje inhibitorio. Finalmente, con respecto a la proporción de respuestas correctas e incorrectas, esperaremos encontrar un mayor porcentaje de respuestas correctas en las fases tardías que en las fases iniciales de la tarea Go/No-Go.

Los resultados esperados están apoyados por datos preliminares de cuatro participantes. De acuerdo con la hipótesis, al comparar las fases iniciales versus las fases tardías de la tarea inhibitoria, los datos demostraron una disminución en la amplitud de los PEM (ver Figura 4). Para ver si la reducción en los PEM fue estadísticamente significativa, se realizó un ANOVA de medidas repetidas utilizando la fase de aprendizaje (inicial vs. tardía) como la VI y la amplitud de PEM como la VD. El aprendizaje tardío se definió como los bloques 4-6, mientras que el aprendizaje inicial como los bloques 1-3. El análisis reveló un efecto significativo de la fase de aprendizaje, con la amplitud de los PEM significativamente menores en las fases tardías ($M = 2.20$, $SD = 0.83$) que las fases iniciales ($M = 3.08$, $SD = 1.50$) del aprendizaje inhibitorio, $F(1,3) = 5.45$, $p = .013$, $\eta^2 = .532$.

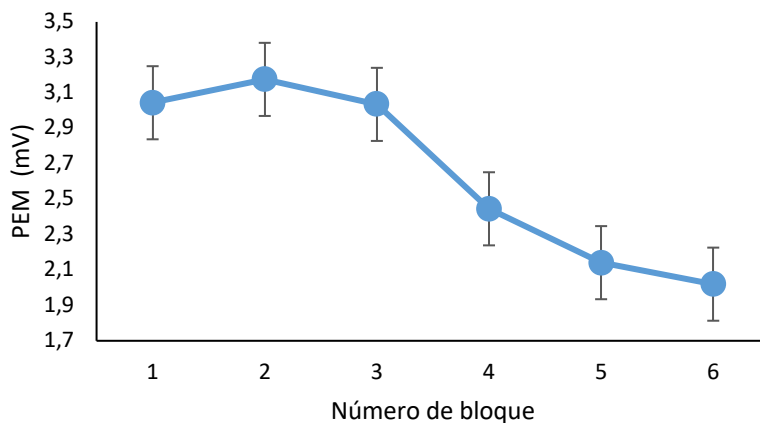


Figura 4. Efecto de aprendizaje inhibitorio en los PEM para los ensayos No-Go.

Con respecto al tiempo de reacción, los resultados preliminares demostraron una disminución gradual en el tiempo medio de reacción del bloque 1 al bloque 4, incrementando en el bloque 5 y disminuyendo otra vez en el bloque 6 (ver Figura 5). Similarmente, se observó un aumento en el porcentaje de respuestas correctas tanto para los ensayos Go como para los ensayos No-Go (ver Figura 6). Al realizar otros dos ANOVA de medidas repetidas utilizando la fase de aprendizaje (inicial vs. tardía) como

la VI y el porcentaje de respuestas correctas como la VD, el análisis reveló un efecto no significativo tanto para el tiempo de reacción ($F = 0.35, p = .790$) como para el porcentaje de respuestas correctas ($F = 2.51, p = .109$). Sin embargo, al comprar el porcentaje de respuestas correctas e incorrectas únicamente de bloques 1 y 6, los resultados de un t-test revelaron diferencias estadísticamente significativas para los ensayos No-Go ($p = .0189$), mostrando un aumento en el porcentaje de respuestas correctas.

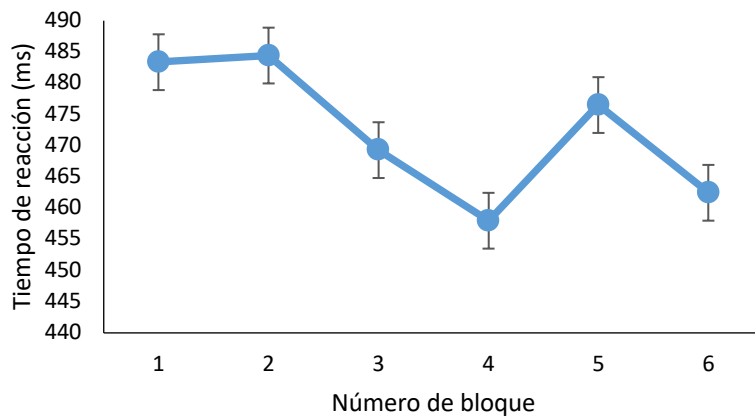


Figura 5. Efecto de aprendizaje inhibitorio en los tiempos medios de reacción para los ensayos Go.

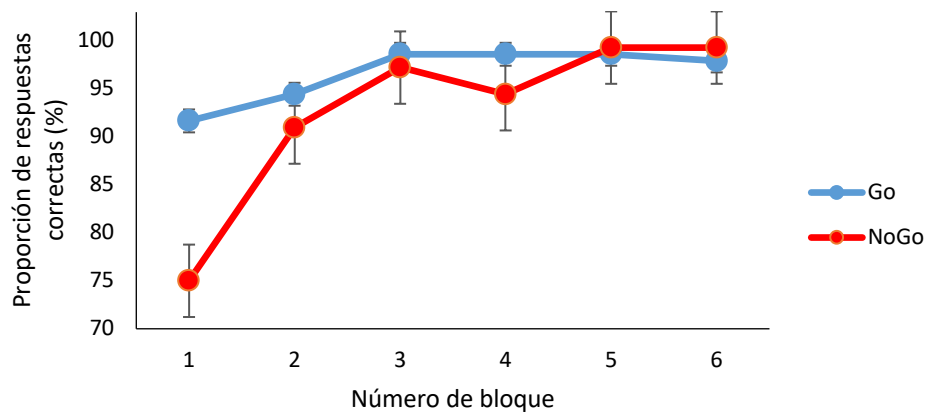


Figura 6. Efecto de aprendizaje inhibitorio en la proporción de respuestas correctas en los ensayos Go y No-Go.

Pruebas neuropsicológicas. Para la segunda parte de los resultados, llevaremos a cabo análisis correlacionales, con la puntuación en la MoCA como la VI y el rendimiento en la tarea inhibitoria como la VD. El análisis nos permitirá entender si existe una asociación entre diferentes perfiles cognitivos y el rendimiento en la tarea

Go/No-Go. Esperaremos ver un peor desempeño en la tarea por aquellos que reciben puntuaciones más bajas en los subtests de memoria y/o los subtests de funciones ejecutivas (ya que estos dominios juegan un papel importante en la ejecución de las tareas inhibitorias). De manera similar, esperamos observar una correlación entre tiempos de reacción más lentos y puntuaciones más altas en la faceta “evitación del daño” de la prueba TCI-R-67 (Perez, 2009). Por último, teniendo en cuenta la posible interferencia del nerviosismo en el desempeño de la tarea, esperamos observar una asociación entre un mayor número de errores cometidos y una puntuación más alta en la prueba de STAI.

4. Discusión: viabilidad e impacto

Viabilidad del proyecto. El centro CINAC, en el que se realizará el estudio, dispone de los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación, ya que cuenta con un laboratorio equipado con EMT, Brainsight y la electromiografía de superficie—equipamiento técnico requerido para llevar a cabo esta investigación. Además, el centro cuenta con un neuropsicólogo que es un experto en la inhibición automática y es capaz de guiar todas las fases de la investigación. Con respecto a la viabilidad temporal, el diseño del estudio es favorable, ya que se lleva a cabo en una sola sesión, lo que evita el riesgo de abandono de los participantes.

La revisión de la literatura sobre control inhibitorio e inhibición habitual nos permite anticipar que el uso de la tarea Go-No/Go probabilística es adecuada para medir el aprendizaje inhibitorio y que su uso permitirá alcanzar los objetivos planeados. Esto se basa en el hecho de que la tarea ha sido empleada con éxito en varios estudios del control inhibitorio (p. ej., Langenecker et al., 2007; Duque et al., 2017) e incluso, como se demostró en el estudio por Chiu, Aron y Verbruggen (2012), parece tener el potencial para facilitar la medición del aprendizaje inhibitorio. Los resultados preliminares apoyan la idoneidad del diseño, ya que de acuerdo con la hipótesis muestran una reducción en la amplitud de los PEM de las fases tardías frente a las fases iniciales de la tarea Go/No-Go. Este es un hallazgo prometedor, ya que desde las primeras etapas de la investigación muestra una reducción en la excitabilidad cortical como resultado del aprendizaje inhibitorio. De manera similar, aunque el cambio en el tiempo de reacción y el porcentaje de respuestas correctas e incorrectas no fue estadísticamente significativo, los datos en ambas medidas se movieron en la dirección prevista y, con respecto al porcentaje de respuestas correctas, al comparar bloques 1 y 6 se detectaron cambios estadísticamente significativos. Por lo tanto, es probable que al tener un tamaño de muestra más grande también detectemos una diferencia significativa para las dos últimas variables.

A pesar de los resultados prometedores, el presente estudio tiene importantes limitaciones. La técnica de electromiografía empleada para medir los PEM es muy propensa a los artefactos electrónicos y también a los provocados por movimientos del participante. Cualquier movimiento mínimo de la mano por parte del sujeto puede alterar

los resultados, es por ese motivo que las sesiones experimentales son largas, ya que se necesitan un número cuantioso de trials. Como tal, para reducir la probabilidad de artefactos por movimiento en el rastreo del primer músculo interóseo dorsal, excluirémos los ensayos con áreas bajo la curva mayores de 70 microvoltios antes del pulso de la EMT. Otro factor que puede afectar los resultados obtenidos es el efecto de fatiga. Dada la duración de la tarea, es muy probable que el experimentador experimente cansancio por tener que sostener la bobina de EMT durante la administración de los pulsos magnéticos en una ubicación muy específica sobre la cabeza del participante. Del mismo modo, la fatiga experimentada por los participantes también puede alterar la precisión de respuestas y el tiempo de reacción de los sujetos. Para reducir la probabilidad de perder el 'hotspot' debido a la fatiga del experimentador y para permitir que tanto el experimentador como el sujeto descansen durante la tarea, se introducirán descansos breves entre cada bloque. Por último, es importante mencionar la limitación derivada de no tener un grupo de control. Sin un grupo de control, no nos podremos asegurar que los cambios observados se deban al aprendizaje inhibitorio y no a otros factores no controlados. No obstante, a pesar de las limitaciones descritas, el diseño de medidas repetidas será elegido, ya que tiene un mayor poder estadístico (controla los factores que causan variabilidad entre sujetos) y requiere menos sujetos. Para evitar el efecto del orden, los participantes serán asignados de forma aleatoria a la versión 1 o la versión 2 de la tarea Go/No-Go. Las dos versiones consistirán en los mismos estímulos presentados en un orden diferente.

Finalmente, cabe señalar que la inhibición automática es un constructo que es relativamente difícil de definir. Específicamente, es un desafío seleccionar el punto preciso en el que una acción se vuelve automática y, por lo tanto, puede definirse de manera algo arbitraria. Teniendo esto en cuenta, es probable que una sesión no sea suficiente para consolidar el aprendizaje inhibitorio. Tal vez, un mejor enfoque para el futuro (aunque más costoso) podría implicar llevar a cabo el experimento en dos sesiones separadas, dedicando una semana entre las dos sesiones para entrenar en la tarea inhibitoria de manera online. Esto ayudaría a garantizar que el aprendizaje realmente se convierta del aprendizaje dirigido a metas en la primera sesión, al aprendizaje automático en la segunda sesión. Sin embargo, a pesar de los posibles beneficios, un diseño de dos sesiones requeriría más tiempo para llevarse a cabo y dificultaría el reclutamiento de los participantes. Como tal, para el propósito del presente estudio, esperaremos que una sesión sea suficiente para inducir un nivel básico de aprendizaje inhibitorio.

Impacto. Si nuestra hipótesis en relación con el cambio en la excitabilidad corticoespinal es apoyada, los hallazgos tendrían implicaciones en las dimensiones científica, clínica y social. Con respecto a la contribución científica, el estudio proporcionaría evidencia de que el cerebro también tiene una transición de una conducta inhibitoria inicial más exigente (reflejada por la excitabilidad corticoespinal más alta), con una mayor activación del sistema ejecutivo-motor, que luego pasa a reducir el output motor cuando ya se automatiza dicha conducta (reflejada por la disminución en la

excitabilidad corticoespinal). Este sería uno de los primeros estudios que muestra cambios fisiológicos a nivel cortical durante el aprendizaje inhibitorio.

La disminución en la excitabilidad cortical durante aprendizaje inhibitorio en sujetos sanos podría servir como referencia para explorar los cambios relacionados con aprendizaje inhibitorio en varios trastornos neuropsiquiátricos que se caracterizan por déficits en el control inhibitorio (p. ej., TOC y la EP; Milad y Rauch, 2012; Barthold et al., 2016; Obeso et al., 2011). Es bien sabido que los pacientes con la EP muestran déficits en el control inhibitorio, siendo la pérdida de hábitos motores una de las características esenciales de esta enfermedad, así como alteraciones en la excitabilidad cortical (Obeso et al., 2011; Lefaucheur, 2005). Como tal, no es difícil suponer que los pacientes con EP también demostrarían alteraciones en el aprendizaje inhibitorio. Potencialmente, en lugar de mostrar una disminución en la excitabilidad cortical desde las fases iniciales hasta las fases tardías de aprendizaje, la amplitud de los PEMs se vería afectada en una manera distinta a la de los sujetos sanos (p. ej., los PEMs permanecerían inalterados o solamente ligeramente disminuidos). Si tal diferencia en la excitabilidad cortical entre la población sana y la población afectada es detectada en futuros estudios, los hallazgos tendrían importantes implicaciones en el campo clínico. Específicamente, las alteraciones en la excitabilidad cortical proporcionarían una oportunidad para aplicar EMT repetitiva (EMTr) para mejorar el aprendizaje inhibitorio en las poblaciones afectadas. La EMTr podría ser utilizada para inducir cambios duraderos en la neuroplasticidad de los pacientes, aumentando o disminuyendo los patrones de excitación/inhibición corticales de los pacientes, imitando el patrón neural del aprendizaje inhibitorio en sujetos sanos y, de esta manera, mejorando el aprendizaje inhibitorio. Esta sería una nueva aplicación clínica que podría complementar o proporcionar una alternativa al uso de técnicas de neurorehabilitación.

Finalmente, con respecto al impacto social, la aplicación de dicha técnica de neuromodulación podría ayudar a los pacientes con déficits en el aprendizaje inhibitorio mejorar su calidad de vida, proporcionándoles una mayor capacidad para controlar su comportamiento, ya sea motor, cognitivo o emocional. Además, dicha técnica podría reducir la carga emocional de la familia, especialmente si se aplica en trastornos como la enfermedad de Parkinson, donde los trastornos del control de impulsos son más comunes y causan gran sufrimiento al paciente y su entorno (Weintraub et al., 2010). Por último, la publicación de presente estudio en una revista con alto factor de impacto serviría como un indicador de impacto del proyecto. A partir de ahí, se podrían realizar futuros estudios para completar las próximas fases de investigación con poblaciones clínicas.

Conclusiones. El objetivo de este proyecto de investigación es el establecimiento de la excitabilidad cortical asociada al aprendizaje inhibitorio, utilizando una versión probabilística de la tarea Go/No-Go. La relevancia de este estudio es su potencial para rellenar una brecha en la investigación relacionada con aprendizaje inhibitorio, lo que nos permitiría tener una referencia de cómo se ve el aprendizaje inhibitorio a nivel cerebral en una población sana. La tarea consistirá en seis imágenes neutras asociadas con movimientos Go o No-Go. Los participantes tendrán que

responder a los estímulos Go pulsando una tecla y no responder a los estímulos No-Go. A lo largo de la tarea, los participantes comenzarán a asociar diferentes estímulos con la acción de inhibir o no inhibir. Esperamos ver una disminución en la excitabilidad corticoespinal en las fases tardías versus las fases iniciales de la tarea Go/No-Go, reflejando la presencia de aprendizaje inhibitorio. Específicamente, esperamos encontrar una disminución en la amplitud del PEM, una reducción en el tiempo de reacción, y un aumento en la proporción de respuestas correctas en las fases tardías versus las fases iniciales de la tarea Go/No-Go. Si nuestra hipótesis es apoyada, esperaríamos que los resultados tengan un impacto en los ámbitos científicos, clínicos y sociales al servir como un trampolín para importantes futuras investigaciones.

5. Referencias bibliográficas

- Bartholdy, S., Dalton, B., O'Daly, O., Campbell, I., y Schmidt, U. (2016). A systematic review of the relationship between eating, weight and inhibitory control using the stop signal task. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *64*, 35-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.010
- Brovelli, A., Nazarian, B., Meunier, M., y Boussaoud, D. (2011). Differential roles of caudate nucleus and putamen during instrumental learning. *Neuroimage* *57*, 1580–90.
- Chen, R., Yaseen, Z., Cohen, L., y Hallett, M. (1998). Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Annals Of Neurology*, *44*(3), 317-325. doi: 10.1002/ana.410440306
- Chiu, Y., Aron, A., y Verbruggen, F. (2012). Response Suppression by Automatic Retrieval of Stimulus–Stop Association: Evidence from Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, *24*(9), 1908-1918. doi: 10.1162/join_a_00247
- Cooper, J., Sagar, H., Tidswell, P., y Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain*, *117*(3), 517-529. doi: 10.1093/brain/117.3.517
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. In W. G. Koster, *Attention and performance II* (pp. 412–431). Amsterdam: North- Holland. (Original work published in 1868).
- Duque, J., Greenhouse, I., Labruna, L., y Ivry, R. (2017). Physiological Markers of Motor Inhibition during Human Behavior. *Trends In Neurosciences*, *40*(4), 219-236. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.006
- Greenberg, B., Ziemann, U., Cora-Locatelli, G., Harmon, A., Murphy, D., Keel, J., y Wassermann, E. (2000). Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*, *54*(1), 142-142. doi: 10.1212/wnl.54.1.142
- Guthrie, M. D., Gilbert, D. L., Huddleston, D. A., Pedapati, E. V., Horn, P. S., Mostofsky, S. H., y Wu, S. W. (2018). Online Transcranial Magnetic Stimulation Protocol for Measuring Cortical Physiology Associated with Response Inhibition. *Journal of visualized experiments*, *22*(132), 10.3791/56789. doi:10.3791/56789
- Hiebert, N. M., Owen, A. M., Seergobin, K. N., y MacDonald, P. A. (2017). Dorsal striatum mediates deliberate decision making, not late-stage, stimulus-response learning. *Human Brain Mapp.* *38*, 6133–6156.
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J., y Obeso, J. (2015). A fronto–striato-subthalamic–pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(12), 719-732. doi: 10.1038/nrn4038

- Julayanont, P., Phillips, N., Chertkow, H., and Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. To appear in A.J. Larner (Ed.), *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach*. Springer-Verlag, pp. 111-152.
- Langenecker, S., Zubieta, J., Young, E., Akil, H., y Nielson, K. (2007). A task to manipulate attentional load, set-shifting, and inhibitory control: Convergent validity and test-retest reliability of the Parametric Go/No-Go Test. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology*, 29(8), 842-853. doi: 10.1080/13803390601147611
- Lefaucheur, J. (2005). Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 116(2), 244-253. doi: 10.1016/j.clinph.2004.11.017
- Liljeholm, M., Dunne, S., y O'Doherty, J. P. (2015). Differentiating neural systems mediating the acquisition vs. expression of goal-directed and habitual behavioral control. *European Journal of Neuroscience*, 41, 1358–1371.
- Logan, G. D. (1988). Toward an instance theory of automatization. *Psychological Review*, 95, 492–527.
- Logan, G. D., y Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91, 295–327.
- Majid, D., Cai, W., George, J., Verbruggen, F., y Aron, A. (2011). Transcranial Magnetic Stimulation Reveals Dissociable Mechanisms for Global Versus Selective Corticomotor Suppression Underlying the Stopping of Action. *Cerebral Cortex*, 22(2), 363-371. doi: 10.1093/cercor/bhr112
- Milad, M., y Rauch, S. (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends In Cognitive Sciences*, 16(1), 43-51. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.003
- Morand-Beaulieu, S., Grot, S., Lavoie, J., Leclerc, J., Luck, D., y Lavoie, M. (2017). The puzzling question of inhibitory control in Tourette syndrome: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 240-262. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.006
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M., Álvarez, M., y Álvarez, L. et al. (2011). Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 212(3), 371-384. doi: 10.1007/s00221-011-2736-6
- Pérez, P. E. (2009). TCI-R-67: versión abreviada del TCI-R de Cloninger. Proceso de creación y administración a una muestra de adictos a sustancias en tratamiento. *Trastornos Adictivos*, 11(1), 12-23. doi: 10.1016/s1575-0973(09)71375-3

- Race, E. A., Shanker, S., y Wagner, A. D. (2009). Neural priming in human frontal cortex: multiple forms of learning reduce demands on the prefrontal executive system. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21, 1766–81.
- Ray Li, C., Yan, P., Sinha, R., y Lee, T. (2008). Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*, 41(4), 1352-1363. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.023
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P., y Pascual-Leone, A. (2011). Screening questionnaire before TMS: An update. *Clinical Neurophysiology*, 122(8), 1686. doi: 10.1016/j.clinph.2010.12.037
- Rudorf, S., y Hare, T. A. (2014). Interactions between Dorsolateral and Ventromedial Prefrontal Cortex Underlie Context-Dependent Stimulus Valuation in Goal Directed Choice. *Journal of Neuroscience*. 34, 15988–15996.
- Shiffrin, R. M., y Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. *Psychological Review*, 84, 127–190.
- Spechler, P., Chaarani, B., Hudson, K., Potter, A., Foxe, J., y Garavan, H. (2016). Response inhibition and addiction medicine. *Progress In Brain Research*, 143 164. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.07.024.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., y Jacobs, G. A. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Verbruggen, F., y Logan, G. (2009). Automaticity of cognitive control: Goal priming in response-inhibition paradigms. *Journal Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition*, 35(5), 1381-1388. doi: 10.1037/a0016645
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M., Siderowf, A., Stacy, M., y Voon, V. Y otros. (2010). Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. *Archives Of Neurology*, 67(5). doi: 10.1001/archneurol.2010.65
- Wessel, J., y Aron, A. (2017). On the Globality of Motor Suppression: Unexpected Events and Their Influence on Behavior and Cognition. *Neuron*, 93(2), 259-280. doi: 10.1016/j.neuron.2016.12.013
- Wiecki, T., y Frank, M. (2013). A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychological Review*, 120(2), 329-355. doi: 10.1037/a0031542