



**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA**

19

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**EFFECTO DE LA CAPSAICINA EN EL EJE INTESTINO-
CEREBRO Y LA TOMA DE DECISIONES EN HUMANOS;
UN ESTUDIO DE NEUROECONOMÍA**

TESIS QUE PRESENTA
ING. MARIO GILBERTO BÁEZ YÁÑEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

ASESOR: DR. GUSTAVO PACHECO LÓPEZ

JURADO CALIFICADOR

PRESIDENTE: DR. JUAN CASTAINGTS TEILLERY.....

SECRETARIO: DR. EMILIO SACRISTÁN ROCK.....

VOCAL: DR. OSCAR ARIAS CARRIÓN.....

VOCAL: DR. GUSTAVO PACHECO LÓPEZ.....

JUNIO 2013

“- Minino de Cheshire -empezó Alicia tímidamente, pues no estaba del todo segura de sí le gustaría este tratamiento: pero el Gato no hizo más que ensanchar su sonrisa, por lo que Alicia decidió que sí le gustaba-. Minino de Cheshire, ¿podrías decirme, por favor, qué camino debo seguir para salir de aquí?

- Esto depende en gran parte del sitio al que quieras llegar - dijo el Gato.

- No me importa mucho el sitio... - dijo Alicia.

- Entonces tampoco importa mucho el camino que tomes - dijo el Gato.

- ... siempre que llegue a alguna parte - añadió Alicia como explicación.”

Lewis Carroll

AGRADECIMIENTOS

A las dos personas que me han demostrado con su ejemplo que las metas se convierten en triunfos cuando al trabajo duro se le suma pasión. Gracias papás por su apoyo y motivación constante.

A la persona que me hace sonreír. Gracias por comprender mi mundo y apoyarme incondicionalmente.

A mis profesores que me han enseñado, a lo largo de mi trayectoria académica, las bases para desarrollar mi potencial y todo el conocimiento que he adquirido, por dedicarme tiempo y confiar en mí. Gracias por su apoyo.

RESUMEN

Considerando la compleja interacción entre las vísceras y el cerebro, así como la reciente descripción de su impacto en la conducta humana, el objetivo principal de esta tesis fue conocer qué efectos tiene la capsaicina, componente activo del chile, en la toma de decisiones económicas en voluntarios sanos.

Para probar nuestras hipótesis se reclutaron 76 voluntarios, que mediante un cuestionario dietético estandarizado, logramos diferenciar 4 grupos dependiendo el consumo de chile en su dieta habitual (altos o bajos consumidores de chile a alta o baja frecuencia de consumo). También, realizaron una prueba para conocer su nivel de aversión al riesgo en un paradigma de tomas de decisiones. Desafortunadamente, se tiene un sesgo en la población estudiada debido a que no es homogénea la distribución de la población con respecto al consumo de chile.

Se logró clasificar a 50 voluntarios dependiendo su percepción al riesgo (65% población inicial), identificándolos en tres grupos (riesgo-fóbicos, neutros y riesgo-fílicos). Se seleccionaron a 10 voluntarios representativos de los grupos de los extremos (5 riesgo-fóbicos y 5 riesgo-fílicos). Utilizando imagenología por resonancia magnética funcional (fMRI), se conoció el funcionamiento cerebral al llevar a cabo una tarea de toma de decisiones en condición de riesgo, con un paradigma de eventos relacionados.

Como resultado de este trabajo experimental, se pudo documentar que existen diferencias en los umbrales de la activación cerebral, en particular en la corteza insular, modulada por los efectos de la capsaicina en respuesta a los estímulos del paradigma utilizado.

En resumen, los resultados de este trabajo soportan la proposición del papel relevante que juega la información visceral en la toma de decisiones. Así mismo, se puede concluir que la activación de la corteza insular se reduce por efecto de la capsaicina, indicando una posible interacción entre la ingesta del chile, la valoración del riesgo y toma de decisiones, abriendo así una nueva avenida de investigación en el estudio de la evolución de la conducta humana y la etnodieta.

Además, el trabajo que a continuación se presenta ha reunido a varias Divisiones (CBI, CBS, CSH) y Unidades UAM, así como ocurrido en estrecha cooperación con la Universidad de Zúrich en Suiza; además de ser un trabajo interdisciplinario que reunió diversos campos de estudio y conocimientos como Ingeniería Biomédica, Biología Experimental, Análisis Sensorial, Economía, Neurociencias, entre otras.

ABREVIATURAS

TRPV1.- Receptor transitorio vanilloide tipo1

IRM.- Imagenología por Resonancia Magnética

IRMf.- Imagenología por Resonancia Magnética funcional

CT.- Tomografía Computarizada (Computed Tomography)

PET.- Tomografía por Emisión de Positrones (Positron Emission Tomography)

NMR.- Resonancia Magnética Nuclear (Nuclear Magnetic Resonance)

UAM.- Universidad Autónoma Metropolitana

PEST.- Estimación de parámetros por evaluación secuencial (Parameter Estimation by Sequential Testing)

CI3M.- Centro Nacional de Investigación en Instrumentación e Imagenología Médica

VAS.- Escala Analógica Visual (Visual Analogue Scale)

TR.- Tiempo de Repetición

TE.- Tiempo Eco

FOV.- Campo de visión (Field of view)

GRE-EPI.- Gradiente eco-Imagenología ecoplanar (Gradient Echo-EchoPlanar Imaging)

T1 weighted.- Ponderación en T1

ÍNDICE

1. NEUROECONOMÍA.....	7
1.1. TOMA DE DECISIONES BAJO RIESGO E INCERTIDUMBRE.....	12
1.2. AVERSIÓN AL RIESGO.....	12
2. INTEROCEPCION VISCERAL: LA CORTEZA INSULAR.....	14
3. EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO.....	15
4. CAPSAICINA.....	16
4.1. PUNGENCIA, ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ACTIVIDAD SISTÉMICA...	17
5. IMAGENOLOGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA.....	18
5.1. IMAGENOLOGÍA CEREBRAL FUNCIONAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA...	23
6. OBJETIVOS.....	25
7. HIPÓTESIS.....	26
8. METODOLOGÍA	27
9. RESULTADOS.....	35
10. DISCUSIÓN.....	62
11. CONCLUSIÓN.....	67
12. METAS ALCANZADAS.....	68
13. REFERENCIAS.....	69
14. GLOSARIO.....	72
15. APÉNDICE.....	73

1. Neuroeconomía

En el siglo XVII, René Descartes, además de generar notables ideas en el área de las matemáticas y la fisiología humana, dio inicio a lo que hoy llamamos neurociencia. En sus escritos, establece que todo comportamiento puede ser cuantificado y modelado matemáticamente (Glimcher, 2003). En recientes años, las neurociencias han tenido un gran auge debido al rápido crecimiento de los conocimientos básicos y de los avances exponenciales en la tecnología biomédica; revelando así inequívocamente algunos secretos que están detrás del funcionamiento del cerebro. Es en este tenor que por su condición no invasiva y de una buena resolución temporal y espacial, la imagenología por resonancia magnética (IRM) se ha convertido en una herramienta fundamental para el estudio de las funciones del cuerpo humano, pero en especial la del cerebro (Kable, 2011).

Por otra parte, es de resaltar que durante la mayor parte del siglo XX diferentes disciplinas se especializaron sin vincularse e incluir los avances que se hacía en otros campos. Por ejemplo, la neurobiología ha dado importantes avances sobre el funcionamiento de los neurotransmisores involucrados en la toma de decisiones (Rangel, 2008); los psicólogos han desarrollado diferentes teorías conductuales sobre ciertas patologías o comportamientos (Kahneman, 1970); la economía ha tratado de modelar los procesos temporales por los cuales pasa un sistema y la toma de decisiones en la administración de los recursos que afecten a este sistema (Glimcher, 2004).

Las aproximaciones interdisciplinarias son características de una visión científica contemporánea. Actualmente, economistas, psicólogos y neurocientíficos están tratando de llegar a una sola y unificada disciplina.

Los economistas y los psicólogos desarrollan modernas herramientas conceptuales para comprender y modelar el comportamiento humano, mientras que los neurobiólogos proveen herramientas para el estudio de los mecanismos biológicos involucrados en este proceso.

Al respecto, la neuroeconomía incluye todas las disciplinas antes mencionadas, y tiene como objetivo principal el proveer una única teoría general del comportamiento humano durante la toma de decisiones (Loewenstein, 2008). Es decir, esta interdisciplina trata de entender los procesos que están ligados a las emociones y las acciones revelando los mecanismos neurobiológicos implicados en la toma de decisiones e identifica, cuantifica y predice el funcionamiento cerebral y la modulación de las diferentes redes neuronales activadas para tareas definidas en la resolución de problemas utilizando diseños de carácter económico (Glimcher, 2004; Camerer, 2005).

La mayoría de las ideas en neuroeconomía no son nuevas, de hecho, se regresa a las raíces de las teorías neoclásicas que tienen varios siglos de antigüedad. Cuando la economía se empezó a identificar como un nuevo campo de estudio, la psicología no existía como tal. Adam Smith (1723-1790) escribió un libro no tan popular, *La teoría de los sentimientos morales* (1759), donde identifica principios fisiológicos del comportamiento individual que son sin duda igual de profundos que sus observaciones económicas. El libro introduce un destello de ideas sobre la psicología humana, donde la mayoría de sus discusiones son desarrolladas en la neuroeconomía hoy en día. Con este marco, el rechazo de la psicología de forma académica por los economistas produjo el inicio de la revolución neoclásica, donde los fundamentos principales de esta modificación de pensamiento es la consideración del comportamiento económico inferido de las suposiciones de la naturaleza, es decir, la psicología del *homo economicus*. Al inicio del siglo XX, los economistas esperaban convertir su disciplina en una ciencia natural, además, donde la psicología empezaba a emerger y no estaba construida de una forma científica.

Es entonces cuando las ideas de psicólogos y economistas convergen en una unificada disciplina para la comprensión del comportamiento humano mediante la descripción de teorías que describieran el funcionamiento del cerebro en cuestiones económicas.

Aunque existen diferentes definiciones de economía, una de las más utilizadas es la del economista Lionnel Robbins (1898-1984); *"la economía es la ciencia que estudia la conducta como una relación entre fines y medios limitados que tienen diversa aplicación"*. En esta definición existen dos conceptos importantes, los *fines o nuestras necesidades y los medios*. Robbins propone que nuestro instinto es satisfacer nuestras necesidades, sin embargo también identifica que para los seres humanos estas pueden ser infinitas, mientras que los medios ciertamente son limitados. Por otra parte, el psicólogo Abraham Maslow (1908-1970) describe y prioriza mediante una gráfica piramidal las necesidades que deben ser satisfechas por un ser humano para gozar de una vida plena (Fig.1).



Fig.1 Pirámide de Maslow (Finkelstein, 2007)

Es decir, Maslow propone que cada vez que se satisfacen las necesidades básicas, como las fisiológicas y de seguridad, se podrá ir escalando la pirámide para alcanzar la autorrealización, que es el fin último del individuo en lo particular, y de la humanidad en lo general.

Para producir los bienes y servicios que satisfacen nuestros *finés*, tenemos que emplear *medios* (también conocidos como recursos), los cuales son finitos. Para esta corriente de pensamiento económico, nuestros medios son y serán siempre insuficientes. Entonces, si se requiere satisfacer las necesidades con los recursos que tenemos, se tienen que tomar prioridades ante la urgencia de satisfacerlas, a este proceso se le conoce como *toma de decisiones*.

La toma de decisiones inicia cuando hay que *elegir* entre las alternativas o posibles soluciones a un problema. Este proceso es común a todos los seres vivos que poseen un sistema nervioso central, puesto que continuamente tiene que tomar decisiones, eligiendo entre las alternativas disponibles y optando por la que produzca una mayor satisfacción (Camerer, 2003).

Es importante aclarar que entendemos por *elegir*, al proceso de asignar un valor diferente o una probabilidad a cada una de las posibles alternativas (Tobler, 2005). Esta probabilidad puede depender de preferencias personales, posibles incentivos y la satisfacción que se crea en el individuo. Cuando se elige una alternativa sobre las demás existentes, se conoce como **costo de oportunidad o riesgo**, que es el valor de la opción que no se tomó o no se realizó por la que se está eligiendo.

Como ya se mencionó, la escuela neoclásica de economía modela el comportamiento humano asumiendo como premisa principal que el individuo actúa *racionalmente* (*homo economicus*), es decir, un sujeto elige de entre todas las alternativas posibles, aquella a la que asigna más valor. Sin embargo como se verá en la Sección 1.2, evidencias provenientes de la economía cognitiva cuestiona ampliamente esta propuesta, indicando que la toma de decisiones no es un proceso racional, y tampoco sigue una función lineal.

¿Cómo es que el cerebro pondera las diferentes probabilidades de las posibles alternativas y cómo se asigna la satisfacción o recompensa? Estos son algunos de los problemas actuales que la neuroeconomía se propone responder.

Newsome y sus colegas (Newsome, 1989) revelaron por primera vez los sustratos neurobiológicos básicos de la toma de decisiones. Platt y Glimcher han aportado avances importantes cuando extendieron los trabajos de Newsome proponiendo que la corteza parietal posterior podría jugar un rol en la toma de decisiones en un sentido económico (Platt, 2008; Glimcher, 2005), y esto podría codificar lo atractivo de tomar una decisión en particular. Así mismo, Schultz y Tobler han dedicado sus esfuerzos en comprender como funciona el cerebro ante los valores esperados objetivos y subjetivos de las recompensas de las posibles alternativas que un ser vivo puede tomar para elegir la de mayor satisfacción y correlacionarlo con la actividad de la corteza prefrontal (Schultz, 2008; Tobler, 2005), que es la encargada de evaluar las recompensas. Otra de las hipótesis que sustenta y fundamenta esta tesis, son las teorías que proponen Preuschoff y Bossaerts, donde se relaciona la activación de la corteza insular con la predicción de los riesgos ante la toma de decisiones bajo riesgo (Preuschoff, 2008; Bossaerts, 2010) (Fig.2). Estos autores, identificaron que la activación de esta neocorteza está encargada de ponderar los posibles errores en la toma de decisiones.

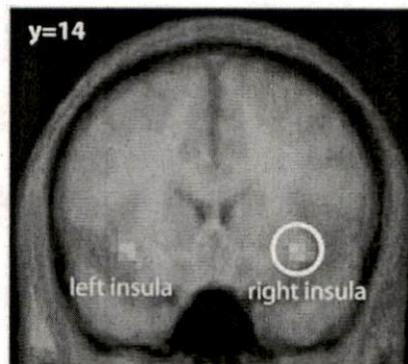


Fig.2 Activación bilateral en la ínsula relacionada con la predicción del riesgo (Preushoff, 2008)

1.1. Toma de Decisiones bajo Riesgo e Incertidumbre

El término *riesgo* tiene acepciones dependiendo del área de estudio que se trate (Christopoulos, 2009; D'Acremont, 2009). Los riesgos pueden tener un sentido positivo o negativo, pero en general tienen una connotación de pérdida. El objetivo de identificar los riesgos es ponderarlos con base en sus consecuencias, decidir la aceptación o no de los mismos, y tomar provecho de su existencia. Por lo tanto no se trata necesariamente de evitarlos o de protegerse contra ellos. El quehacer cotidiano del hombre implica necesariamente y a cada momento hacer frente a ciertos riesgos, y ello puede tener consecuencias no deseadas. En el contexto neuroeconómico, el término *riesgo* también se refiere a situaciones donde el sujeto que toma la decisión conoce con cierta probabilidad los posibles resultados que podría obtener al escoger una de las alternativas para resolver un problema, esto puede ser descrito como un conjunto de resultados y sus probabilidades, o en términos estadísticos, por la media, la varianza y el sesgo de la posible función de distribución probabilística de los resultados. Por el contrario, el término de *incertidumbre* se refiere a situaciones donde las probabilidades de los diferentes resultados no pueden ser expresadas con exactitud matemática, puesto que la repetición de estos eventos azarosos no genera una distribución de frecuencias que sigan una función de probabilidad.

1.2. Aversión al Riesgo

La teoría de la utilidad esperada subjetiva propuesta por Savage en 1954, posteriormente desarrollada por los trabajos de Ramsey y von Neumann, supone que los individuos actúan racionalmente tratando de maximizar la *utilidad esperada*. La utilidad esperada se puede definir como el valor subjetivo de una alternativa.

Esta ponderación toma en cuenta la aversión al riesgo que pueda presentarse, esto es, el individuo podría rehusarse a participar en un juego favorable (Un juego favorable o parejo tiene un valor esperado cero, por lo que no tiene utilidad).

A finales de los 1970's, el psicólogo Daniel Kahneman revoluciona la visión neoclásica de la economía, evidenciando que los humanos presentamos un sesgo conductual evitando situaciones de pérdida, lo cual identifica y documenta experimentalmente y lo denomina como **aversión al riesgo** (Kahneman, 1979). Kahneman describe que la función de utilidad de la mayoría de los sujetos es cóncava, y no lineal, demostrando una disminución de la utilidad marginal de riqueza. La actitud de riesgo está directamente relacionada con la curvatura de la función de utilidad: los individuos neutrales al riesgo tienen una función de utilidad lineal, mientras que individuos tomadores de riesgos tiene una función de utilidad convexa y los individuos aversivos al riesgo tienen una función cóncava (Fig.3).

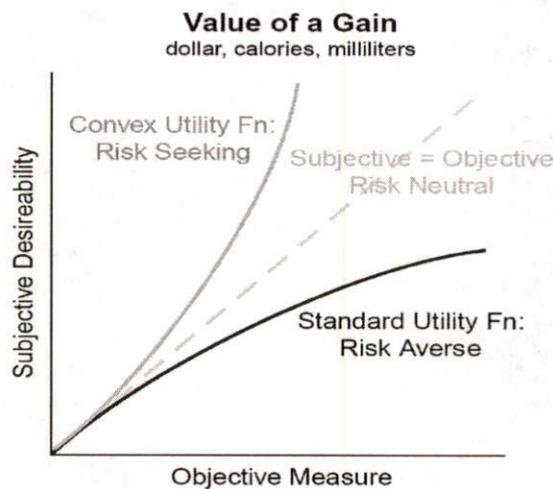


Fig.3 Curva de aversión al riesgo. La línea negra indica la relación que existe entre la valoración objetiva y subjetiva de una acción cuando una persona presenta aversión al riesgo; la línea continua gris indica el comportamiento de una persona cuando no presenta aversión por el riesgo; la línea punteada indica cuando una persona es indiferente a los riesgos o neutra ante ellos (Glimcher, 2004).

2. Interocepción visceral: la corteza insular

Evidencia experimental indica que los primates tienen una activación cortical relacionada con la actividad homeostática aferente relacionada con las diferentes condiciones de los tejidos del cuerpo. Además, los humanos percibimos estimulaciones corporales que nos proporcionan una sensación de nuestra condición física y es fundamental para nuestro humor y estado emocional (Paulus, 2010).

La corteza insular está implicada en una amplia variedad de condiciones y comportamientos, desde la distensión del intestino y orgasmos, hasta adicción a sustancias, el amor materno, entre otras (Craig, 2002). Evidencia experimental indica que la corteza insular es la encargada de generar las experiencias interoceptivas del cuerpo, esto es, tener sensaciones (aunque no necesariamente conscientes) de nuestro cuerpo como son dolor, hambre, sed, deseo sexual, sensación de frío, entre otras (Critchley, 2004). (Fig.4). Recientemente también esta neocorteza se le ha relacionado en la toma de decisiones (Craig, 2009).

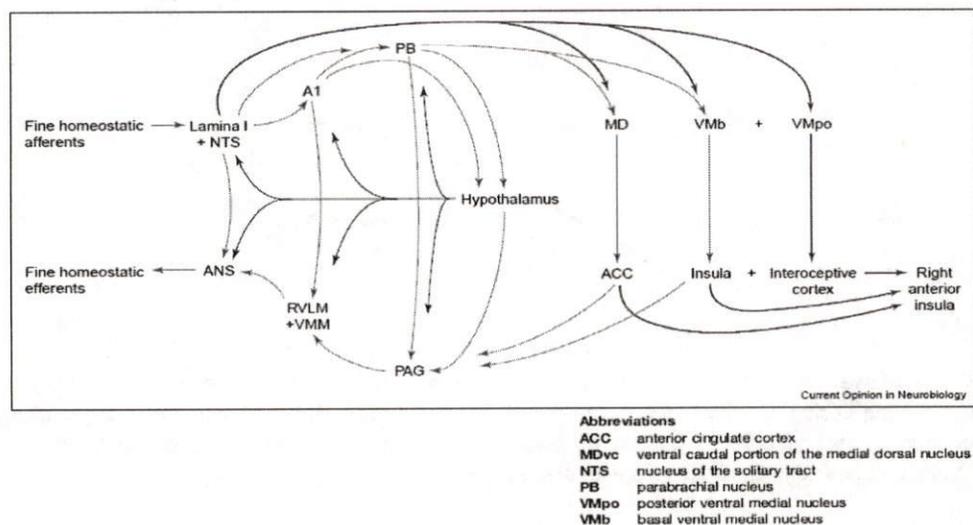


Fig.4 Mapa de organización del sistema aferente homeostático y sus extensiones hacia el cerebro. Se propone que en humanos, la representación interoceptiva tiene una meta-representación en la corteza anterior derecha de la ínsula que está asociada con el sentimiento del yo o la conciencia (Craig, 2003).

3. Eje microbiota-intestino-cerebro

Durante los últimos 10 años, se han demostrado que el cuerpo humano no es un individuo aislado (Ackermann, 2012), sino es más bien un complejo ecosistema móvil y dinámico que contiene 100 trillones de bacterias, entre 500 a 1,000 especies diferentes que habitan los epitelios; en especial el intestinal (Bengmark, 2013). Dentro de los primeros días de vida, los epitelios son colonizados por microorganismos, la mayoría alojándose en el intestino; llamados microbiota intestinal (erróneamente identificada y nombrada como flora intestinal) (Bercik, 2012).

Durante la ontogenia y la filogenia, la microbiota ha desarrollado una relación mutualística con el huésped. En particular se ha documentado su papel preponderante en el correcto desarrollo del sistema inmune y neurodesarrollo (Collins, 2009). Este ecosistema microbiano además sirve como protección contra patógenos, ayuda a digerir sustancias para transformarlas en nutrientes, neutraliza drogas y modula el metabolismo. Más recientemente, se ha caracterizado el papel relevante que tiene la microbiota intestinal en la percepción visceral, i.e. interocepción, (Bercik, 2011), así como modulando funciones cerebrales básicas e inclusive modificando funciones cognitivas y el comportamiento (Neufeld, 2009).

Además de la ya identificada comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino, se ha documentado la existencia del eje microbiota-intestino-cerebro (Bravo, 2012; Fig. 5) manteniendo comunicación neurohumoral bidireccional entre el cerebro y tracto gastrointestinal, pero ahora incluyendo a la microbiota. Estas rutas de comunicación incluyen el sistema nervioso central y autónomo, el sistema nervioso entérico, el sistema neuroendocrino, y el sistema inmune (Furness, 2012). Se ha reportado que infecciones e inflamación del intestino producen enfermedades con componentes neuropsicopatológicos, como depresión, ansiedad y disfunciones cognitivas.

Así mismo, estudios en ratones libres de gérmenes, indican que la microbiota intestinal influye en el desarrollo postnatal de la respuesta hipotalámica-pituitaria ante el estrés (Cryan, 2011).

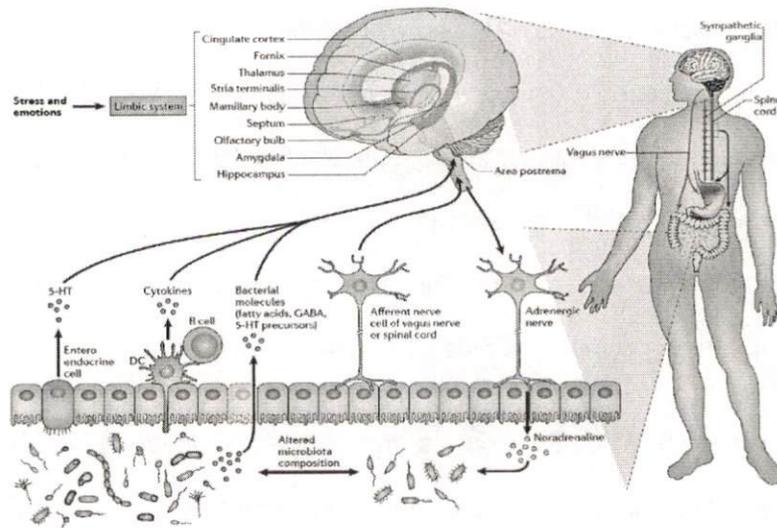


Fig.5 Representación de las vías neurales, inmunológicas, endocrinas y metabólicas por los cuales la microbiota influye el cerebro y la propuesta de los distintos componentes del eje microbiota-intestino (Collins, 2012)

4. Capsaicina

Los capsaicinoides son los compuestos responsables de la pungencia (sensación de ardor o dolor) de los chiles y sus productos. Los chiles son la fruta de las plantas del género *Capsicum*. Estos son usados ampliamente en diversas partes del mundo por sus características sensoriales: color, pungencia y aroma (Chaiyasit, 2009).

La pungencia se debe a la presencia de químicos característicos del grupo de capsaicinoides. Los 2 compuestos químicos más abundantes en los capsaicinoides son la *capsaicina* y la *dihidrocapsaicina* (Al Othman, 2011). La capsaicina también es considerada como un compuesto que tiene efectos y propiedades farmacéuticas o nutraceuticas. Se ha usado como analgésico y se han propuesto varios otros efectos terapéuticos (Hayman, 2008).

La capsaicina produce un gran número de efectos fisiológicos y farmacológicos en el tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular y respiratorio, así como en los procesos de sensación y de termoregulación (Westerterp-Plantenga, 2005). Sin embargo, en altas concentraciones, los capsaicinoides puede generar impactos negativos sobre la salud (Martini, 2012). Todos estos efectos se deben principalmente a que los capsaicinoides activan receptores específicos en neuronas aferentes primarias como aquellas del nervio vago (Mazzone, 2006).

4.1. Pungencia, absorción, distribución y actividad sistémica

Cuando se introduce en la cavidad oral, la capsaicina se difumina a través del epitelio lingual y se une a los receptores de potencial transitorio vanilloide tipo 1 (TRPV1) produciendo la sensación de picor, además de activar las neuronas sensoriales (Lawless, 1984). El receptor TRPV1 es un canal iónico no selectivo que puede ser activado por una serie de estímulos físicos y químicos exógenos y endógenos, incluyendo temperaturas mayores a 43 °C y cambios de pH (Lawless, 2000). Los receptores TRPV1 se encuentran en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico y están involucrados en la transmisión y modulación del dolor (Szallasi, 2009). Estos receptores no son específicos para canales de calcio, pero cuando la capsaicina se une a ellos, estos canales se abren, aumentando la afinidad a los iones de calcio. El flujo de calcio influye sobre los neurotransmisores dando la sensación de picor en bajas concentraciones y de quemazón y dolor en altas concentraciones. La activación prolongada resulta en un agotamiento de neurotransmisores presinápticos causando reducción en la respuesta a este compuesto. De acuerdo con López-Carrillo y colegas, en México los bajos consumidores de chile consumen un equivalente a menos de 3 chiles jalapeños por día (<30 mg capsaicina), mientras que los altos consumidores de chile consumen en su dieta diaria entre 9 y 25 chiles jalapeños diarios (90-250 mg capsaicina) (López-Carrillo, 2012).

La capsaicina es absorbida con una gran eficacia (80%) en el estómago y el intestino delgado (Kuda, 2004). Se tiene una limitada información, pero los datos sugieren que es metabolizado por varias enzimas citocrómicas (P450) en el hígado. Una vez en la circulación, la albumina transporta a la capsaicina a las glándulas adrenales donde ésta estimula la liberación de catecolaminas al torrente sanguíneo. En la Fig.6 se muestra la farmacocinética de la capsaicina en sangre en humanos, donde 10 minutos después de la ingesta oral de la chile encapsulado (equivalente a 26.6 mg de capsaicina), el compuesto ya se puede detectar en el torrente sanguíneo, alcanzando un máximo en circulación a los 47 min y desapareciendo completamente después de 100 minutos.

Pharmacokinetic parameters	Mean \pm S.E.M.
C_{max} (ng/ml)	2.47 \pm 0.13
T_{max} (minute)	47.08 \pm 1.99
AUC_{0-1} (ng.min/ml)	103.60 \pm 11.3
$T_{1/2}$ (minute)	24.87 \pm 4.97

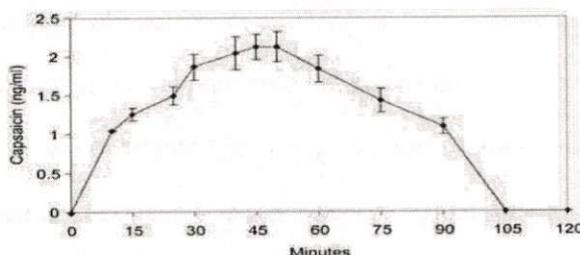


Fig.6 Farmacocinética promedio de la capsaicina en 12 voluntarios sanos. Después de la ingesta de la capsaicina, este compuesto puede ser identificado en el plasma sanguíneo a los 10 minutos. La concentración de capsaicina máxima en el plasma es de 2.47 ng/ml y en un tiempo de aparición de 47.08 min (Chaiyasit, 2009).

5. Imagenología por Resonancia Magnética

La ventaja que se tiene para tomar imágenes del cerebro humano activo con diferentes modalidades de imagenología ha facilitado nuestra forma de estudiar las interacciones entre el cerebro y el intestino en individuos, tanto en estados de salud como en patológicos (Drossman, 2005).

La IRM, (comúnmente conocida como MRI por sus siglas en inglés), es una poderosa técnica de imagenología no-invasiva que ha tenido un papel importante tanto en los diagnósticos clínicos y planeaciones de cirugías, como en la investigación y comprensión de principios y funciones fisiológicos.

A diferencia de otras técnicas de imagenología, la IRM no requiere exponer al sujeto a radiación ionizante, como en el caso de la Tomografía Computarizada (CT) o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) por mencionar algunas, por lo que es una técnica de imagenología inocua, que hace posible diagnosticar enfermedades, estructuras anatómicas y funcionales en personas de cualquier edad. La IRM es una modalidad de imagen poderosa debido a su flexibilidad y sensibilidad a detectar señales de diferentes tejidos.

La IRM es una técnica que se basa en el fenómeno de la Resonancia Magnética Nuclear (NMR por sus siglas en inglés), la cual se puede explicar cómo la interacción que tienen las partículas que poseen una propiedad llamada "espín", con un campo magnético externo (B_0). Este fenómeno fue descubierto por Bloch y Purcell en 1946. La partícula dominante para la obtención de señal es el protón de hidrógeno y su interacción con el campo magnético externo; dando como resultado un movimiento de precesión del espín en la dirección del campo magnético externo. Desde el punto de vista de la mecánica clásica, un objeto que tiene un movimiento circular con cierta frecuencia produce un *momento angular* (p) perpendicular al plano donde se mueve. Suponemos que este objeto tiene carga eléctrica, que aunado al momento angular crea una corriente eléctrica; ésta corriente genera un *momento magnético* (μ).

Ahora, desde el punto de vista de la mecánica cuántica, todas las partículas elementales tienen una propiedad física intrínseca llamada espín; esto es, el protón está rotando sobre su eje.

Al ser una partícula con masa y al estar en movimiento, se crea un *momento angular* (L) que es cuantizado y es dependiente del número de espín cuántico (I) y la constante de Planck (h). Además, el protón es una partícula con carga positiva, lo que da como resultado un *momento magnético* (Fig.7).

$$L = \left(\frac{h}{2\pi} \right) \sqrt{I(I+1)}$$

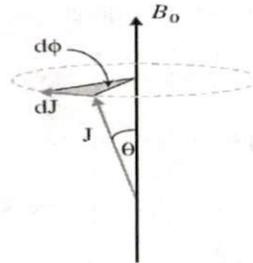


Fig.7 Representación geométrica del momento magnético del protón en un campo externo B_0 . (McRobbie, 2006)

El protón tiene una frecuencia giromagnética fundamental en su estado libre. Cuando se introduce dentro de un campo magnético externo (B_0) lo suficientemente intenso para cambiar la frecuencia de su momento magnético, el protón sufre un cambio de frecuencia relativo al efecto del campo magnético externo B_0 adquiriendo energía magnética. A este efecto se le conoce como precesión a la frecuencia de Larmor.

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

donde

$$\omega_0 = \text{frecuencia de Larmor [MHz]}$$

$$\gamma = \text{razón giromagnética del protón de Hidrógeno [42.58 MHz/T]}$$

$$B_0 = \text{intensidad del campo externo [T]}$$

Para un protón con un espín cuántico de $I = \frac{1}{2}$, sólo puede tener 2 posibles niveles de energía, paralela o anti-paralela al campo B_0 (Fig.8); cuando el espín se alinea de forma paralela al campo B_0 se dice que está en un estado de baja energía, al

contrario, cuando está en posición anti-paralela al campo B_0 , se conoce como estado de alta energía.

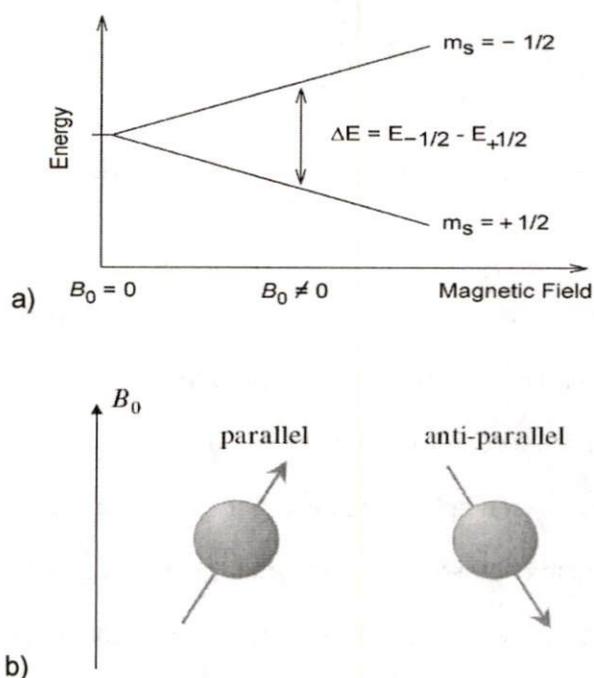


Fig.8 a) Energía del espín nuclear en función de la intensidad del campo magnético externo. b) Diagrama ilustrativo de las posiciones paralela o antiparalela del espín (McRobbie, 2006).

La diferencia entre partículas que están paralelas y anti-paralelas al campo B_0 es en exceso pequeño. Esta distribución no uniforme entre los dos estados ocurre debido a que los espines tienden a ser más estables en el estado de baja energía que en el de alta energía. Aunque esta diferencia es mínima, es suficiente para ser observable y generar un vector de magnetización de un sistema de espines. El fenómeno de la resonancia magnética de los protones se logra cuando se aplica un campo magnético oscilante a la frecuencia de Larmor llamado B_1 y es perpendicular al eje z del momento magnético, esto hace que los espines empiecen a precesar de forma sincronizada; se dice que están en fase, y debido a la diferencia de espines entre estados, se puede observar un vector de magnetización a lo largo del eje $z+$ de la muestra (Fig.9).

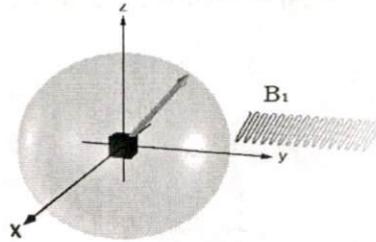


Fig.9 Representación de la excitación del protón mediante el campo magnético B_1 (McRobbie, 2006).

Inmediatamente después de la excitación del campo B_1 , la magnetización rota en el plano xy y es conocida como magnetización transversal o M_{xy} . Es esta magnetización la que da origen a la señal de RM que es recibida por la antena. Sin embargo, la señal de RM se desvanece rápidamente debido a 2 procesos independientes que reducen la magnetización transversal, provocando un regreso al estado estable presente antes de la excitación. Estos procesos son la relajación longitudinal (T_1) y la relajación transversal (T_2). A este efecto se le conoce como el decaimiento de inducción libre (FID, por sus siglas en inglés).

Para poder registrar estas ondas, se necesitan antenas que capten la energía liberada por las partículas y poderla convertir en una imagen médica mediante el procesamiento y digitalización de las señales captadas por ésta, dando como resultado una imagen en distintos tonos de gris.

Mediante codificación espacial, se obtiene la señal del conjunto de protones de cada punto espacial. Cuando se tiene toda la información, esta se procesa para obtener la imagen mediante la transformada de Fourier (Fig.10).

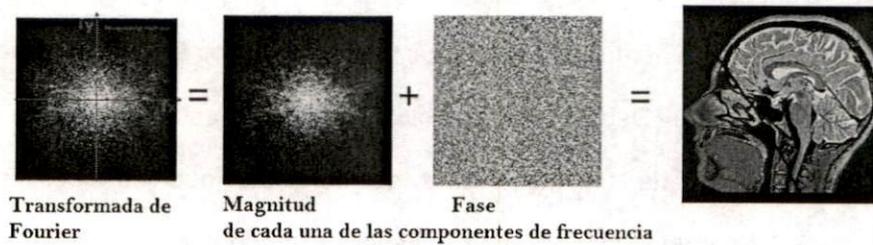


Fig.10 Representación de cómo se forma una imagen a partir de la transformada inversa de Fourier

En resumen la IRM funciona (Fig.11) de la siguiente manera:

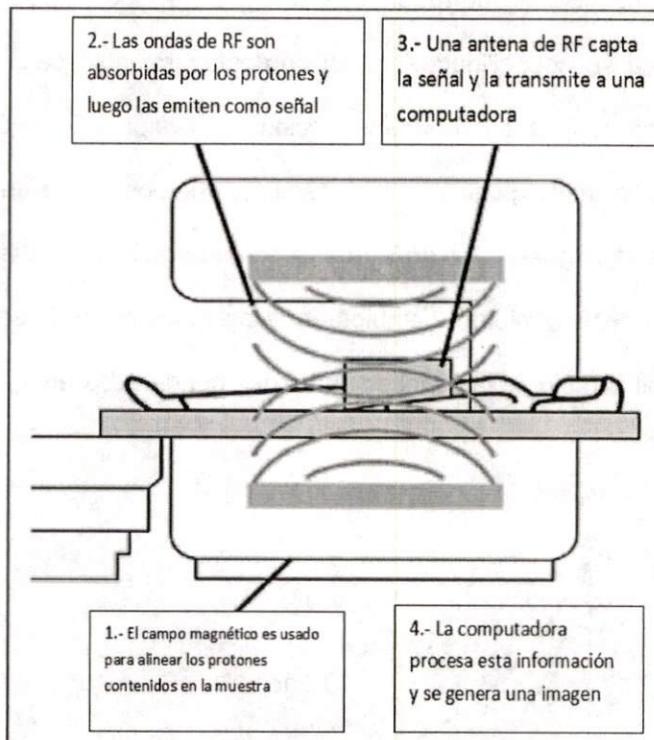


Fig.11 Representación del funcionamiento de la IRM.

5.1. Imagenología Cerebral Funcional por Resonancia Magnética

El cerebro, como cualquier otro órgano del cuerpo requiere un suministro de oxígeno para metabolizar glucosa y proveer de energía para las distintas funciones celulares (Logothetis, 2004). En los años 1930's se demostraron las propiedades magnéticas de la hemoglobina y su dependencia a la cantidad de oxígeno que lleva.

La Imagenología por Resonancia Magnética funcional (IRMf) utiliza los cambios metabólicos y respuesta hemodinámica para inferir los cambios locales de la actividad neuronal (Cohen, 1998). Debido a que el flujo sanguíneo está relacionado con la actividad neuronal, existe un mecanismo de contraste que es sensible a la dependencia del nivel de oxigenación en la sangre llamado contraste BOLD por sus siglas en inglés (Blood Oxygen Dependent Level) (Ogawa, 1990). La deoxihemoglobina es una molécula paramagnética mientras que la oxihemoglobina es diamagnética. La presencia de la deoxihemoglobina en los vasos sanguíneos causa una diferencia de susceptibilidad magnética en ellos y en los tejidos que los rodean. Dicha diferencia de susceptibilidades causa un desfase acelerado en la señal emitida por los protones, causando una reducción en el valor de T_2 conocida como T_2^* . La presencia de deoxihemoglobina en los vasos sanguíneos causa un oscurecimiento en los voxels de la imagen. Debido a que la oxihemoglobina es diamagnética y no produce el mismo desfase, cambios en la oxigenación de la sangre puede ser observada como el cambio de la señal en imágenes ponderadas en T_2^* (Fig.12).

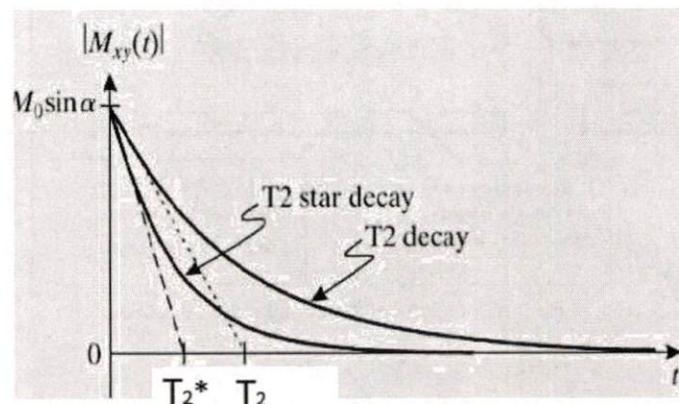


Fig.12 Representación de la diferencia del FID entre T_2 y T_2^* . La T_2^* es la señal que se utiliza para inferir que existe un desfase en la señal debido a la presencia de deoxihemoglobina y la susceptibilidad magnética producida por esta (Haacke, 1999).

6. OBJETIVOS

GENERAL

Considerando la interacción del eje intestino-cerebro, se evaluará el efecto de la capsaicina (chile) en la percepción del riesgo y la toma de decisiones mediante Imagenología por Resonancia Magnética funcional.

PARTICULARES

- Se diferenciará a la población respecto a su consumo de chile habitual
- Se clasificará a la población dependiendo de su nivel de aversión al riesgo en un paradigma conductual de toma de decisiones bajo riesgo
- Analizar la actividad neural de la corteza insular durante la toma de decisiones en dos condiciones, a) bajo el efecto de la capsaicina vs. b) en condición placebo en un paradigma de toma de decisiones bajo riesgo.

7. HIPÓTESIS

El consumo de chile (capsaicina) impactará en el eje intestino-cerebro provocando una alteración en la percepción del riesgo y por consiguiente influenciando la toma de decisiones.

Hipótesis particulares:

1. El consumo habitual de chile en la dieta modificará la valoración del riesgo.
2. La activación de la corteza insular durante la medición del riesgo dependerá del grado de aversión al riesgo.
3. La activación de la corteza insular durante la medición del riesgo será modulada por la capsaicina
4. La administración de capsaicina encapsulada modificará la toma de decisiones, disminuyendo la percepción del riesgo.

8. METODOLOGÍA

8.1 Estancia de capacitación en Suiza



Para el inicio de este proyecto, fue fundamental el trabajo que realicé con el Profesor P. Tobler y el Dr. C. Burke durante la estancia (septiembre-noviembre, 2012) en el Departamento de Economía, de la Universidad de Zúrich, Suiza. Durante este periodo aprendí las ideas básicas de la neuroeconomía, a utilizar el software especializado para el desarrollo de los paradigmas y su implementación en dicho software. Realicé pruebas piloto en el escáner del Laboratorio de Investigación de Sistemas Sociales y Neurales (SNS Lab: www.sns.uzh.ch) para conocer el manejo del equipo Philips Achieva de 3 Teslas y probar el buen funcionamiento y programación de los paradigmas implementados. Una vez adquiridas las imágenes prueba, continué con el aprendizaje del uso del software SPM8 para el análisis de las imágenes de IRMf. Adicionalmente, participé en un curso de seguridad de IRM impartido por el Instituto Federal Suizo de Tecnología (ETH) Zúrich.

8.2 Reclutamiento



Se reclutarán voluntarios estudiantes de las 3 Divisiones de la UAM Unidad Iztapalapa.

Los criterios de inclusión serán, a) sexo masculino, b) edad entre 18 y 30 años, c) saludables, d) dieta normal, e) diestros; mientras que los criterios de exclusión serán a) enfermedades neuropsicológicas, b) imposibilidades para ingresar al escáner, c) excesivo consumo de alcohol y d) que no estén dispuestos a participar en las diferentes etapas en las que se divide el proyecto. Al inicio del reclutamiento, se les explicará las etapas en que está dividido el proyecto y se les solicitará a los voluntarios que contesten un sencillo cuestionario para conocer que alimentos conforman su dieta. Mediante este cuestionario se estimará el consumo de capsaicina para así, clasificarlos en 4 grupos: *altos o bajos consumidores de chile a alta o baja frecuencia de consumo*. Además, se les explicará que por su participación en las diferentes etapas del proyecto, a manera de remuneración, se les otorgará un estímulo económico dependiendo del número de horas empleadas y los resultados obtenidos en los paradigmas de la evaluación del riesgo y la toma de imágenes funcionales.

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética, de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería, UAM Iztapalapa.

8.3 Evaluación de la Percepción del Riesgo



Para evaluar la percepción del riesgo, se utilizará el paradigma conductual desarrollado por Christopoulos (Christopoulos, 2008). Este paradigma está basado en un sencillo juego donde cada voluntario tiene que elegir una de dos opciones que se le ofrecen: a) una lotería con el 50% de probabilidad de ganar cualquiera de las dos cantidades de esa opción o b) elegir una cantidad con el 100% de probabilidad de ganar. El juego se realiza bajo dos condiciones, una con poca varianza (i.e. condición Bajo Riesgo) y otra con mucha varianza (i.e. condición Alto Riesgo).

El juego inicia con una cantidad segura aleatoria teniendo como rango límite los valores de la lotería; dependiendo la respuesta del voluntario, se calcula una nueva cantidad segura mediante el uso del algoritmo PEST (Parameter Estimation by Sequential Testing; Luce 2000) que está diseñado para determinar el valor mínimo perceptible e indistinguible del voluntario a ganar o perder en la condición que realiza (Fig.13).

	Evaluación	Decisión								
a)	<table border="1"> <tr> <td>60</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td></td> </tr> </table>	60	52	40		<table border="1"> <tr> <td>60</td> <td>→ 52</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td></td> </tr> </table>	60	→ 52	40	
60	52									
40										
60	→ 52									
40										
b)	<table border="1"> <tr> <td>90</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td></td> </tr> </table>	90	52	10		<table border="1"> <tr> <td>90</td> <td>← 52</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td></td> </tr> </table>	90	← 52	10	
90	52									
10										
90	← 52									
10										

Fig.13 Representación de la tarea de Christopoulos. a) El cuadro de evaluación muestra la oferta de las 2 opciones en condición de bajo riesgo; El cuadro de decisión muestra con la flecha amarilla la opción elegida por el voluntario, indicando que prefiere la opción segura sobre la lotería. b) El cuadro de evaluación muestra la oferta de las 2 opciones en condición de alto riesgo; El cuadro de decisión muestra con la flecha amarilla la opción elegida por el voluntario, indicando que prefiere la opción de la lotería sobre la cantidad segura.

La prueba se realizará en las instalaciones del Centro Nacional de Investigación en Instrumentación e Imagenología Médica (CI3M, www.ci3m.mx), donde cada voluntario acudirá en un horario estipulado. La prueba se realizará en un cuarto aislado de distracciones visuales y auditivas, solo contará con una computadora.

La tarea será desplegada en una pantalla y el voluntario marcará su respuesta mediante las flechas izquierda y derecha del teclado. Antes de comenzar la prueba, cada voluntario leerá con atención el instructivo. Se le explicará que esta etapa consiste en 3 sesiones y que solamente se le dará el dinero acumulado de una sola sesión, esa sesión será seleccionada mediante un sorteo.

Además, el voluntario evaluará su autopercepción sobre el grado de arrojo utilizando una escala analógica visual (visual analogue scale: VAS, Fig.13, Bartoshuk, 2003). En una línea horizontal se le solicitará que indique con una línea vertical que tan aversivo o arriesgado se considera para tomar una decisión con riesgo ese día, donde el extremo izquierdo es *Totalmente aversivo* y el extremo derecho es *Totalmente Arriesgado*, la línea horizontal = 10 cm (Fig.14). En cada sesión el voluntario contestará el VAS.

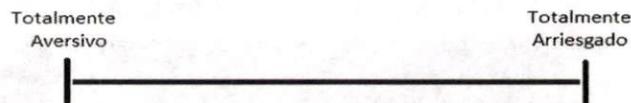


Fig.14 Representación de la escala VAS. El voluntario calificaba su autopercepción sobre el grado de arrojo en la escala visual.

Durante la primera sesión se le mostrará al voluntario el juego en una etapa de prueba para que se familiarice y no haya dudas durante la etapa de experimentación. En la primera sesión, el sujeto tendrá tiempo ilimitado para contestar cada una de las opciones que se despliegan en la pantalla. La segunda sesión se realizará 7 - 9 días después, realizando el mismo procedimiento, pero con un límite de tiempo de 3 segundos para contestar, si no contesta, el algoritmo le marcará error. Cuando junte 3 errores el juego terminará y no habrá dinero acumulado en esa sesión. La tercera sesión, se realizará 7 - 9 días después de la segunda sesión, sólo que el voluntario contará con 1.8 segundos para contestar y sólo podrá tener 2 errores, sino, el juego terminará y no habrá dinero acumulado para esa sesión.

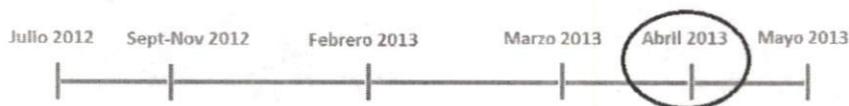
8.4 Selección de Voluntarios para Evaluación de Decisiones



De los voluntarios se seleccionará a una muestra (n=10) para continuar con la fase del análisis de actividad cerebral por IRMf.

Se elegirán a 5 voluntarios identificados como *riesgo-fílicos* y 5 voluntarios identificados como *riesgo-fóbicos* para realizar el siguiente experimento. Los voluntarios serán seleccionados en base a la coherencia de sus resultados, tanto en la media del VAS como en la media de la condición de alto riesgo. A estos 10 voluntarios se les informará de su selección y se les explicará la tarea a realizar dentro del resonador, además de informarles que deberán consumir una cápsula, la cual podría contener capsaicina o placebo pero los voluntarios desconocerán esta condición. Se espera que los 10 voluntarios proporcionen su consentimiento expreso por escrito para poder realizar el experimento, de ser el caso contrario, se seleccionará otro sujeto.

8.5 Evaluación de decisiones y análisis de fMRI



Se adoptará el paradigma conductual desarrollado y validado por Preushoff y colegas (Preushoff, 2008). Este paradigma conductual identifica y separa procesos clave en la toma de decisiones: i) valoración del riesgo; ii) predicción del riesgo, iii) error en la predicción del riesgo y iv) el valor esperado del juego.

La tarea consiste en darle una cantidad de dinero al voluntario con el cual irá realizando apuestas. De 2 cartas que se le mostrarán al sujeto a través de una pantalla, se le invita a que adivine si el valor de la segunda carta que se le mostrará, será mayor o menor que el de la primera. Las cartas pueden tener un valor del 1 al 10. Cuando el sujeto decide, apuesta una cantidad de dinero a su respuesta. Después de mostrarle las dos cartas (secuencial y espaciadamente), se le pregunta al voluntario si ganó o perdió la apuesta que hizo al inicio del juego (Fig.15). En caso de haber ganado, se le premiará con el doble del monto de la apuesta, si pierde o contesta mal, pierde el monto apostado. El juego se vuelve a repetir con el reemplazo aleatorio de las cartas.

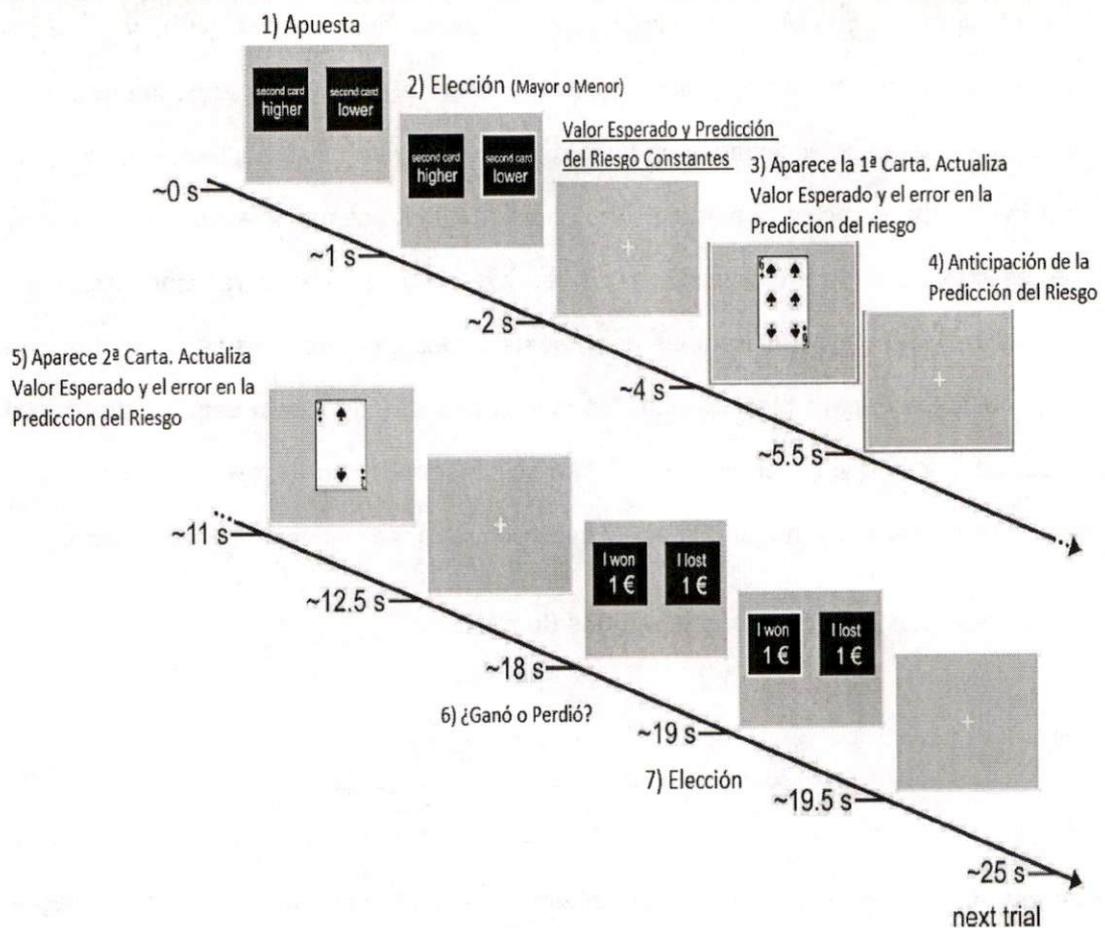


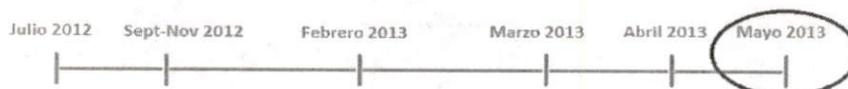
Fig.15 Representación de las pantallas y eventos que componen la tarea dentro del resonador (Modificado de Preushoff, 2012).

Cada voluntario realizará este juego 90 veces por sesión dentro del resonador, en la cual los tiempos entre los eventos es variable ($7 \pm 1.5 \text{ seg}$) para mantener la atención del sujeto. Para poder comparar el efecto de la capsaicina en la activación cerebral, se realizarán 2 sesiones en días distintos al menos con 7 días de intervalo; en una sesión el voluntario consumirá una cápsula con placebo y en la otra sesión consumirá la cápsula conteniendo capsaicina.

La dosis de capsaicina o placebo serán administradas vía cápsulas para poder comparar los efectos que producen el consumo de la capsaicina sin tener el efecto sensorial de la cavidad oral.

Las cápsulas serán elaboradas en el Laboratorio de Análisis Sensorial de la UAM Iztapalapa. La dosis de capsaicina será de 2.6 mg, (Vepinsa Food, Los Mochis, México). Esta dosis se seleccionó con base a lo que ya estaba reportado en la literatura (Chaiyasit, 2009) y que equivale a 416,000 unidades Scoville y aproximadamente a la ingesta de 10 mg de chile fresco tipo habanero. Las cápsulas placebo contendrán gelatina comercial como vehículo (Kraft Foods Group, Glenview, USA).

8.6 Adquisición de datos por fMRI



La adquisición de datos se realizará dentro de las instalaciones del CI3M de la UAM-I. El CI3M cuenta con un escáner de 3T Philips Achieva (Eindhoven, Holanda, Fig.16) con una antena para la cabeza de 8 canales (BirdCage Coil Philips 8 channels) y las secuencias necesarias para la adquisición de imágenes funcionales (GRE-EPI). Se utilizará una botonera (Current Design, Philadelphia, USA) de fibra óptica con la cual, los voluntarios marcarán la opción elegida. La tarea será proyectada en una pantalla blanca. Los parámetros de adquisición se describen en la Tabla 4.

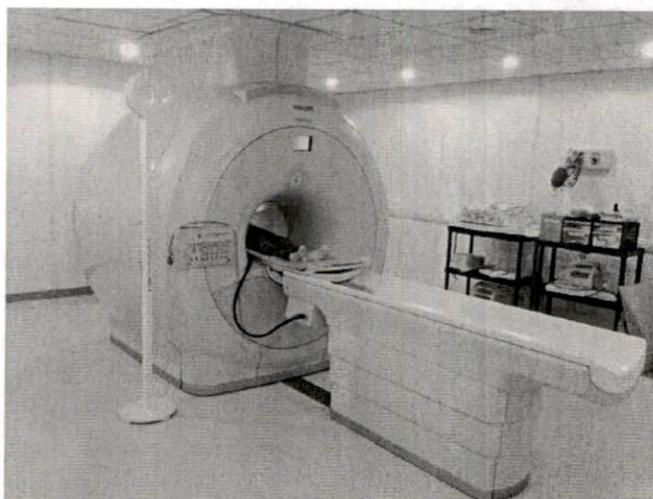


Fig.16 Equipo de IRM Philips Achieva de 3.0T, CI3M.

Tabla 4. Parámetros de adquisición de IRMf

	Tiempo Eco (TE)	Tiempo de Repetición (TR)	Campo de Visión (FOV)	Voxel
Gradiente Eco EcoPlanar (GRE-EPI)	30 ms	2 segundos	220x220x129mm	1.75x1.75x3mm
T1 weighted	3.5 ms	7.5 ms	250x250x181mm	1.1x1.1x0.6 mm

8.7 Procesamiento de datos fMRI



Se pre-procesarán todas las imágenes funcionales con el software SPM8 (MathWorks, Massachusetts, U.S.A.). Los datos serán realineados (EST&WRITE, default), después normalizados (EST&WRITE, default) y finalmente se suavizarán (kernel gaussiano, [8 8]).

Se realizará la matriz de diseño para cada sujeto (Fig. 29) conforme al modelo GLM, donde en ella se implementan los parámetros con los que se va desarrollando el paradigma. La matriz de diseño se construye conforme se desarrollan los tiempos de aparición de las cartas, los tiempos en los que el sujeto contesta, las relaciones matemáticas del juego y los tiempos en que fueron tomadas las imágenes.

9. RESULTADOS

9.1 Reclutamiento

Se reclutaron 76 voluntarios estudiantes que cumplieron los criterios de inclusión y los criterios de exclusión del proyecto. En la Fig. 17 se muestra la distribución de los voluntarios por su consumo de chile.

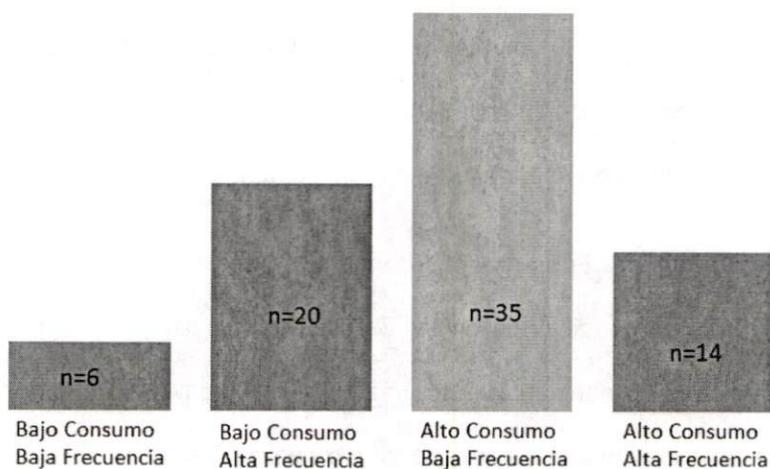


Fig.17 Distribución de los voluntarios por su consumo de chile.

Se realizó un análisis de frecuencias por Chi cuadrada para conocer el grado de homogeneización en la población (Fig.18). Se utilizó una aplicación en línea que realiza este cálculo (<http://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm>).

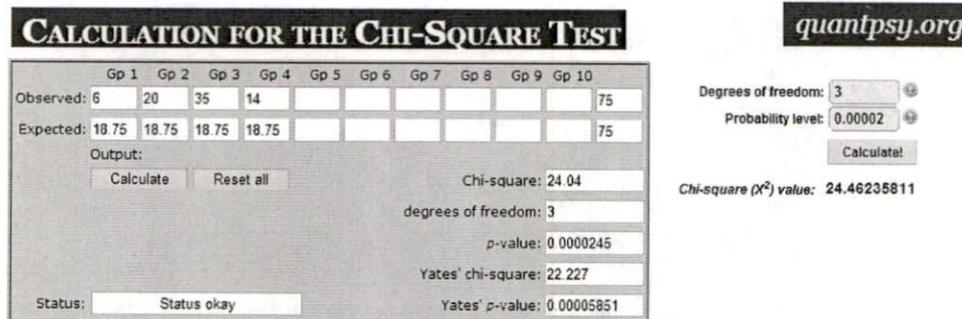


Fig.18 Cálculo estadístico por Chi cuadrada de la distribución de los voluntarios por su consumo de chile.

En base a los resultados obtenidos por el análisis de frecuencia, Chi cuadrada=24.04, $p \leq 0.001$, se concluye que la población no es homogénea. Claramente se puede observar que existe un sesgo idiosincrático en la población donde se tiene una mayor frecuencia de sujetos en el grupo de "alto consumo-baja frecuencia" ($n=35$), en comparación con los de "bajo consumo-baja frecuencia" ($n=6$).

9.2 Evaluación de la Percepción del Riesgo

Utilizando el paradigma conductual establecido por Christopoulos, conocimos el nivel de aversión de los voluntarios como respuesta a un juego donde interviene la toma de decisiones bajo riesgo. Sólo 50 voluntarios de los 76 que fueron reclutados (65% de la población inicial) completaron las 3 sesiones, los demás voluntarios fueron automáticamente descartados sin darles estímulo económico.

A continuación se muestra unas gráficas donde se observa el comportamiento de un voluntario ante las dos condiciones en las 3 sesiones (Fig.19 y 20). En el eje de las abscisas se grafica el número de intentos (secuencial) que ofreció el algoritmo PEST antes de determinar la cantidad mínima de dinero perceptible por el voluntario a perder (Christopoulos, 2008); en el eje de las ordenadas, se grafican los valores aleatorios que tomaba la opción segura en las diferentes propuestas.

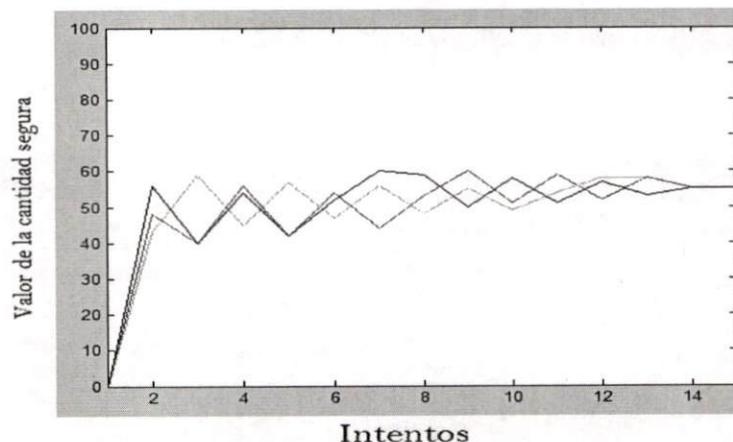


Fig.19 Condición Bajo Riesgo. Representación de los resultados de un voluntario. Cada línea de color representa una sesión realizada por el voluntario con 7-9 días de separación.

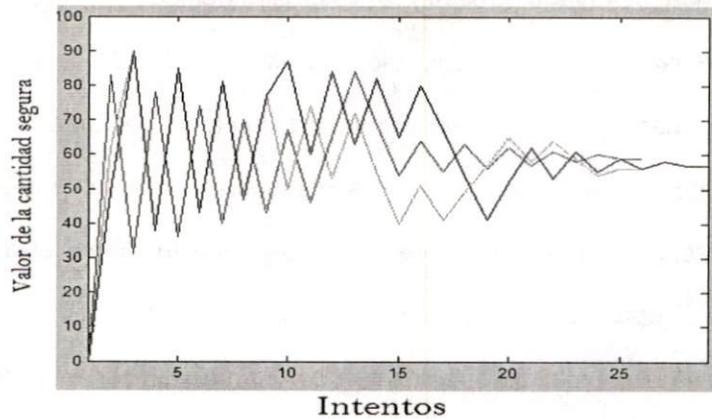


Fig.20 Condición Alto riesgo. Representación de los resultados de un voluntario. Cada línea de color representa una sesión realizada por el voluntario con 7-9 días de separación.

Observando las gráficas del comportamiento de cada voluntario en respuesta a esta tarea de elección, se puede deducir el valor mínimo perceptible de cada voluntario a ganar o perder en cada una de las condiciones, es decir, el valor obtenido al final de cada condición representa la cantidad de dinero mínima por el voluntario a aceptar, a cambio de ganar o perder el dinero que se le ofrece en la lotería. Mediante los resultados obtenidos en ambas condiciones, se puede deducir el grado de aversión al riesgo del sujeto evaluado. Los resultados obtenidos de la tarea conductual de Christopoulos en nuestra población se muestra en la Fig.21, y en la Fig.22 se muestra el ajuste de la curva para cada condición de la media de los valores de cada voluntario.

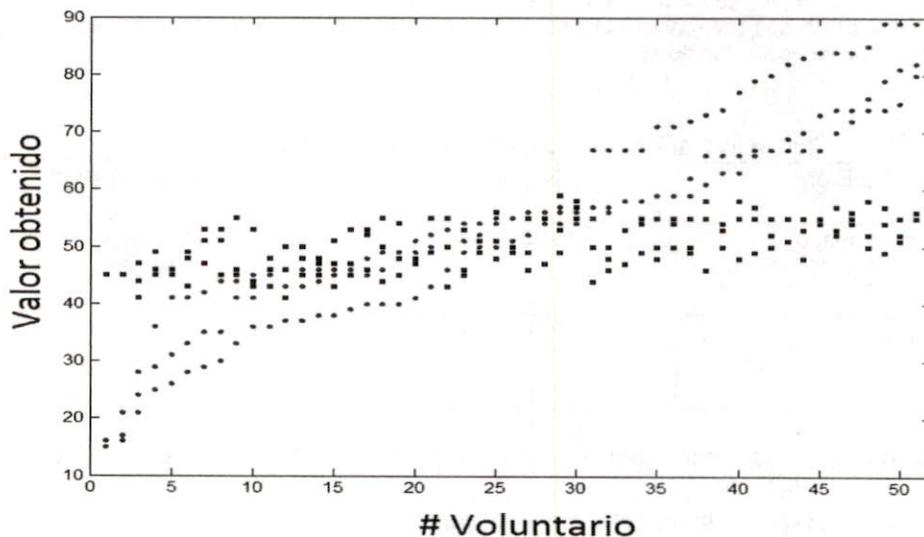


Fig.21 Dispersión de las respuestas ante la condición de bajo riesgo (azul) y la condición de alto riesgo (rojo) por voluntario.

En la Fig.21 cada voluntario muestra 3 valores obtenidos en cada una de las condiciones (3 puntos rojos de la condición de alto riesgo y 3 puntos azules de la condición de bajo riesgo), pero existen voluntarios donde su varianza es casi nula, es decir, el voluntario es consistente entre sus respuestas en las diferentes sesiones, esto da como resultado que el valor de cada voluntario mediante el paradigma de Christopoulos es reproducible, aún en diferentes sesiones. Los voluntarios que demuestran una varianza mayor entre sus respuestas, pueden ser interpretados como voluntarios que tienen una aleatoriedad e inconsistencia en sus decisiones.

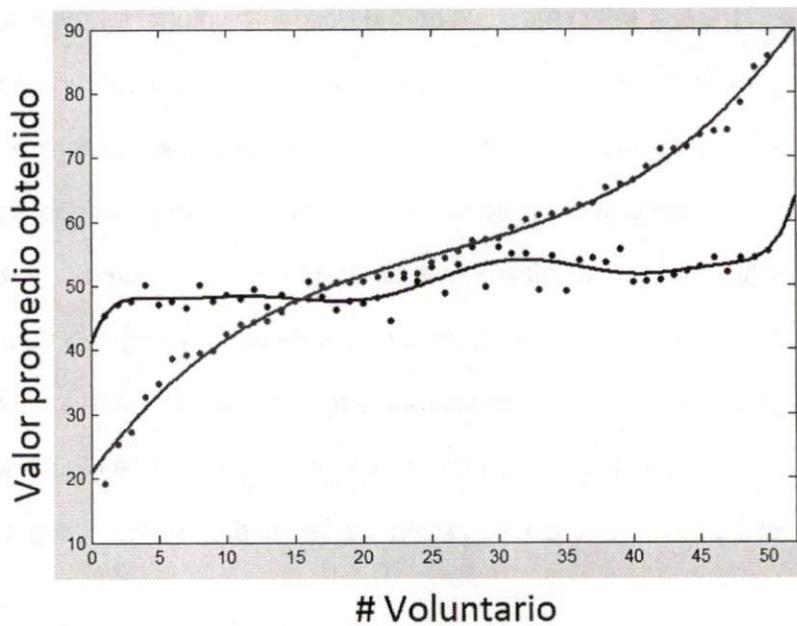


Fig.22 Dispersión promedio de las 3 sesiones de las respuestas ante la condición de bajo riesgo (azul) y la condición de alto riesgo (rojo) por voluntario. Además, en la Tabla 1 se muestran los parámetros de ajuste de la curva para cada condición.

Tabla 1. Parámetros del ajuste de curvas de la Fig.18

Condición	R cuadrada	Ecuación ajustada
Bajo riesgo	0.6749	Polinomio grado 9 (ver apéndice)
Alto riesgo	0.9904	Polinomio grado 3 (ver apéndice)

La Fig.22 muestra resultados interesantes. En primer lugar, se puede observar que la percepción del riesgo en la muestra no es la misma.

En la condición de bajo riesgo, era de esperarse que los voluntarios tuvieran una percepción del juego hacia la media aritmética de los rangos límites que se le mostraban (50 pesos), pero en la condición de alto riesgo, la percepción de la población cambia drásticamente; al aumentar la varianza del juego, es decir, al aumentar el riesgo ya no se ubican sobre la media, al contrario, se ubican sobre el valor más próximo a sentir que el juego les ofrece un valor que satisface su utilidad subjetiva, demostrando su aversión al riesgo o su grado de gusto por él. Además de hizo la comparación del consumo de chile con la percepción del riesgo (Fig.23).

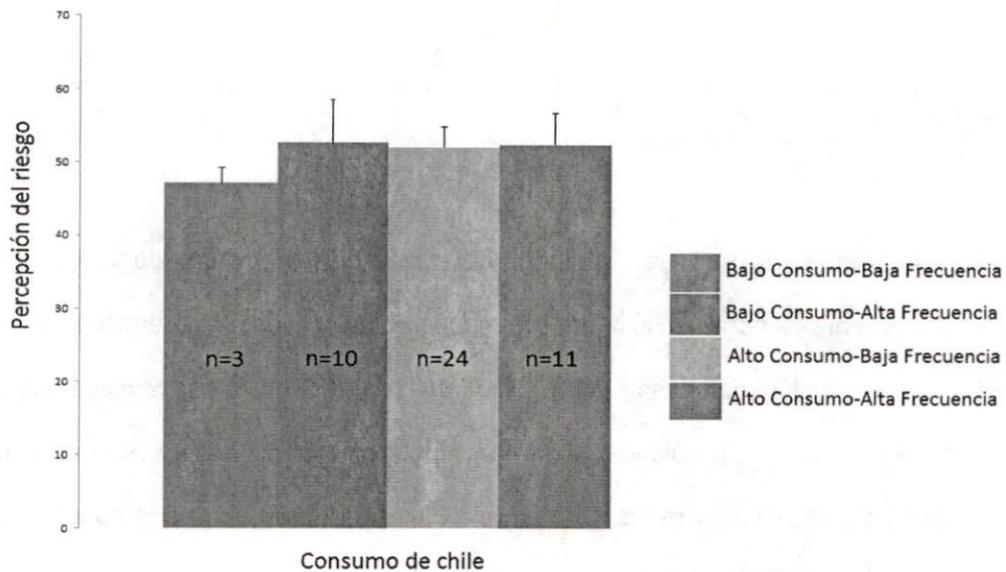


Fig.23 Gráfica de la distribución de los voluntarios que terminaron las 3 sesiones en la tarea conductual de Christopoulos donde se muestra su percepción del riesgo con respecto al consumo de chile habitual

Kruskal-Wallis ANOVA Table					
Source	SS	df	MS	Chi-sq	Prob>Chi-sq
Columns	22812.5	3	7604.17	33.6	2.4114e-007
Error	41695.5	92	453.21		
Total	64508	95			

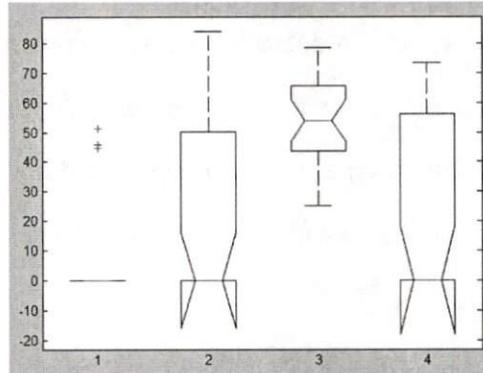


Fig.24 Datos obtenidos mediante el análisis de Varianza no paramétrica de los datos de la percepción del riesgo relacionado al consumo de chile. En la gráfica, 1=Bajo Consumo-Baja Frecuencia, 2=Bajo Consumo-Alta Frecuencia, 3=Alto Consumo-Baja Frecuencia y 4=Alto Consumo-Alta Frecuencia

Los datos de la Fig.24 son los resultados obtenidos por un análisis de varianza no paramétrica para conocer si existen diferencias significativas entre el consumo de chile y la percepción del riesgo. Se utilizó MATLAB (MathWorks, Massachusetts, U.S.A.) para realizar este cálculo. Claramente podemos observar que si existe una probabilidad significativa entre los grupos, $p \leq 0.001$, por lo que se puede concluir que las medias no son idénticas, pero hay que ser cautos, podemos inferir que el consumo de chile si es significativo pero habría que incrementar el número de la población de "Bajo consumidor-Baja Frecuencia" para que se pueda tener una certeza de los datos arrojados.

9.3 Selección de Voluntarios para Evaluación de decisiones y análisis de fMRI

Se decidió seleccionar a una muestra de la población que finalizó la evaluación del riesgo ($n=10$) para continuar con la fase del análisis de actividad cerebral por IRMf. Se seleccionaron a 5 voluntarios identificados como *riesgo-fílicos* y 5 voluntarios identificados como *riesgo-fóbicos* para realizar el siguiente experimento.

Los voluntarios fueron seleccionados en base a la coherencia de sus resultados, tanto en la media del VAS como en la media de la condición de alto riesgo.

Para este análisis se obtuvo una relación del valor objetivo y el subjetivo mediante la relación de la condición de alto riesgo de la tarea de Christopoulos y el VAS de cada voluntario, respectivamente.

Para obtener el valor del VAS, se midió con una regla estándar la longitud que existía entre el extremo izquierdo de la línea horizontal y la línea que marcó cada uno de los voluntarios (Fig.25).

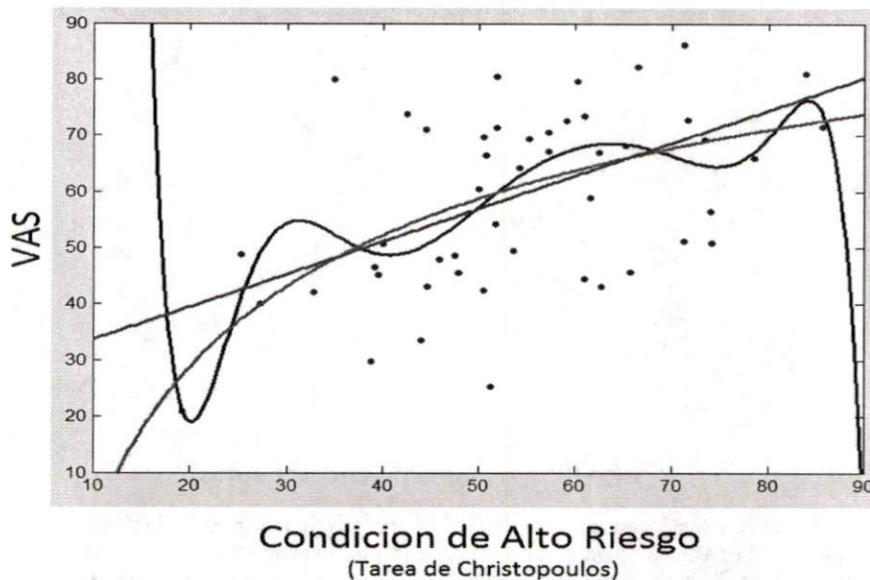


Fig.25 Dispersión de la relación entre la condición de alto riesgo y la escala analógica visual. Además, en la Tabla 2 se muestran los parámetros de ajuste de diferentes funciones.

Tabla 2. Parámetros del ajuste de curvas de la Fig.25

Color	R cuadrada	Ecuación ajustada
Roja	0.249	Polinomio grado 1 (ver apéndice)
Verde	0.270	Potencia (ver apéndice)
Azul	0.316	Polinomio grado 9 (ver apéndice)

Debido a que las curvas ajustadas tienen una R cuadrada muy baja, arbitrariamente, se decidió utilizar la línea de identidad para clasificar a los voluntarios de acuerdo a los valores obtenidos en la condición de alto riesgo y su valor de autopercepción obtenido con el VAS, ya que estos voluntarios son sujetos que presentan una correlación congruente entre sus *acciones* y *sus emociones*, debido a que su autopercepción es idéntica o cercana y congruente a su valor objetivo ante una toma de decisiones bajo riesgo Gráficamente, se identificaron por la menor distancia entre la línea de identidad y los puntos (Fig.26).

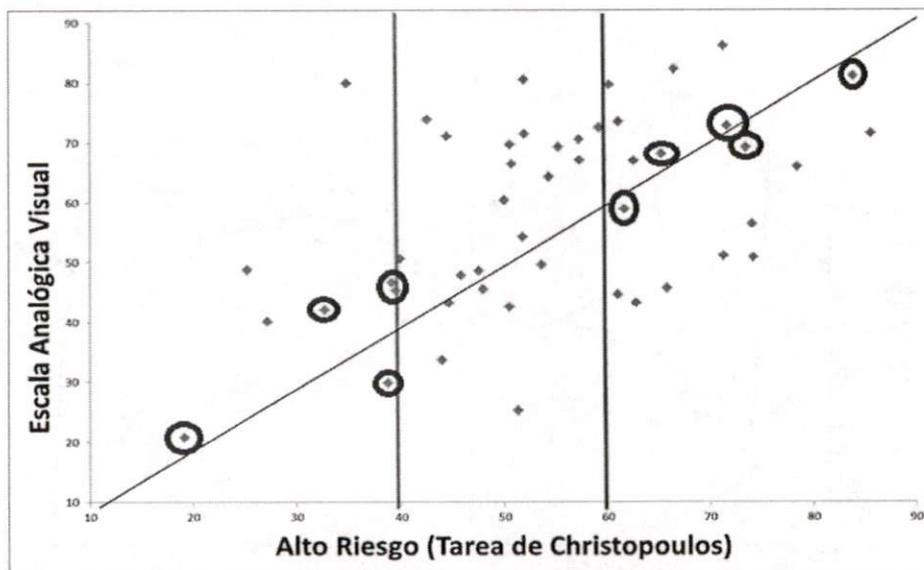


Fig.26 Dispersión de la relación entre la condición de alto riesgo y la escala analógica visual La línea verde identifica el límite para los sujetos riesgo-fóbicos (< 40), la línea roja para identificar el límite a los sujetos riesgo-fílicos (> 60) y los neutrales al riesgo (> 40 y < 60). Estos valores de asignación a cada grupo son arbitrarios.

También, se obtuvo una gráfica de frecuencias para analizar el número de voluntarios por cada grupo de riesgo (Fig.27)

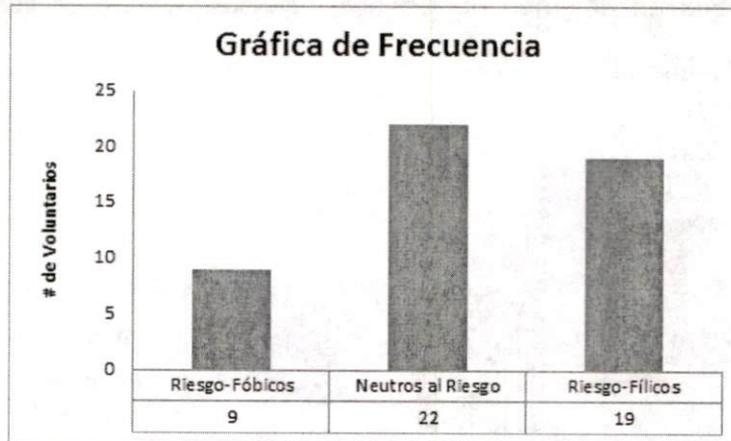


Fig.27 Gráfica de frecuencia en los 3 grupos de riesgo identificados.

En la Fig.28 se muestran los resultados obtenidos al aplicar un análisis de frecuencia por Chi cuadrada para conocer si existen diferencias significativas entre los grupos de clasificación y el número de voluntarios pertenecientes a cada grupo.

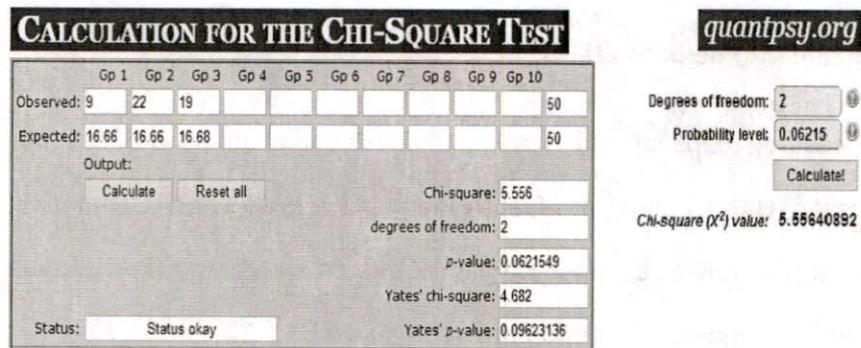


Fig.28 Resultados del análisis de frecuencia por Chi cuadrada para conocer si existen diferencias significativas entre los grupos con respecto a su aversión al riesgo.

Los resultados obtenidos por el análisis de frecuencia Chi cuadrada son, Chi cuadrada=5.556, $p=0.062$, indicando que las frecuencias de categorías de esta población no tiene diferencias significativas entre los grupos.

En la Fig.29 se muestra el tipo de consumidores que componen cada uno de estos dos grupos a evaluar: Riesgo-fóbicos (1 Bajo Consumidor-Alta Frecuencia, 4 Altos Consumidores-Baja Frecuencia); Riesgo-fílicos (1 Bajo consumidor-Alta Frecuencia, 2 Altos Consumidores-Baja Frecuencia y 2 Altos Consumidores-Alta Frecuencia).

Cabe resaltar que en el grupo de los riesgo-fóbicos no hay consumidores Alto Consumo-Alta Frecuencia.

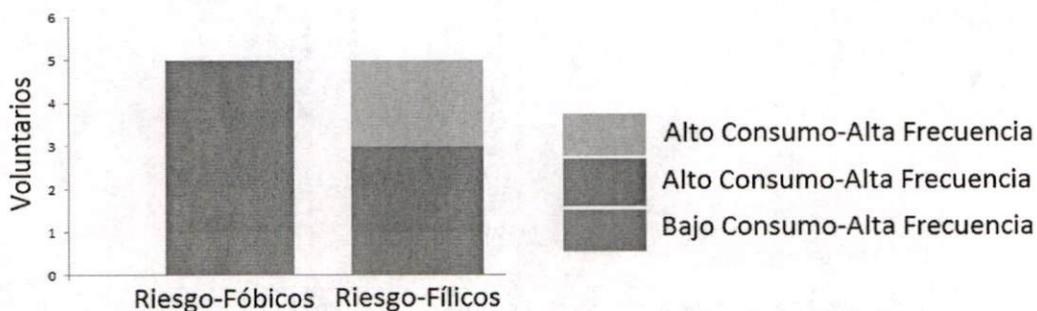


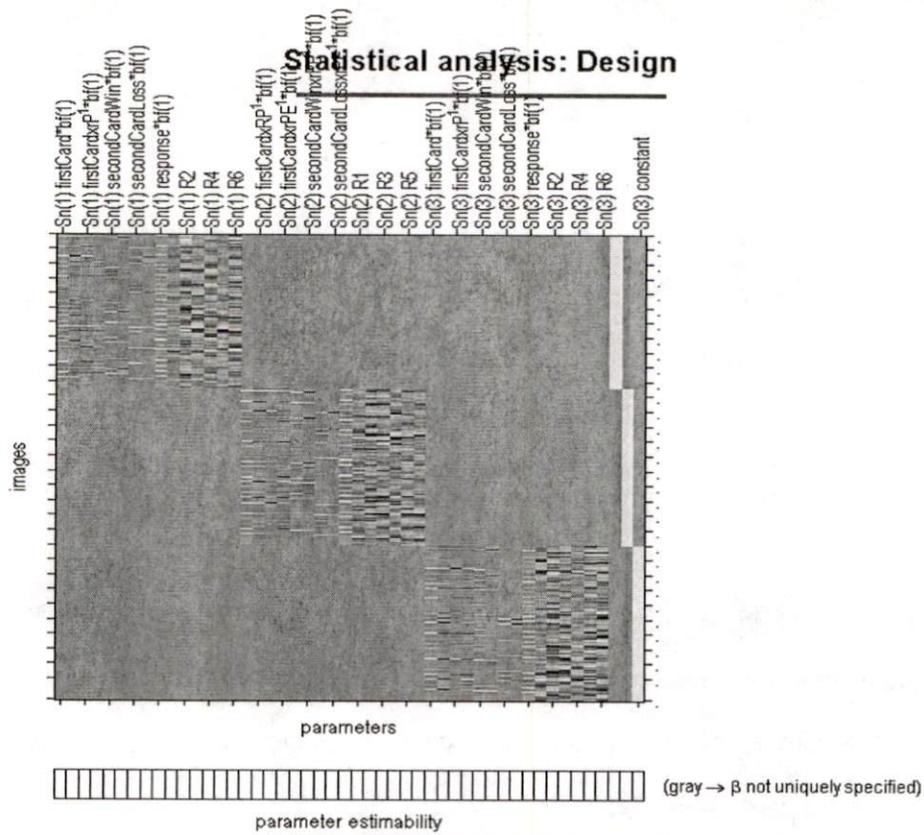
Fig.29 Representación del consumo de chile de los voluntarios seleccionados.

9.4 Adquisición de datos por fMRI

Se adquirieron 810 scans por sesión, con 37 imágenes cada scan, produciendo 29,970 imágenes por voluntario en cada sesión.

9.5 Procesamiento de datos fMRI

Se pre-procesaron todos las imágenes funcionales con el software SPM8 (MathWorks, Massachusetts, U.S.A.) Los datos fueron realineados (EST&WRITE, default), después normalizados (EST&WRITE, default) y finalmente se suavizaron (kernel gaussiano, [8 8 8]). Se realizó la matriz de diseño para cada sujeto (Fig. 30)



Design description...

Basis functions : hrf
Number of sessions : 3
Trials per session : 4 4 4
Inter-scan interval : 4.00 {s}
High pass Filter : Cutoff: 128 {s}
Global calculation : mean voxel value
Grand mean scaling : session specific
Global normalisation : None

Fig.30 Matriz de Diseño para un sujeto.

9.6 Resultados de los datos fMRI

Debido a que el juego se desarrollaba aleatoriamente y los eventos son específicos a los tiempos, la matriz de diseño es personal, generándose 20 matrices. Con el uso de la estadística de primer nivel en SPM8, se obtuvo la activación promedio modulada por el desarrollo de la tarea para cada voluntario (Friston, 2007).

Basados en Preushoff (2008) y Boasserts (2010), se asume que el cerebro modela el desarrollo del juego mediante la siguiente distribución de probabilidades (Fig.31), donde la línea punteada representa el valor esperado de una opción y la U invertida en rojo representa la varianza que presenta esa misma opción.

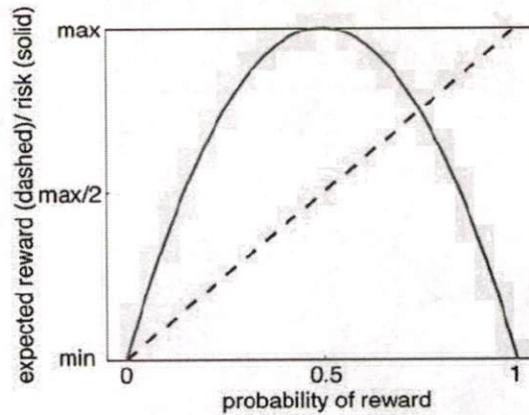


Fig.31 Distribución de probabilidades en la tarea de Preushoff (Preushoff, 2008)
La línea punteada indica la recompensa=valor esperado y la línea rojo sólida el riesgo

Al apostar a una de las alternativas (ej. segunda carta > primera carta), el sujeto tiene un recompensa o valor esperado igual a 0 (media) dando como resultado un juego favorable (Reward Prediction) y una predicción de riesgo de 0.47 (varianza, Risk Prediction before card 1) (Fig.32).

REWARD PREDICTIONS

Reward prediction before card 1	$P_0 = E[P_1]$
Reward prediction after card 1, before card 2	$P_1 = E[P_2]$ $P_1 = p \cdot 1 + (1-p) \cdot (-1)$
Reward prediction error at card 1	$P_1 - P_0$
Reward at card 2	P_2
Reward prediction error at card 2	$P_2 - P_1$

RISK PREDICTIONS

Risk prediction before card 1	$E[(P_1 - P_0)^2] = E[P_1^2]$
Squared prediction error at card 1	$(P_1 - P_0)^2$
Risk prediction error at card 1	$(P_1 - P_0)^2 - E[(P_1 - P_0)^2]$
Risk prediction before card 2	$E[(P_2 - P_1)^2]$
Squared prediction error at card 2	$(P_2 - P_1)^2$
Risk prediction error	$(P_2 - P_1)^2 - E[(P_2 - P_1)^2]$

Fig.32 Definiciones formales de la predicción, predicción del riesgo y sus correspondientes errores

Cuando se destapa la primera carta, el voluntario calcula las probabilidades de ganar mediante la esperanza matemática (Reward prediction after card 1), el error en la predicción de la recompensa (Reward prediction error at card 1) que es el mismo valor que la esperanza matemática, y el error en la predicción del riesgo en base a la varianza matemática en base a su respuesta (Risk prediction error at card 1).

Las activaciones neuronales dependen del tiempo, diferentes activaciones se dan en diferentes tiempos. Para el análisis de los riesgos, se estudia este paradigma mediante la siguiente clasificación de tiempos (Fig.33). En la etapa de activación en fase se dan activaciones inmediatas como son la activación por estimulación visual en la corteza occipital, activación en la región motora debido al movimiento de la mano para marcar la respuesta, activación por los errores en la predicción del riesgo y activación en la corteza dopaminérgica producida por el cálculo de la predicción de la recompensa. En la activación retardada se dan las activaciones relacionados a la anticipación en la predicción del riesgo.

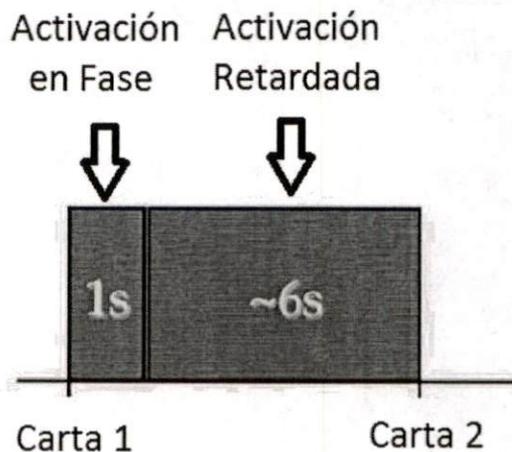


Fig.33 Representación de la activación en fase (1 seg) y la activación retardada (aprox. 6 seg)

Cuando se destapa la segunda carta, se desenlaza la apuesta; el valor esperado ya no es más una probabilidad (Reward at card 2), ahora es certeza de si ganó o perdió la apuesta en base a su respuesta inicial.

Además, el valor del error en la predicción del riesgo se actualiza para tener futuras referencias y tomar mejores decisiones (Risk prediction error).

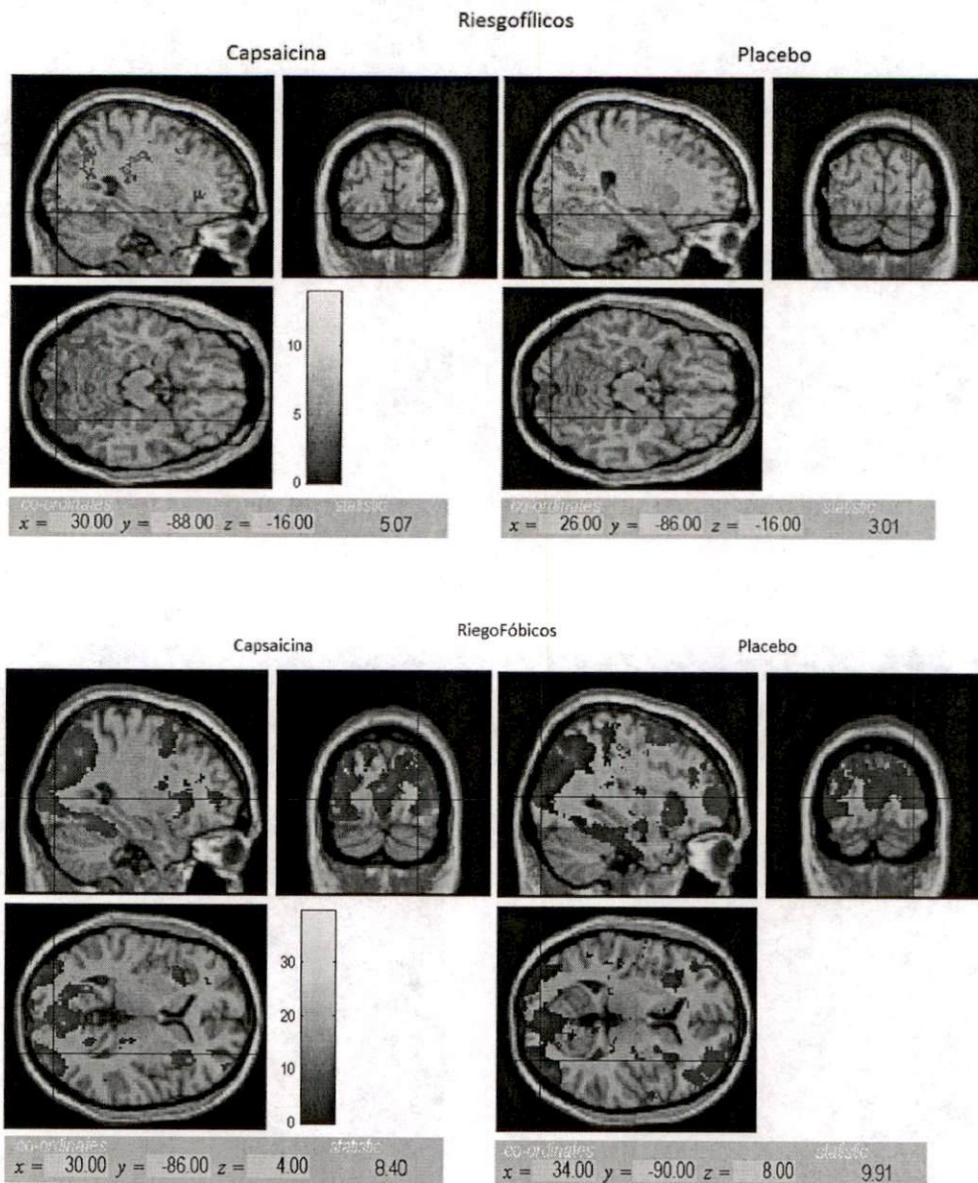
A continuación se muestra los resultados de las activaciones neuronales relacionados para cada evento. Para obtener estas imágenes, se promedian las activaciones mediante una prueba t con $p > 0.05$ y $n = 5$. Las activaciones son mapas estadísticos, donde lo que se muestra como activación, en realidad es una zona de alta inferencia estadística dependiendo la prueba que utilice para analizarla.

Cada imagen tiene al pie una figura como la siguiente (Fig.34) donde se pueden observar las coordenadas donde se está evaluando la activación con respecto al espacio de Talarach, atlas estereotáxico del cerebro humano promediado de varias imágenes cerebrales estandarizado y utilizado como referencia internacional (Talarach, 1988), y la inferencia estadística o intensidad de activación del voxel donde se está ubicado (Friston, 2007).

co-ordinates			statistic
x =	-18.00	y = 66.00	z = 14.00 13.91

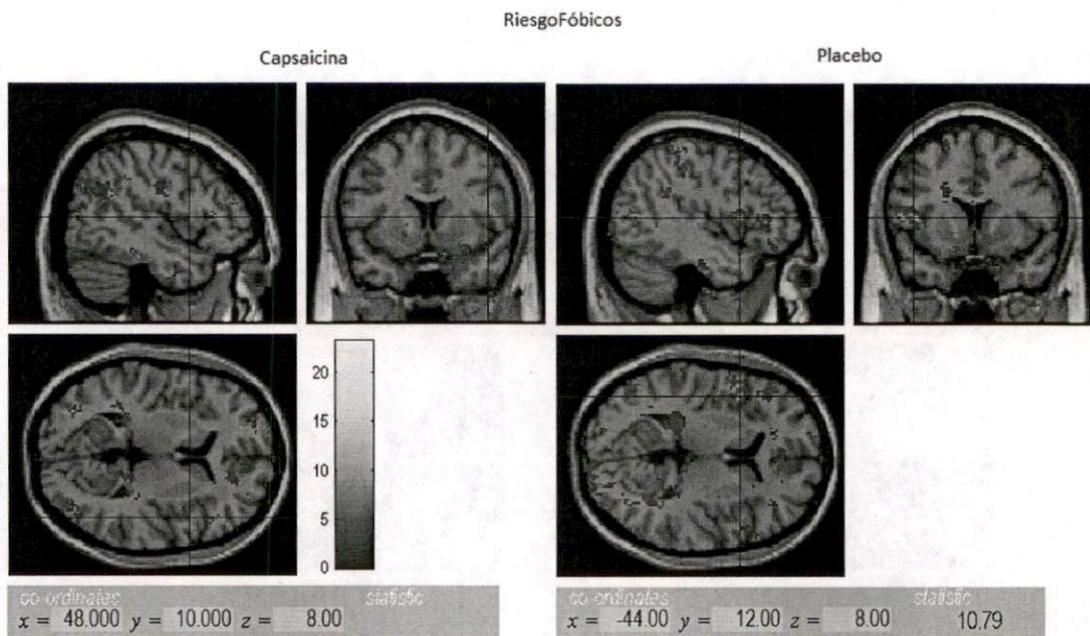
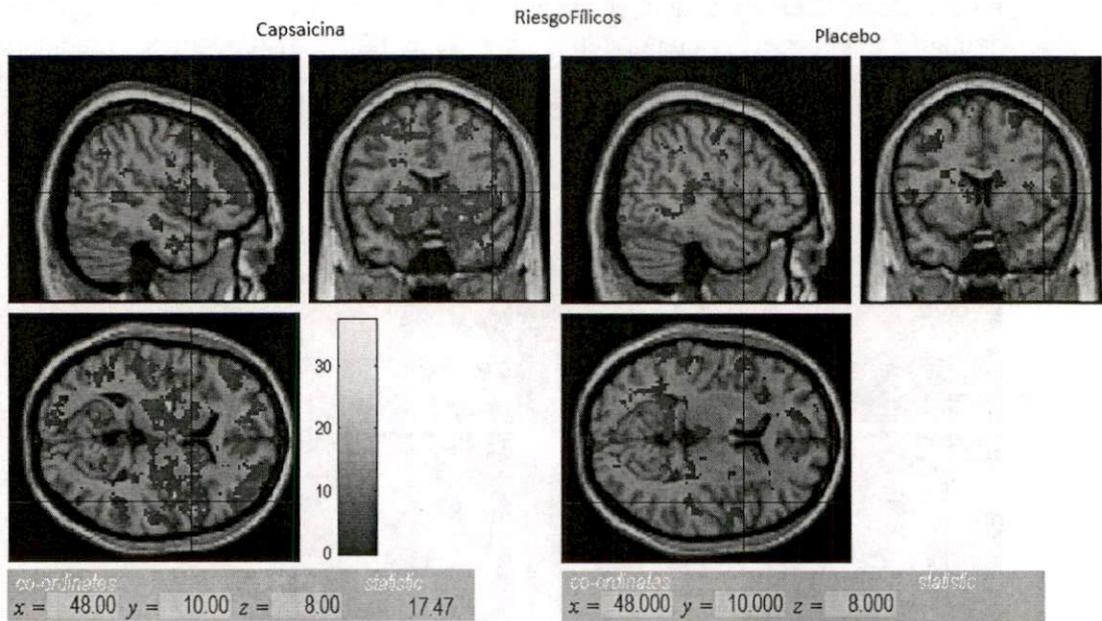
Fig.34 Representación del pie de cada imagen funcional

9.6.1.- Aparición de la 1ª carta. (Activación visual, corteza occipital) Se muestra la activación de la corteza occipital como resultado de la estimulación visual al aparecer la primera carta. Debido a que el valor esperado y la predicción del riesgo son constantes antes de aparecer la primera carta, no podemos modelarlo independientemente.

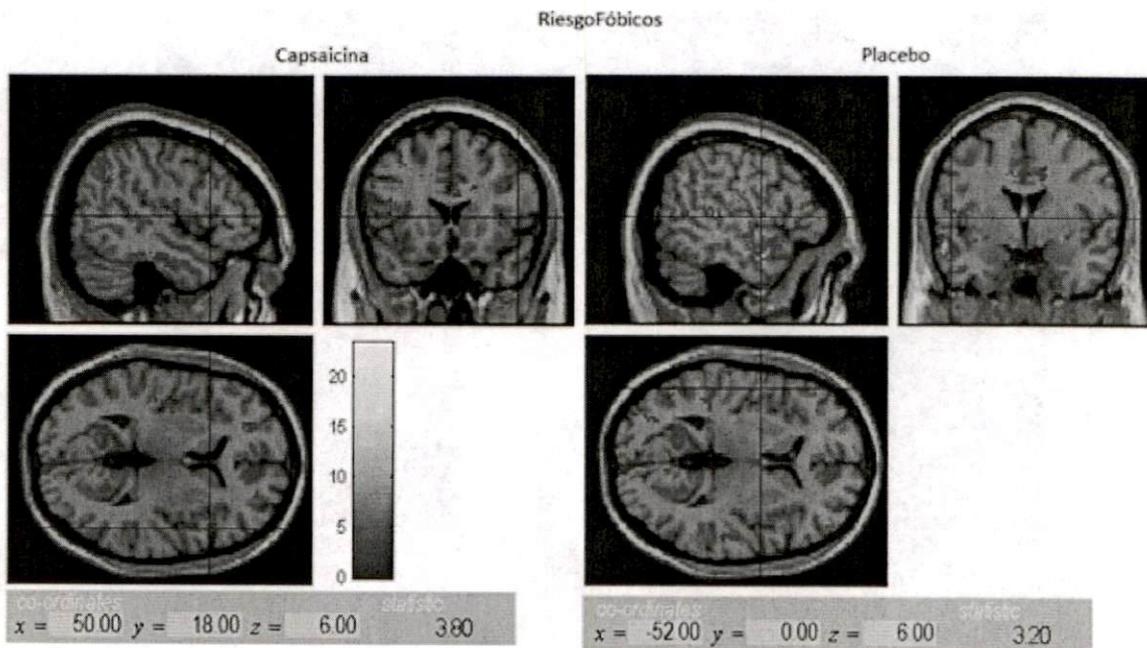
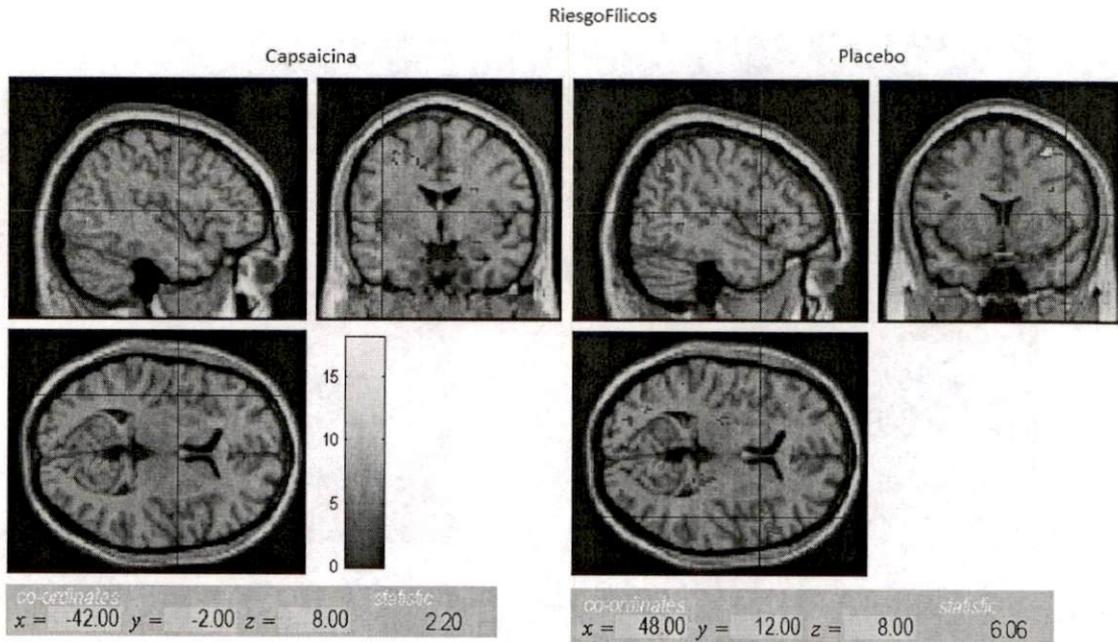


En este evento, solo se quería esquematizar la activación producida por la estimulación visual.

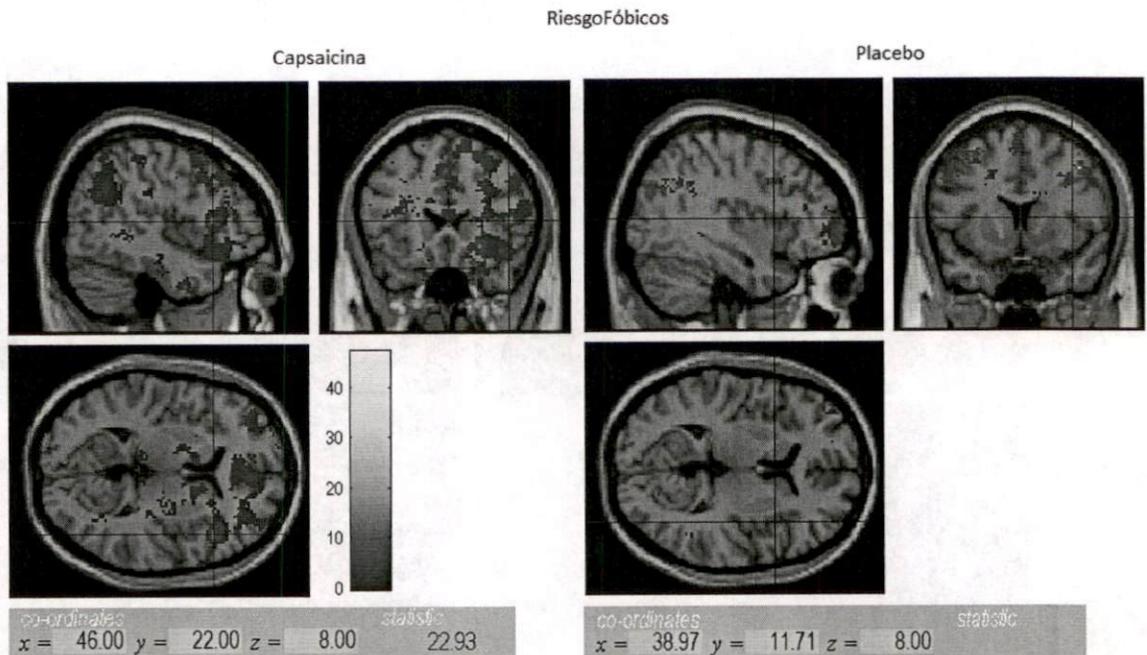
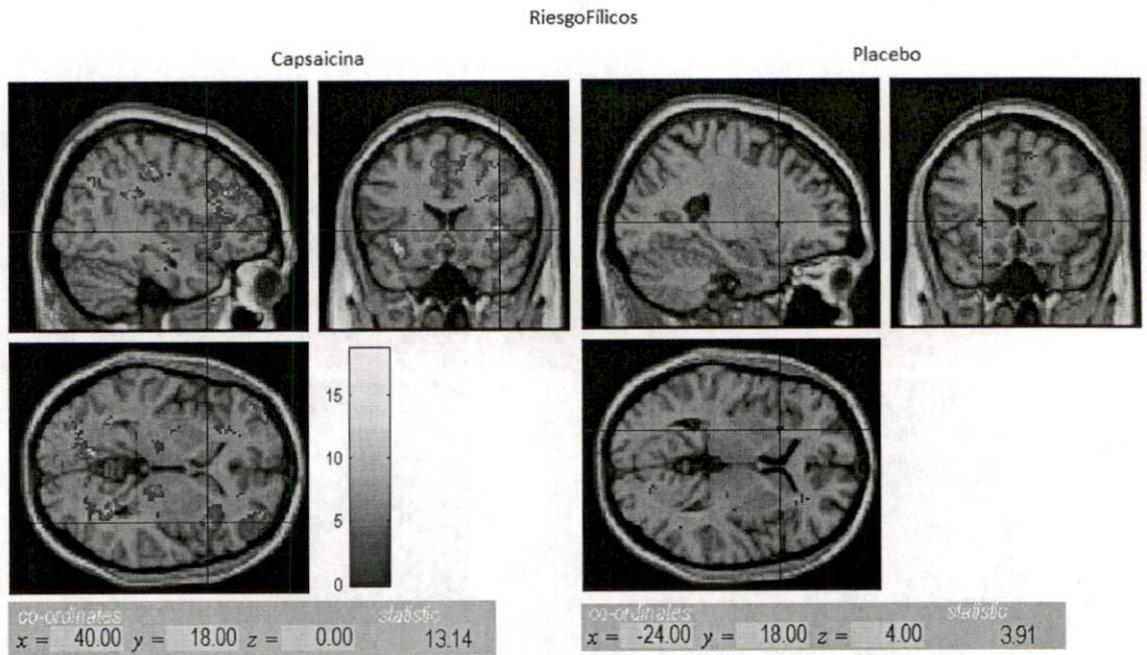
9.6.2.- Cálculo del Valor Esperado o el Error de Predicción de Recompensa de acuerdo a la 1ª carta. Activación modulada por el cálculo de la esperanza matemática.



9.6.3.- Cálculo de la Varianza o Predicción del Riesgo de acuerdo a la 1ª carta. Se tiene activación en la corteza insular modulada por la medición del riesgo o varianza matemática.



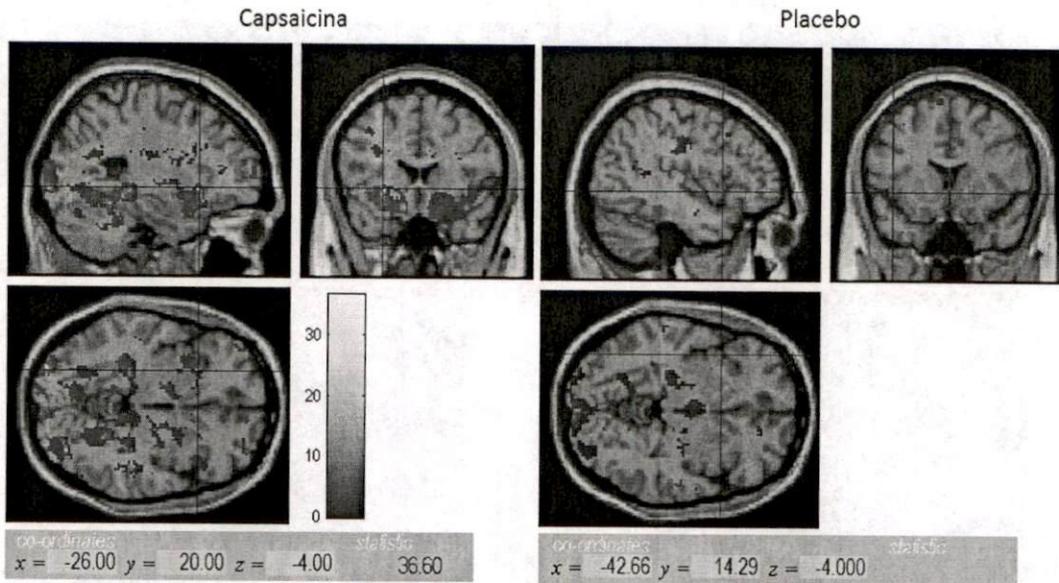
9.6.4.- Cálculo del Error de la Predicción del Riesgo antes de la 2ª Carta.



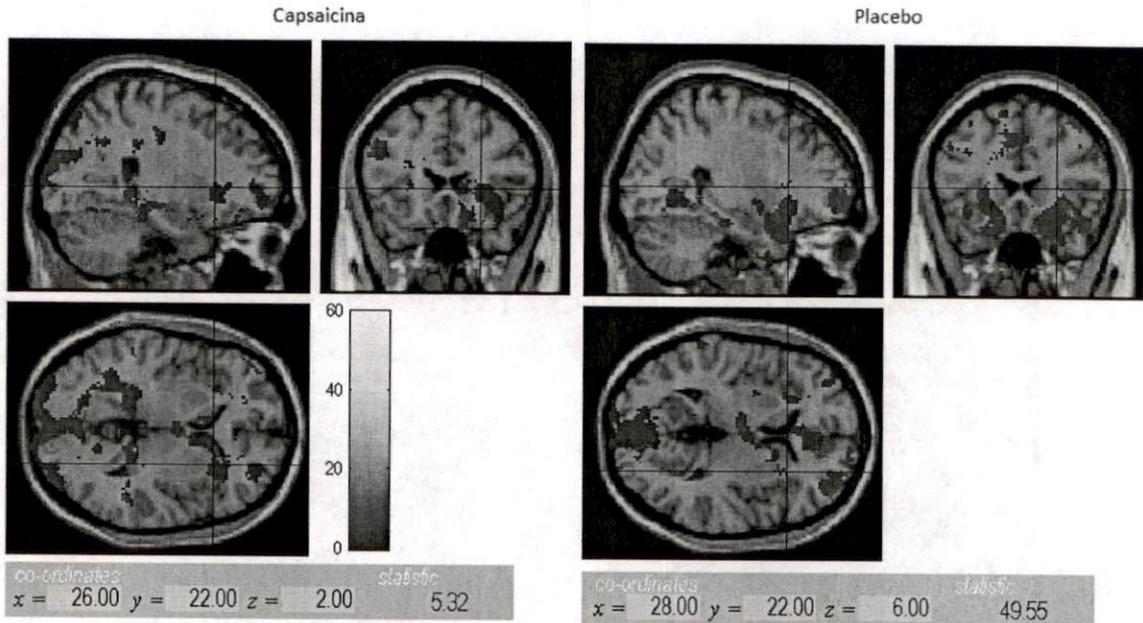
En estas imágenes podemos observar como existe un aumento en la activación insular producida por la medición del riesgo en la condición de capsaicina vs. placebo.

9.6.5.- Aparición de la 2ª Carta (cuando se gana). En este evento podemos encontrar activación relacionada a la modulación del valor de recompensa.

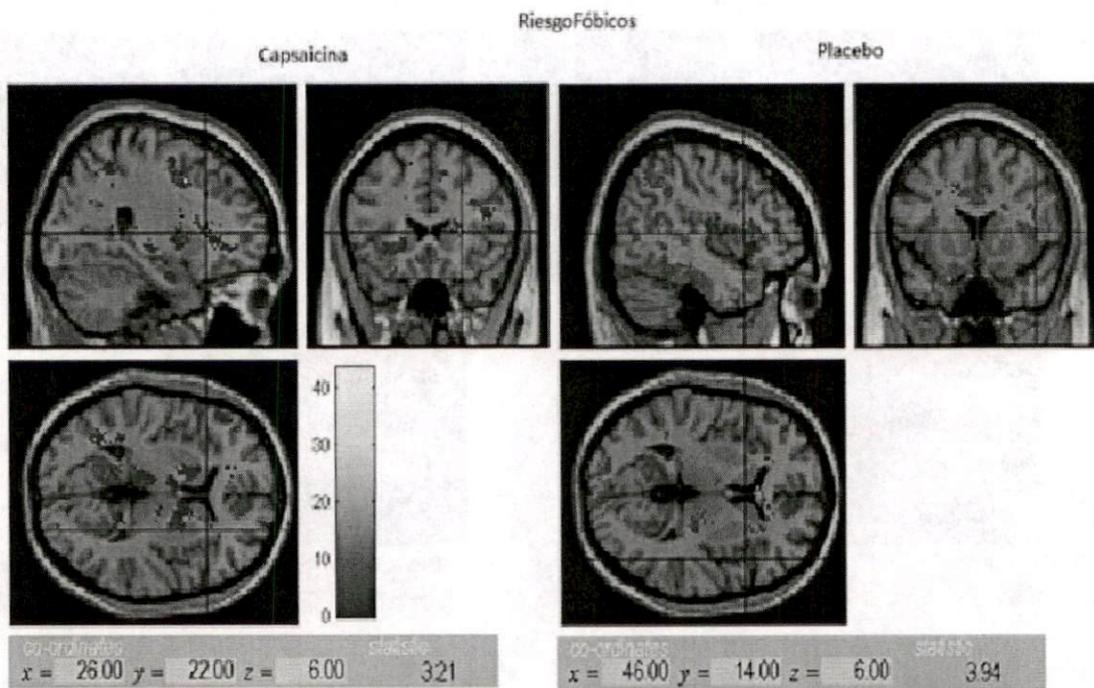
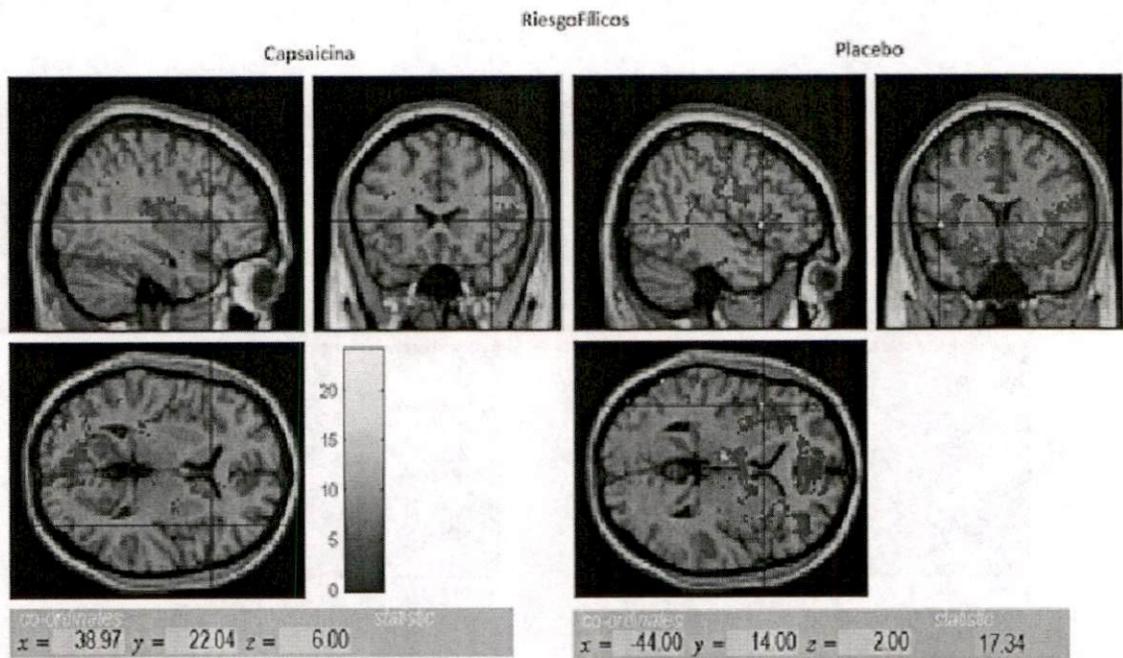
RiesgoFílicos



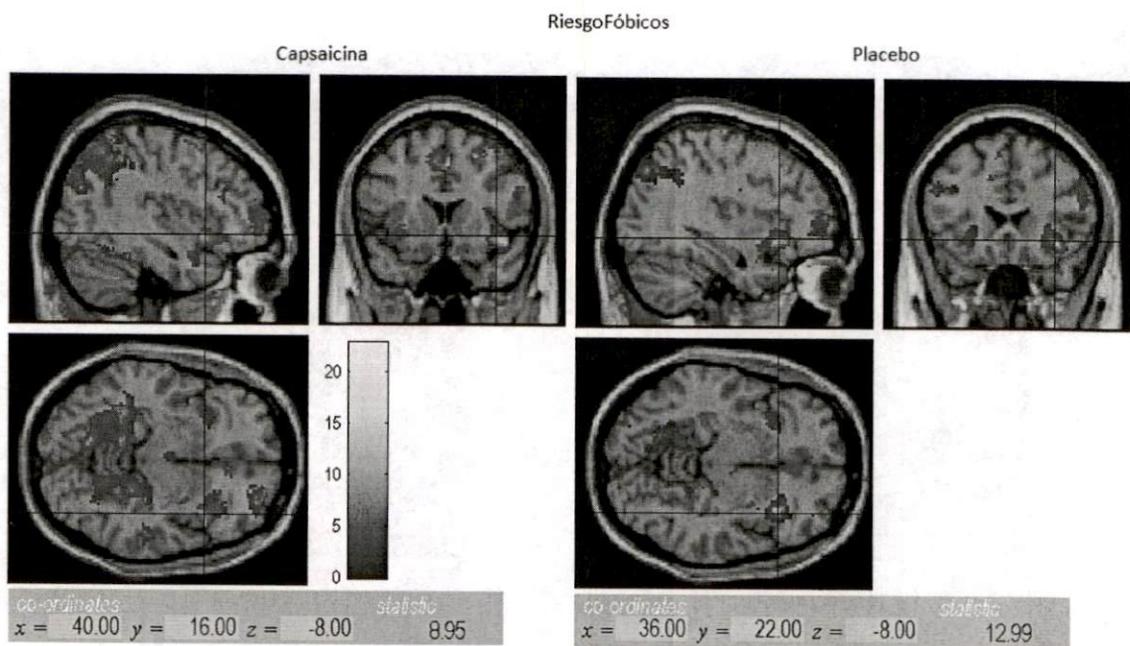
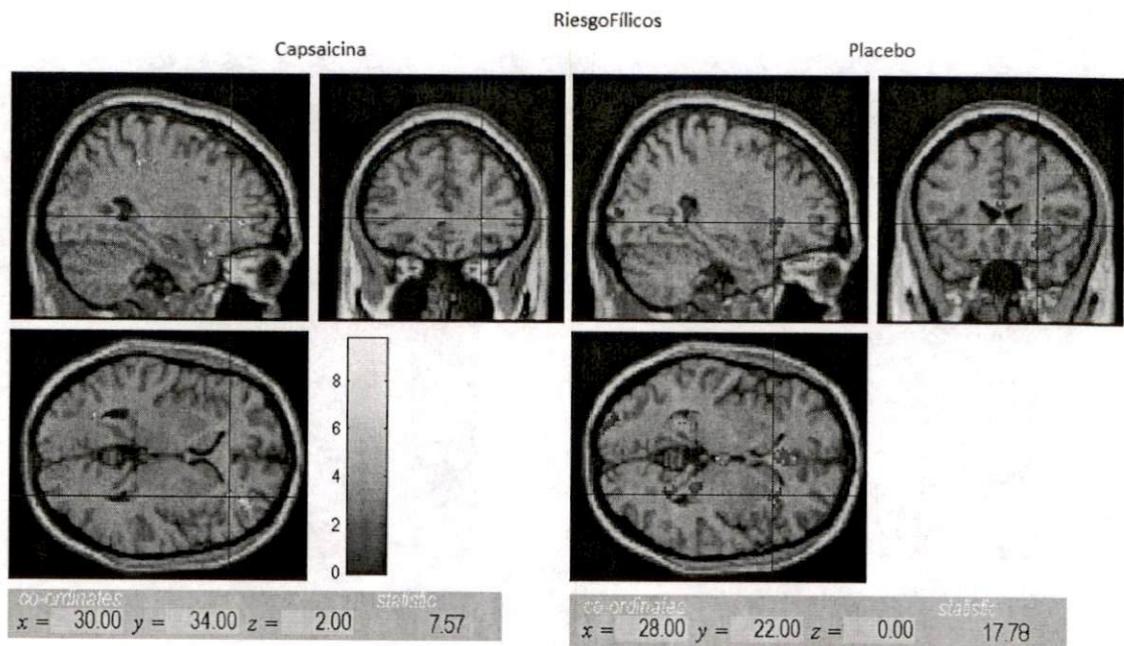
RiesgoFóbicos



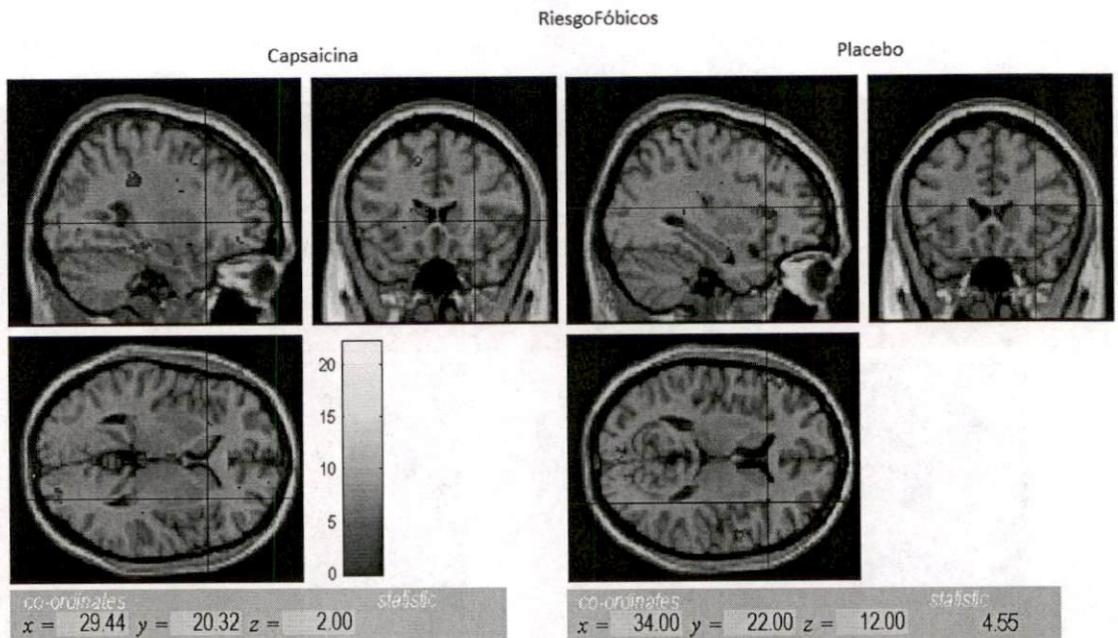
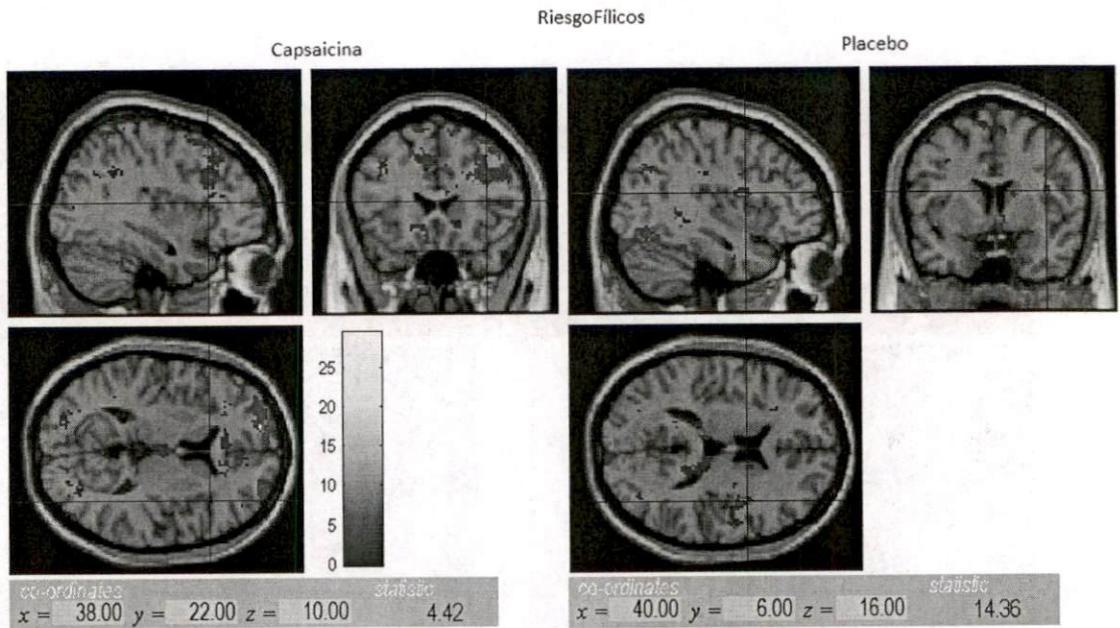
9.6.6.- Cálculo del error de la predicción del riesgo de acuerdo a la 2ª carta (cuando se gana)



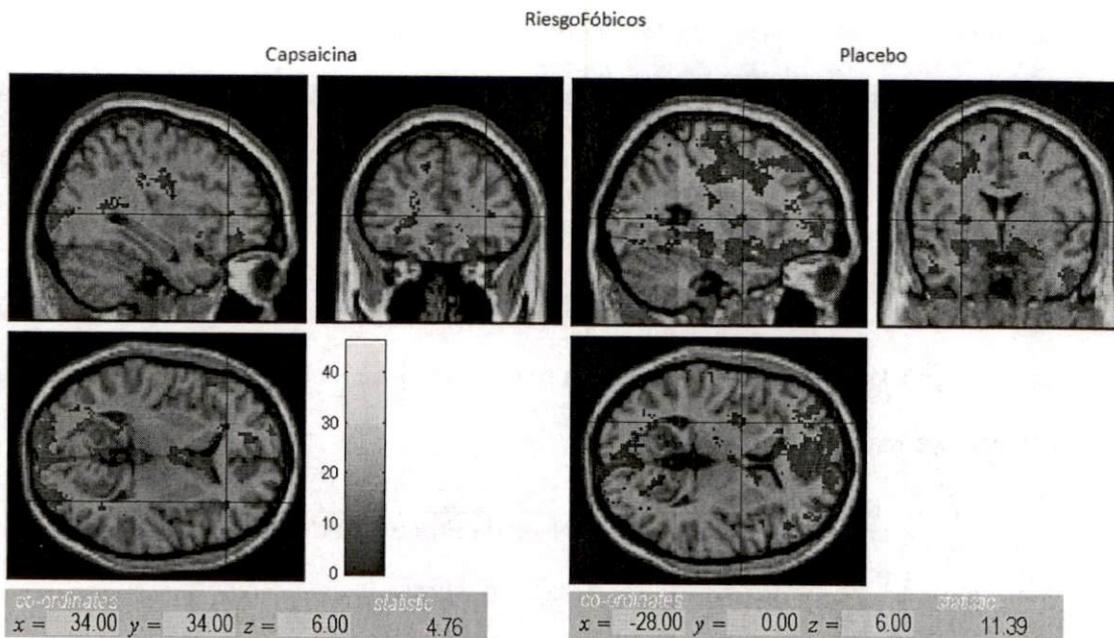
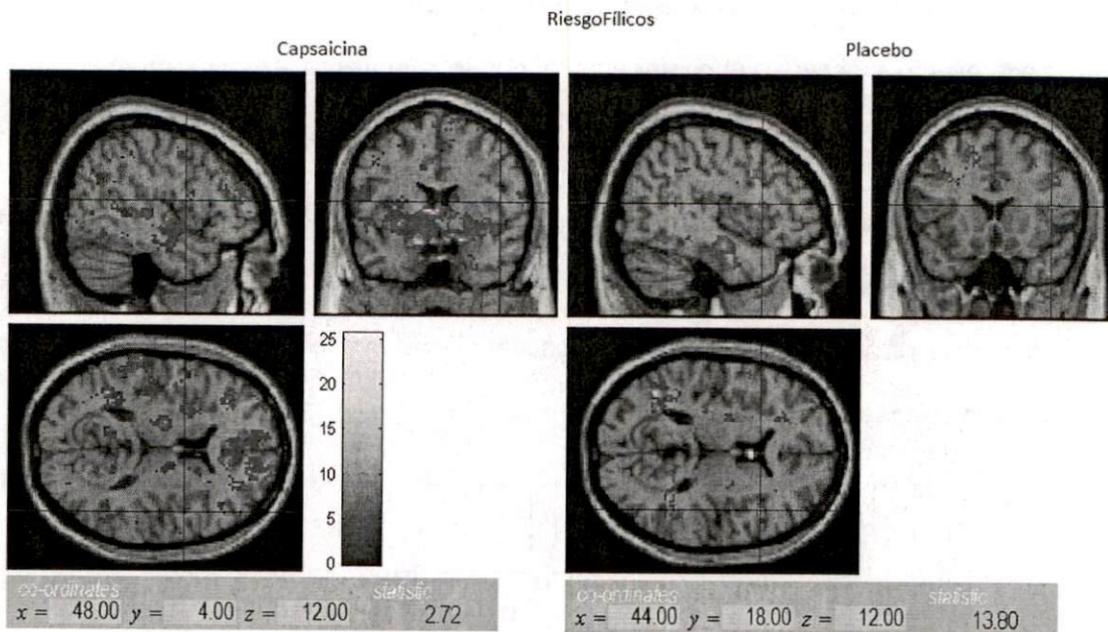
9.6.7.- Aparición de la 2ª Carta (cuando se pierde). En este evento podemos encontrar activación relacionada a la modulación del valor de recompensa.



9.6.8.- Cálculo del error de la predicción del riesgo de acuerdo a la 2ª carta (cuando se pierde)



9.6.9.- La ponderación de los eventos cuando se gana menos cuando se pierde (win>loss)



9.6.10. Descripción de resultados fMRI.

Se puede observar en las imágenes activación de la corteza insular relacionada a cada evento excepto en el primer evento, donde se muestra la activación relacionada con el estímulo visual en la corteza occipital.

Se obtuvo una relación de la máxima inferencia estadística o máxima activación neuronal de cada sujeto en las diferentes condiciones sin diferenciar su aversión al riesgo. Se realizó una t pareada para conocer si existen diferencias significativas entre las condiciones capsaicina y control.

	p	Valor de t
Resultado prueba t	0,049737	1,8364

Fig.35 Tabla de resultados obtenidos por una prueba t

Los resultados estadísticos de la prueba t demuestran que sí existe una diferencia significativa entre las dos condiciones, confirmándonos que una de nuestras hipótesis es verdadera, que realmente existe una diferencia en la activación de la corteza insular relacionada al consumo de capsaicina.

Además, obtuvimos mediante una prueba ANOVA de medidas repetidas los resultados de la interacción entre los diferentes grupos (riesgo-fóbico/riesgo-fílico) y las distintas condiciones (capsaicina/placebo).

	Nivel de Probabilidad	GL
Grupo	0,903451	1
Condición	0,382274	1
Grupo/Condición	0,858107	6
Sujeto	0,056964	10

Fig.36 Tabla de resultados obtenidos por una ANOVA de medidas repetidas

Donde podemos inferir que no existe una diferencia significativa en ninguno de los resultados, esto es, no hay diferencias entre riesgo-fílicos y riesgo-fóbicos, ni entre condiciones, además de que no hay diferencias entre condición y grupo, pero, se puede rescatar que si podría haber diferencias significativas entre los sujetos si se aumentara el número de sujetos experimentales.

Siempre se localizó la máxima inferencia estadística proporcionada por la prueba *t* en la región de la corteza insular, dando como resultado una disminución en la activación de esta corteza en el efecto capsaicina vs. placebo. Tal reducción es mayor al 60% de la activación sobre el control, indicando que si existe una relación del umbral de activación insular con el consumo de chile de forma instantánea. Además, documentamos una diferencia significativa en las ganancias generadas, indicando un claro efecto de la capsaicina en la toma de decisiones bajo incertidumbre. La prueba de *t* pareada, revela una disminución significativa en las ganancias obtenidas en la condición de consumo de la capsula con capsaicina (Fig.37), no dependiente de la condición de valoración de riesgo determinada por la tarea de Preushoff.

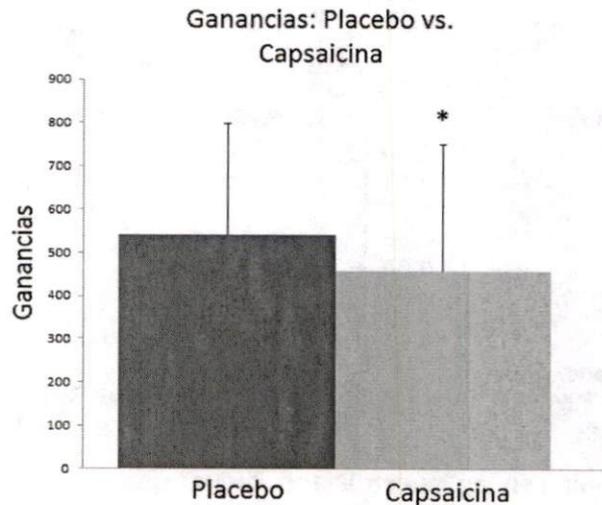


Fig. 37 Gráfica de las ganancias generadas por los voluntarios en cada condición (capsaicina o placebo, n=10 por grupo).

Condición	p	t	df
Riesgo-fóbicos (capsaicina vs. placebo)	0.150	1.19	4
Riesgo-fílicos (capsaicina vs. placebo)	0.074	1.79	4
General (capsaicina vs. placebo)	0.048	1.85	9

Fig. 38 Probabilidad de semejanzas entre las ganancias y las condiciones (capsaicina vs. placebo).

En la publicación más reciente de Preuschoff y col. (Preuschoff, 2012, Fig.39), compara la activación de la corteza insular con 2 grupos definidos diferenciados mediante una tarea conductual similar a la reportada por Christopoulos (uno de sujetos riesgo-fílicos y otro de sujetos riesgo-fóbicos) donde llega a la conclusión que los sujetos riesgo-fóbicos tienen una mayor activación de la corteza insular, y de forma bilateral en el cerebro, con respecto a los riesgo-fílicos. Es de resaltar que en nuestros resultados también encontramos una mayor activación de la corteza insular en los voluntarios riesgo-fílicos sobre los riesgo-fóbicos.

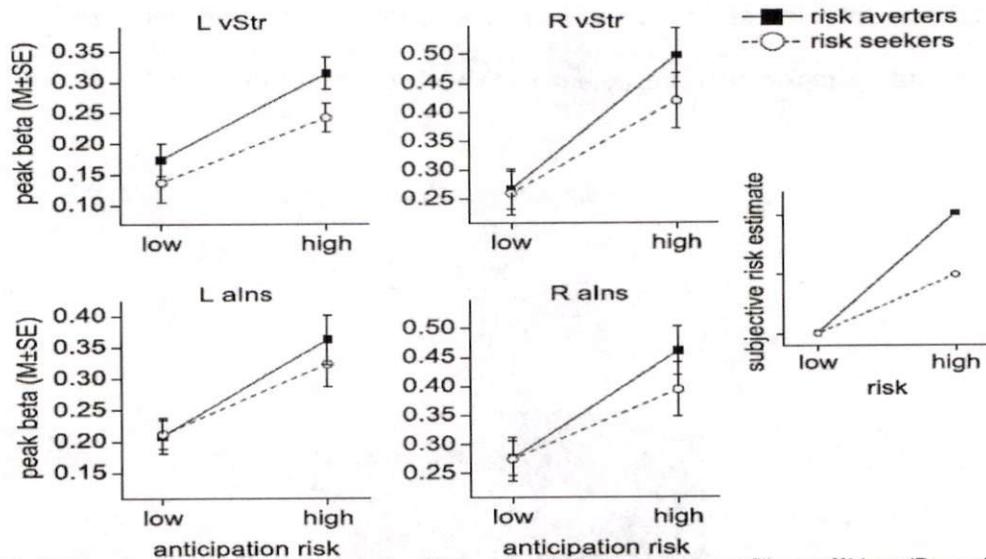


Fig.39 Resultados reportados de la activación insular y n. striado en riesgo-fílicos y fóbicos (Preuschoff, 2012)

Podemos observar también en nuestros resultados, que los sujetos riesgo-fóbicos presentan una mayor activación cerebral en general, no solo a la respuesta del estímulo, sino que tienen una mayor actividad cerebral con respecto a los riesgo-fílicos.

Se puede descartar cualquier posibilidad de ruido debido a que cuando se realiza el promedio mediante la prueba estadística, solo se muestran las activaciones promedio de mayor significancia, entonces, podemos decir que el cerebro de una persona que presenta más aversión al riesgo tiene una actividad mayor en diferentes zonas cerebrales en comparación con un sujeto que afronta los riesgos de forma positiva.

10. DISCUSIÓN

La toma de decisiones es un campo de intensa investigación interdisciplinaria, tanto a nivel del comportamiento humano, hasta los mecanismos neurobiológicos involucrados en este. La corteza insular ha sido relacionada con la traducción de los estados corporales en sentimientos (Craig, 2009). Además, existe evidencia reciente que sugiere que la corteza insular está relacionada en la modulación de los riesgos (Preuschoff, 2008).

Debido a la participación de la corteza insular en la codificación de los riesgos y su función como corteza interoceptiva, no es de sorprender que la falta de predictibilidad de los eventos que a diario se viven, nuestro cuerpo esté preparado para reaccionar y tomar las acciones necesarias en caso de que un evento se materialice. Al estar modulando la incertidumbre de los eventos, se ha propuesto que esta corteza modifica los estados internos del cuerpo y la frecuencia de activación neuronal relacionada a estos estímulos externos (Craig, 2009; Bossaerts, 2010).

En nuestro conocimiento no hay reportes previos relacionando con el consumo de chile y la percepción del riesgo, por lo que podemos decir, que este trabajo es el primero en su tipo. Aquí hemos documentado experimentalmente los efectos que tiene la capsaicina para modificar los umbrales de la activación neuronal y repercutir sobre la percepción de los riesgos (Foster, 2013).

Con base en nuestros resultados experimentales obtenidos, se puede observar que en una muestra de jóvenes, residentes de la Cd. México, existe una diferencia en cómo se perciben los riesgos y cómo se afronta una decisión económica. Identificamos que los jóvenes mexicanos tienden en general a ser menos aversivos al riesgo (Fig.18), reforzando los hallazgos reportados por Preuschoff (Fig.40; Preuschoff, 2012)

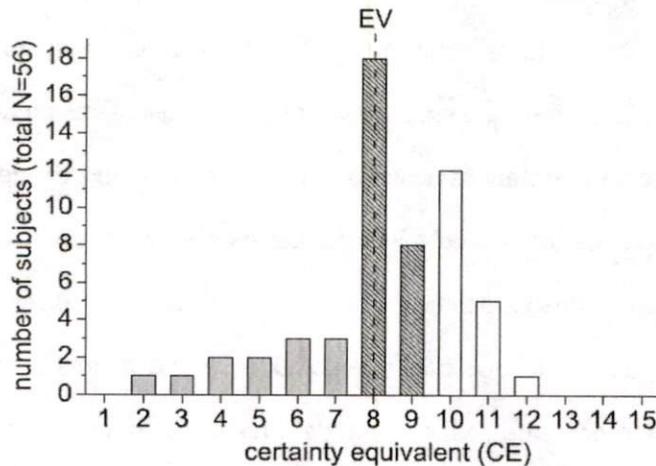


Fig.40 Distribución de la población estudiada por Preuschoff (< 8 son riesgo-fóbicos y > 9 son riesgo-fílicos)

Respecto al consumo de capsaicina en la dieta, los datos obtenidos vía el cuestionario dietético indican que los jóvenes mexicanos consumen significativamente altas cantidades de capsaicina en todos sus alimentos. Sin embargo, este sesgo muestral dificultó un análisis concluyente del papel que tiene el consumo habitual de chile en la percepción y valoración del riesgo.

En la fase de la evaluación de la percepción del riesgo, pudimos observar que nuestra población tiende a tener una gran varianza entre sus respuestas, pero existen sujetos donde esta varianza es mínima. Esto podría ser explicado como un sesgo de aleatoriedad y falta de congruencia en los sujetos que presentan una gran varianza entre las sesiones, además como una falta de objetividad en el resultado esperado, a lo que Kahneman llama un sesgo cognitivo (Kahneman, 1975).

En la fase de experimentación por IRMf encontramos que la activación está relacionada íntimamente con la modulación del riesgo en la tarea de Preushoff, indicándonos que los resultados propuestos por Preushoff y colegas son reproducibles, en condiciones distintas y con voluntarios con una idiosincrasia divergentes.

Además, demostramos que existen cambios en la activación en la corteza insular cuando se realizaba la tarea bajo el efecto de la capsaicina; es decir, pudimos documentar por primera vez que existen diferencias significativas en una reducción del umbral de activación neuronal relacionado con la percepción del riesgo asociado al efecto de la capsaicina. Un aspecto interesante es que la ponderación de los errores en la predicción del riesgo positivo, es decir, cuando la predicción del riesgo es positiva con respecto a la decisión que tomó el sujeto al inicio de la tarea, son igualmente ponderadas que los errores de predicción negativo, contrario al error positivo cuando se tomó la decisión al inicio de la tarea (Fig.41). Esto influye en el aprendizaje, tanto los errores positivos como negativos, dan una activación de la corteza y mantiene una frecuencia de aprendizaje constante (Bossaerts, 2010).

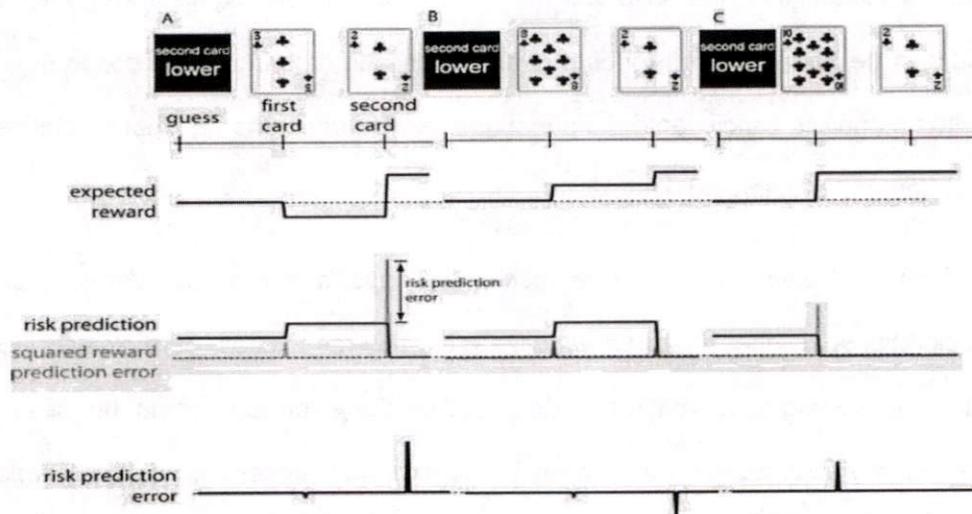


Fig.41 Ponderaciones temporales de cada uno de los posibles cálculos realizados como resultado de la modulación en respuesta al juego (Preuschoff, 2008)

En nuestros resultados, los voluntarios experimentaron de manera similar tanto errores positivos como negativos, debido a que la pseudoaleatoriedad del paradigma de Preuschoff permite que las diferentes combinaciones posibles (45 diferentes combinaciones) con las cartas se presenten dando diferentes ponderaciones del error de predicción del riesgo, pero la activación de la corteza insular no se ve modificada sustancialmente, es decir, el cerebro pondera los errores con un aumento de actividad

cerebral relacionado a una menor probabilidad de éxito con respecto a la decisión que se toma al inicio del juego y la ponderación objetiva del riesgo que implica dicha decisión.

Sin embargo, pudimos identificar que si existen cambios en los umbrales de la percepción de estos errores entre los dos grupos dependiendo su percepción del riesgo, esto es, la actividad de la corteza insular se ve modificada por el consumo de capsaicina reduciendo la activación de la corteza insular y modificando la percepción del riesgo.

Además de obtener activación insular relacionada con la medición objetiva de los riesgos, algunos eventos tienen una reducción de hasta el 60% de activación con el efecto de la capsaicina contra el control.

Con respecto al papel que toma el eje intestino-cerebro en nuestros resultados, se puede observar una clara diferencia en la activación insular dependiente de la condición capsaicina vs. placebo, esto es, en general existe una mayor actividad en la corteza insular en la condición placebo en comparación a la condición capsaicina.

Esto indica, que encontramos una correlación de la percepción del riesgo que es modulada por la capsaicina liberada intragástrica/intraluminal y muy probablemente también sucede esta interacción cuando se ingiere chile habitualmente.

También observamos activación en la región occipital presumiblemente debido a la estimulación visual, activación en la corteza pre-frontal debido a la actividad de las neuronas dopaminérgicas relacionado con la expectativa de algún valor y activación en la corteza motora encargada de la respuesta del voluntario mediante el botón en su mano (Preushoff, 2008).

Consideramos que las principales limitaciones que presenta nuestra investigación son:

a) el sesgo que se tiene desde un inicio en el consumo de chile en la población, b) se tienen muy pocos voluntarios que pertenezcan al grupo de "Bajo consumo-Baja frecuencia" (n=6), de los cuales solo la mitad (n=3) concluyeron la fase de experimentación. c) Tampoco se realizó un análisis exhaustivo de variables socioeconómicas, y nos hemos manejado bajo el supuesto que estos factores no serán determinantes en una muestra de estudiantes de licenciatura de la (UAM-Iztapalapa). d) Así mismo no se validó la significancia del monto económico que se les ofreció en las diferentes tareas, de esta manera no sabemos si las cantidades que se ofrecían eran significativas y representaban una valoración adecuada del costo de oportunidad de su tiempo invertido en el proyecto, quedando de esta manera abierta la posibilidad de que realizaran las tareas sin valorar el monto ofrecido o el tiempo invertido

11. CONCLUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos, podemos concluir que el efecto intragástrico de estimulación por la capsaicina, modifica la percepción del riesgo y la toma de decisiones reduciendo el umbral en la activación neuronal en la corteza insular encargada de la medición de los riesgos. Confirmando nuestra hipótesis que el consumo de chile modifica la percepción de los riesgos en una toma de decisiones.

Además, pudimos demostrar que la activación neuronal es distinta dependiendo de la aversividad al riesgo de los sujetos, mayor activación insular relacionada con los riesgo-fóbicos en comparación con aquellos que son riesgo-fílicos que presentan una menor activación insular.

Es importante indicar, que no pudimos concluir si el consumo de chile habitual modifica la valoración del riesgo ya que existe un sesgo en la población en dirección al alto consumo que nos impidió realizar conclusiones acerca de esto.

En general, los resultados de este trabajo soportan la proposición del papel relevante que juega la información visceral en la toma de decisiones (Craig, 2009). Particularmente pudimos por primera vez evidenciar el efecto de la estimulación de la en la modificación del umbral de activación en la corteza insular debido a este compuesto. Así mismo se puede concluir que la activación de la corteza insular se reduce por efecto de la capsaicina, indicando una posible interacción entre la ingesta del chile, la valoración del riesgo y toma de decisiones, abriendo camino al estudio de la conducta humana y la dieta.

12. METAS ALCANZADAS

- Estancia de capacitación en la Universidad de Zúrich
- Logro interdisciplinario al combinar diferentes fuerzas de trabajo y logística
- Se obtuvo un aprendizaje considerable en el uso del software Cogent 2000 para la realización de los paradigmas y SPM8 para el análisis de imágenes por IRMf.
- Se pudo adoptar la tarea conductual de Christopoulos
- Se pudo adoptar la tarea conductual de Preuschoff dentro del escáner y el análisis de las imágenes obteniendo resultados reportados.

13. REFERENCIAS

1. Ackerman, The ultimate social network, *Scientific American* (2012) 37
2. Al Othman et al, Determination of capsaicin and dihydrocapsaicin in capsicum fruit samples using high performance liquid chromatography, *Molecules* (2011) 8919-8929
3. Bartoshuk et al, Labeled scales (e.g., category, Likert, VAS) and invalid across-group comparisons: what we have learned from genetic variation in taste, *Food Qua Pref* (2003) 125-138
4. Bengmark, Gut microbiota, immune development and function, *Pharmacology Research* (2013) 87-113
5. Bercik et al, Microbes and the gut-brain axis, *Neurogastro Motil* (2012) 405-413
6. Bercik, The microbiota-gut-brain axis: learning from intestinal bacteria?, *Gut* (2011) vol 60 no.3
7. Bossaerts, Risk and risk prediction error signals in anterior insula, *Brain Struct Funct* (2010) 214:645-653.
8. Bravo et al, Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system, *C Op Pharma* (2012) 667-672
9. Bravo et al, Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in mouse via the vagus nerve, *PNAS* (2011)
10. Camerer et al, Neuroeconomics: how neuroscience can inform economics, *J Econ Lite* (2005) 9-64
11. Chaiyasit et al, Pharmacokinetic and the effect of capsaicin in capsicum frutescens on decreasing plasma glucose level, *J Med Assoc Thai* (2009) 108-113
12. Chandler et al, Pericardial injections of inflammatory chemicals excite upper cervical (C1-C3) spinothalamic tract (SST) cells in monkeys. *Soc Neurosci.* (1995) 260-264
13. Christopoulos et al, Neural correlates of value, risk and risk aversion contributing to decision making under risk, *J Neurosci* (2009) 12574-12583
14. Cohen, Echo-planar imaging (EPI) and functional MRI, *Mag Res Med* (1998)
15. Collins et al, The interplay between the intestinal microbiota and the brain, *Nature Microbiology* (2012) 735-743
16. Collins et al, The relationship between intestinal microbiota and the CNS in normal gastrointestinal function and disease, *Gastroentero* (2009) 2003-2014
17. Craig, How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, *Nature Neuroscience* (2002) 655-672
18. Craig, How do you feel-now? The anterior insula and human awareness, *Nature Neuroscience* (2009) 59-71
19. Craig, Interoception: the sense of the physiological condition of the body, *C Op Neurobio* (2003) 500-505
20. Critchley et al, Neural systems supporting interoceptive awareness, *Nature Neuroscience* (2004) vol.7
21. Cryan et al, Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior, *Nature Neuroscience* (2012) 701-713
22. D'Acromont et al, Neural correlates of risk prediction error during reinforcement learning in humans, *NeuroImage* (2009) 1929-1939
23. Drossman, Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in IBS: a primer for gastroenterologists, *Gut* (2005) 569-573
24. Foster et al, Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression, *Trends Neurosci* (2013) 1-8
25. Friston et al, *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2007

-
26. Furness, The enteric nervous system and neurogastroenterology, *Nat Rev Gastroenterol* (2012) vol 9
 27. Glimcher et al, Neuroeconomics: the consilience of brain and decision, *Science* 2004, vol 306
 28. Glimcher, *Decisions, Uncertainty, and the Brain: The Science of Neuroeconomics*, MIT Press, 2003.
 29. Hayman et al, Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications, *Cur Anaesthesia Crit Care* (2008) 338-384
 30. Kable, The cognitive neuroscience toolkit for the neuroeconomist: a functional overview, *J Neurosci* (2011) 63-84
 31. Kahneman et al, *Judgment under uncertainty: heuristics and biases*, Utility, Probability, and Human Decision Making, Springer, 141-162
 32. Kahneman et al, Prospect theory: an analysis of decision under risk, *Econometrica* (1979) 263-292
 33. Kuda et al, Effect of red capsicum annum var. conoides and garlic allium sativum on plasma lipid levels and cecal microflora in mice fed beef tallow, *Food and chemical toxicology* (2004) 1695-1700
 34. Lawless et al, Thresholds and suprathreshold intensity functions for capsaicin in oil and aqueous based carriers, *J Sens Stud* (2000) 437-447
 35. Lawless, Effects of oral chemical irritation on taste, *Physio and Behavior* (1984) 995-998
 36. Loewenstein et al, Neuroeconomics, *Annu Rev Psychol* (2008) 647-672
 37. Logothetis et al, Interpreting the BOLD signal, *Annu Rev Physiol* (2004) 735-769
 38. López-Carrillo et al, Capsaicin consumption, helicobacter pylori CagA status and IL1B-31C>T genotypes: a host and environment interaction in gastric cancer, *Food and Chemical Toxicology* (2012) 2118-2122
 39. Luce, *Utility of gains and losses: measurement-theoretical and experimental approaches*. Mahwah (2000)
 40. Ludy et al, The effect of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans, *Chem Senses* (2012) 103-121
 41. Martini et al, Pharmacodynamic analysis of the analgesic effect of capsaicin in diabetic neuropathic pain patients, *J Pain Res* (2012) 51-59
 42. Mayer, Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication, *Nature Neuroscience* (2011) vol 12
 43. Mazzone et al, Representation of capsaicin evoked urge to cough in the human brain using fMRI, *Am J Respir Crit Care Med* (2007) 327-332
 44. Mazzone et al, Representation of capsaicin evoked urge to cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging, *Am J Resp Crit Car Med* (2007) 2006-2012
 45. McRobbie et al, *From proton to picture*, Cambridge Press 2006
 46. Neufeld et al, Effects of the gut microbiota on the brain: implications for psychiatry, *J Psychiatry Neurosci* (2009) 230-231
 47. Newsome et al, Neuronal correlates of a perceptual decision, *Nature* (1989) Vol 341 52-54
 48. Ogawa et al, Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, *Proc Nat Acad Sci* (1990) 9868-9872
 49. Paulus et al, Interoception in anxiety and depression, *Brain Struct Funct* (2010)
 50. Platt et al, Risky business: the neuroeconomics of decision making under uncertainty, *Nature Neuroscience* (2008)
 51. Porges, The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system, *Int J Psychophysiology* (2001) 123-146
 52. Preuschoff et al, Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk, *J Neurosci* (2008) 2745-2752

-
53. Rangel et al, A framework for studying the neurobiology of value-based decision making, *Nature Neuroscience* (2008) vol 9
 54. Schultz et al, Explicit neural signals reflecting reward uncertainty, *Phil Trans R Soc* (2008) 3801-3811
 55. Szallasi et al, Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms, *Pharmacolo Rev* (2009) vol.51
 56. Talairach J, Tournoux P (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, New York.
 57. Tobler et al, Adaptive coding of reward value by dopamine neurons, *Science* (2005) 1642
 58. Westerterp-Plantenga et al, Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake, *Int J Obesity* (2005) 682-688

14. GLOSARIO

- **Elegir:** Escoger o preferir una alternativa entre varias para satisfacer un fin
- **Costo de oportunidad:** El *valor de la mejor opción no realizada*. El término fue acuñado por Friedrich von Wieser (Teoría de la Economía Social, 1914)
- **Riesgo:** Situaciones donde el sujeto que toma la decisión conoce con cierta probabilidad los posibles resultados que podría obtener al escoger una de las alternativas para resolver un problema
- **Incertidumbre:** Situaciones donde las probabilidades de los diferentes resultados no pueden ser expresadas con exactitud matemática
- **Utilidad Esperada:** Explica cómo medir la utilidad que siempre satisfecerá el criterio de una persona neutral al riesgo
- **Aversión al riesgo:** Situación donde un individuo podría rehusarse a participar en un juego favorable debido al miedo a las pérdidas económicas

15. APÉNDICE

Tabla 2. Parámetros del ajuste de curvas de la Fig.18

Condición	R cuadrada	Ecuación ajustada
Bajo riesgo	0.6749	<p>Linear model Poly9:</p> $f(x) = p1*x^9 + p2*x^8 + p3*x^7 + p4*x^6 + p5*x^5 + p6*x^4 + p7*x^3 + p8*x^2 + p9*x + p10$ <p>Coefficients (with 95% confidence bounds):</p> <p>p1 = 4.342e-011 (-2.196e-011, 1.088e-010)</p> <p>p2 = -1.009e-008 (-2.512e-008, 4.935e-009)</p> <p>p3 = 9.789e-007 (-4.754e-007, 2.433e-006)</p> <p>p4 = -5.133e-005 (-0.0001284, 2.57e-005)</p> <p>p5 = 0.001579 (-0.0008512, 0.004009)</p> <p>p6 = -0.02905 (-0.07562, 0.01753)</p> <p>p7 = 0.3145 (-0.2152, 0.8442)</p> <p>p8 = -1.91 (-5.242, 1.423)</p> <p>p9 = 5.886 (-4.11, 15.88)</p> <p>p10 = 41.08 (30.95, 51.2)</p>
Alto riesgo	0.9904	<p>Linear model Poly3:</p> $f(x) = p1*x^3 + p2*x^2 + p3*x + p4$ <p>Coefficients (with 95% confidence bounds):</p> <p>p1 = 0.001126 (0.0009453, 0.001306)</p> <p>p2 = -0.08758 (-0.1016, -0.07359)</p> <p>p3 = 2.839 (2.531, 3.148)</p> <p>p4 = 20.88 (19.05, 22.72)</p>

Tabla 3. Parámetros del ajuste de curvas de la Fig.22

Color	R cuadrada	Ecuación ajustada
Roja	0.2487	<p>Linear model Poly1:</p> $f(x) = p1*x + p2$ <p>Coefficients (with 95% confidence bounds):</p> <p>p1 = 0.5817 (0.2883, 0.8752)</p> <p>p2 = 27.89 (11.28, 44.51)</p>
Verde	0.2695	<p>General model Power2:</p> $f(x) = a*x^b+c$ <p>Coefficients (with 95% confidence bounds):</p> <p>a = -307.4 (-736.3, 121.5)</p> <p>b = -0.322 (-2.351, 1.708)</p> <p>c = 146 (-430.8, 722.8)</p>
Azul	0.316	<p>Linear model Poly9:</p> $f(x) = p1*x^9 + p2*x^8 + p3*x^7 + p4*x^6 + p5*x^5 + p6*x^4 + p7*x^3 + p8*x^2 + p9*x + p10$ <p>Coefficients (with 95% confidence bounds):</p> <p>p1 = -7.313e-012 (-6.078e-011, 4.615e-011)</p> <p>p2 = 3.563e-009 (-2.207e-008, 2.92e-008)</p> <p>p3 = -7.582e-007 (-6.106e-006, 4.59e-006)</p> <p>p4 = 9.233e-005 (-0.0005437, 0.0007283)</p> <p>p5 = -0.007072 (-0.0545, 0.04036)</p> <p>p6 = 0.352 (-1.944, 2.648)</p> <p>p7 = -11.34 (-83.35, 60.67)</p> <p>p8 = 226.8 (-1180, 1634)</p> <p>p9 = -2538 (-1.804e+004, 1.297e+004)</p>

		$p_{10} = 1.208e+004 \ (-6.112e+004, 8.527e+004)$
--	--	---