UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO uMAOA EN TAREAS DE FUNCIONES EJECUTIVAS "CALIENTES" EN PREESCOLARES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

BRENDA LESLY BETANCOURT NAVARRETE

DIRECTOR DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

REVISOR DE TESIS: MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN

SINODALES: DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA

DRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES

LIC. ASUCENA LOZANO GUTIÉRREZ

Facultad de Psicología

MÉXICO, D.F. 2011

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres

A mis hermanos

Agradecimientos

Llegando tan esperado momento siento la gran satisfacción de agradecer a todas las personas que estuvieron a mi lado y me apoyaron para que este trabajo se llevara a cabo.

A la Dra. Feggy Ostrosky por su paciencia, su confianza, su apoyo y su guía. Colaborar con usted ha sido una experiencia muy grata, llena de aprendizaje y crecimiento. Gracias por hacer que cada día mi interés por la neuropsicología sea más grande.

A la Mtra. Gabriela Orozco. Siempre estuviste preocupada por mi trabajo, tu compromiso por revisar cada página fue muy satisfactorio y motivador. Cada uno de tus comentarios y consejos para esta tesis, y para mi vida, han sido muy valiosos.

A mis sinodales Maura Ramírez, Asucena Lozano y Alicia Vélez, por su dedicación y crítica a mi trabajo, por dejarme aprender de ustedes.

A mis compañeros del Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, UNAM:

Mis muy queridos "Funcioncitas": Elsa, Sofía, Fabiola, Azu, Susana, Lupis, Diana, Geraldine, Cecy y Daniel. Sin ustedes este trabajo, sin duda, no sería lo que es. Compartí con ustedes momentos y aventuras inolvidables. Juntos aprendimos el valor de la tolerancia y del trabajo en equipo. Cada uno de ustedes aportó a esta tesis y a mi vida cosas que me han hecho crecer como profesional y como persona. Los quiero mucho.

A Karla, César y Víctor. Fueron pieza importante para mi crecimiento profesional, gracias por su disposición a atender todas y cada una de mis dudas. Cada comentario y sugerencia fue fundamental para el enriquecimiento del proyecto.

Gracias a todos los integrantes del laboratorio porque se convirtieron en mi otra familia y con su granito o puño de arena contribuyeron para que este proyecto se volviera realidad.

A los niños y padres de familia que formaron parte de esta investigación por su valiosa colaboración.

Mi agradecimiento a Sofía Sánchez. Su apoyo económico fue imprescindible para el desarrollo de la investigación.

Al Laboratorio de Genética Psiquiátrica del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", en especial a la M. en C. Beatriz Camarena, por su apreciable apoyo en el proyecto.

A mi gran amiga Pau. Hace más de 10 años me enseñaste lo que significa la palabra "incondicional" y desde entonces has sido un gran apoyo *hermanita*. Gracias por enseñarme a defender mis convicciones y mis sueños. Pau, contigo y Juan este proceso fue más fácil y reconfortante. Los quiero.

Elsa, ha sido una suerte poder compartir contigo este enredoso pero muy satisfactorio camino, contribuiste enormemente en mi tesis y en mi vida. Gracias por tu sincera amistad, por ser mi ancla a la tierra y porque siempre has estado en los buenos y malos momentos. Te quiero amiga.

A Marisol, por ser como eres, tan auténtica. Por mostrarme que siempre hay tiempo para todo y sobre todo, por siempre estar junto de mí. Te quiero mucho.

También tengo que agradecer a mis colegas y amigas Rebecca, Ale y Lau, porque con ustedes compartí los mejores momentos de la universidad y mi mayor pasión que es la Psicología. Las adoro amigas.

Gracias a mi *alma mater*, la UNAM, que me permitió ser parte de ella y formarme como Psicóloga; me dio la oportunidad de acercarme a la investigación, a la cultura y a mis amigos. Me ha dado los años más maravillosos de mi vida y espero me los siga dando.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a mi familia:

Karis, sin tu ayuda, sin tu paciencia, sin tu amor, sin toda tu alegría y sobre todo, sin tu comprensión hacia mis confidencias y desvaríos mi vida no sería igual.

Richard, aunque no lo creas, me ensañaste que con paciencia y constancia cualquier cosa que se desee se obtiene.

Luis A. el gran interés que mostrabas por mi trabajo y tu gran paciencia, cuando te tocaba hacerla de espectador, me ayudaron a entender mucho mejor lo que hacía. Gracias por todo tu afecto y apoyo, eres un verdadero hermano.

Abuelita gracias por todo tu cariño, todo tu ánimo y tus oraciones.

A mis padres Luz Ma. y José Luis:

Mami siempre en el justo momento tenías una palabra de aliento, un abrazo o un beso. Gracias por empujarme cada día y no permitir que cayera. Gracias por enseñarme que con orden y amor las cosas son mejor. Te amo "Peris".

Papi, porque me enseñaste el valor del trabajo, de la perseverancia y de la honestidad. Tu apoyo incondicional siempre ha sido un motivo para seguir creciendo. Muchas gracias por creer en mí.

A ambos les agradezco todo su amor, su apoyo, su esfuerzo y su generosidad. Por ustedes soy quién soy. Mis logros también son suyos, así que prepárense porque ¡falta más!

Familia, les dedico esta tesis porque como yo, la vivieron con intensidad.

¡Los amo sin control!

"Caminando en línea recta no puede uno llegar muy lejos."

Antoine de Saint-Exupéry

ÍNDICE

I. RESUMEN 1

II. INTRODUCCIÓN 2

CAPÍTULO 1. LÓBULOS FRONTALES Y FUNCIONES EJECUTIVAS 4

1.1 Neuroanatomía del lóbulo frontal 4
1.1.1 Corteza prefrontal 5

CAPÍTULO 2. FUNCIONES EJECUTIVAS 19

2.1 Definición de Funciones Ejecutivas 19
2.2 Emergencia y desarrollo de las Funciones Ejecutivas 25
2.3 Neuropsicología de las Funciones Ejecutivas en Preescolares 27

CAPÍTULO 3. FUNCIONES EJECUTIVAS "CALIENTES": FACTORES DETERMINANTES DE LA REGULACIÓN EMOCIONAL Y LA IMPULSIVIDAD 32

3.1 Funciones Ejecutivas "calientes" 32
3.2 Impulsividad 34
3.3 Regulación de Emociones 40

CAPÍTULO 4. GENÉTICA DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS 42

4.1 Genética 42
4.2 Genética de las Funciones Ejecutivas 44
4.3 Gen de la Monoamino Oxidasa (MAOA) 48

CAPÍTULO 5. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA 55

CAPÍTULO 6. MÉTODO 58

6.1 Pregunta de investigación 58
6.2 Objetivos 58
6.3 Hipótesis 59

6.4 VARIABLES 60
6.5 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO 61
6.6 MUESTRA 61
6.7 INSTRUMENTOS 62
6.8 ESCENARIO 66
6.9 PROCEDIMIENTO 66
6.10 ANÁLISIS DE GENÉTICA 67
6.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS 70

CAPÍTULO 7. RESULTADOS 72

CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN 83

8.1 DISCUSIÓN 83
8.2 CONCLUSIÓN 88
8.3 LIMITACIONES Y SUGERENCIAS 89

III. REFERENCIAS 91

I. Resumen

Diversos estudios sobre funciones ejecutivas (FE) se han dedicado a evaluar específicamente a las FE 'frías' dejando a un lado las FE 'calientes'. Las FE "calientes" son esenciales para que se produzcan conductas de regulación de emociones, toma de decisiones e inhibición de respuestas (Kerr y Zelazo, 2004; Happaney, Zelazo y Stuss, 2004) que son importantes para el control de conductas impulsivas. Un tema que ha generado mucha inquietud y curiosidad en los campos de la neuropsicología y genética es el funcionamiento de la Corteza Prefrontal y su relación con FE como principales reguladores afectivos y de supresión de comportamientos impulsivos. Un gen relacionado con algunas de estas características es el de la Monoamino Oxidasa A (MAOA), encargado de generar la enzima mitocondrial de la MAO que ayuda a metabolizar monoaminas en el cerebro.

Objetivo: Determinar si contar con distinto polimorfismo uVNTR MAOA tiene influencia en la expresión de las funciones ejecutivas "calientes" en tareas neuropsicológicas y en el ambiente cotidiano de una muestra de preescolares.

***Método*:** Se evaluaron a 125 preescolares de entre 3 y 5 años 11 meses, con distinto genotipo uVNTR MAOA asociado a distinta actividad transcripcional: Baja y Alta Actividad. Se aplicó tres pruebas de FE "calientes": Tarea de la Apuesta "Costo-Beneficio", Demora de la Gratificación y Demora del Regalo. Además, del Inventario de Funciones Ejecutivas para Preescolares (BRIEF-P). La Muestra de ADN se obtuvo de las células del epitelio bucal y el análisis de los genotipos se realizó por medio de la técnica Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) de punto final.

Resultados: Se realizaron ANOVA factoriales para ver las diferencias en la ejecución de acuerdo a la Actividad Transcripcional, al Sexo y la interacción Actividad Transcripcional x Sexo. Se encontró que sólo la Actividad Transcripcional se asocia con la eficiencia en tareas de toma de decisiones "Costo-Beneficio", los portadores del alelo de Baja Actividad son más eficientes.

Conclusión: La tarea de toma de decisiones al requerir de una elección riesgosa o "caliente" que está en función de la corteza orbitofrontal y de la serotonina es sensible a la expresión de polimorfismo uVNTR MAOA.

***Palabras Clave*:** Funciones Ejecutivas "calientes", Polimorfismo MAOA, Edad Preescolar.

II. Introducción

Es posible pensar que las diferencias individuales de los seres humanos -desde su funcionamiento neuroquímico hasta la expresión de su conducta- están determinadas por la genética. Para poder rechazar o aceptar esta idea tendremos que adentrarnos en el ámbito de la Neuropsicología y la Genética para el mejor entendimiento de funciones genéticas que pudieran repercutir en la expresión de procesos cognoscitivos y conductas, sea a través de sus efectos en la síntesis de proteínas o en la organización y funcionamiento de regiones cerebrales relevantes.

La Neuropsicología es un campo profesional que tiene como objetivos la descripción y la investigación de las funciones cognoscitivas y conductuales asociadas a funciones y estructuras del sistema nervioso central (SNC) (Ardila y Ostrosky, 1991), actualmente, su interés se ha enfocado en el desarrollo del cerebro y su relación con el desarrollo cognoscitivo durante los primeros años de vida (Aylward, 1997). Esta rama de la psicología, concibe al SNC como un sistema funcional y al cerebro como un órgano conformado por estructuras diferenciadas en constante interacción, y que poseen una función y aporte específicos que dan funcionamiento a dicho sistema (Ardila & Ostrosky, 1991).

Dicha disciplina se inscribe en el ámbito de la Neurociencia, que es un abordaje que recibe aportes de diversas disciplinas para el estudio del sistema nervioso como lo son: Biología, Neurología, Psicología, Química, Física, Farmacología, Informática y Genética. Todas estas ciencias son necesarias, desde este punto de vista, para comprender las funciones nerviosas, sobre todo, las que son inherentes al ser humano: la memoria, el pensamiento, el lenguaje o las funciones ejecutivas (FE).

En la actualidad, el estudio de la expresión de los procesos involucrados en las FE es de mucho interés tanto para la Neuropsicología como para la Genética, porque están asociadas al desarrollo de capacidades específicas que nos caracterizan como especie humana: el pensamiento, solución de problemas, regulación emocional, toma de decisiones, creatividad,

control de impulsos, adaptación y la conducta social (Tirapu-Ustárroz, Muñoz-Céspedes & Pelegrín-Valero, 2002).

La meta de las FE es solucionar problemas novedosos de una forma eficaz y aceptable para la persona y la sociedad. A fin de solucionar estos problemas, las FE inhiben otros problemas irrelevantes y regulan la influencia de las emociones y las motivaciones, y ponen en estado de alerta máxima el sistema de atención para poder llevar a cabo una acción. Esta capacidad de inhibición y control de emociones ha permitido clasificar a las FE dentro de un sistema "caliente" o "emocional" y la falta de su regulación podría generar problemas de adaptación del organismo a su ambiente (Ardila, 2008; Ardila & Ostrosky-Solís, 2008; Kerr & Zelazo, 2004).

Tanto las conductas impulsivas como las emociones son moduladas por el sistema provoca un cambio en control de la conducta. La actividad de la serotonina está influida por un polimorfismo genético, el uVNTR MAOA, que aparentemente modula la expresión diferencial de las emociones, el control de impulsos, la toma de decisiones y las conductas prosociales (Cherek & Lane, 2000; Frydman, Camerer, Bossaerts & Rangel, 2010; Manuck, Flory, Ferrell, Mann & Muldoon, 2000; Passamonti et al., 2006; Zhong, Israel, Xue, Ebstein & Chew, 2009). De esta manera surge la idea de conocer, de acuerdo al polimorfismo uVNTR MAOA, cómo es la ejecución de preescolares en pruebas que midan FE "calientes", y además, saber si existe expresión diferencial en su desempeño de acuerdo al genotipo de cada individuo.

En los antecedentes de este trabajo se revisa el funcionamiento del lóbulo frontal y su implicación en las FE; la importancia y funcionamiento de las FE, además de cómo es su evaluación neuropsicológica; también se aborda a las FE como factores determinantes para la regulación emocional y la impulsividad; y por último se describen las implicaciones genéticas de las FE, la regulación de emociones y de impulsos. En el capítulo 5 y 6 se describe el planteamiento y justificación del problema, además, de la metodología seguida. Finalmente, se presentan los resultados y la discusión de los hallazgos de la investigación.

Capítulo 1. Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas

"La materia prima de un país está en la materia gris de sus habitantes,

y la misma se vuelve valiosa sólo a través de la educación"

Marcos Moshinsky

Para la neuropsicología el funcionamiento y estructura del lóbulo frontal es un tema de mucho interés. El lóbulo frontal es la región cerebral con un desarrollo filogenético y ontogenético más reciente y, por ello, la parte del ser humano que más nos diferencia de otros seres vivos y que mejor refleja nuestra especificidad ya que constituye aproximadamente el 30% de la corteza cerebral (Goldman-Rakic, 1984; Stuss, 1992). Esta región se le ha relacionado con capacidades específicas que nos caracterizan como especie humana, es decir, las denominadas funciones cognoscitivas de alto nivel o funciones ejecutivas (FE) involucradas en el pensamiento, solución de problemas, inhibición de impulsos, creatividad, adaptación, toma de decisiones, regulación emocional y la conducta social (Tirapu, Muñoz & Pelegrín, 2002).

1.1 Neuroanatomía del lóbulo frontal

El primer vertebrado provisto de un cerebro surgió hace aproximadamente 450 millones de años. La corteza cerebral representa el desarrollo evolutivo más reciente del sistema nervioso de los vertebrados. Primates más avanzados tales como el mono rhesus (Macaca mulatta), el chimpancé (Pantroglodytes) y el hombre, tienen un gran desarrollo de la corteza cerebral. La corteza es la parte del cerebro directamente responsable del pensamiento, el aprendizaje, la memoria, el análisis e interpretación de información sensorial y el movimiento, y de la asociación e integración de dichas funciones (Jones, Martin & Pilbeam, 1992). Su desarrollo llevó a la formación de los lóbulos, circunvoluciones y surcos, todos ellos importantes para la evolución.

En el cerebro, todo lo que se encuentra delante de la Cisura de Rolando o surco central y por encima de la cisura de Silvio o lateral lo constituye el lóbulo frontal (Afifi & Bergman, 2001; Carlson, 2005*a*; Flores, 2006). Desde el punto de vista de la neuropsicología se pueden

determinar cuatro grandes áreas de estos lóbulos: 1) Corteza motora, 2) Corteza premotora, 3) Corteza prefrontal y 4) Corteza del Cíngulo (Flores, 2006; Happaney et al., 2004).

De estas regiones, la corteza prefrontal se ha descrito que es la que ocupa un mayor espacio dentro de los lóbulos frontales, además de ser la de mayor importancia para la especie humana ya que está encargada de la integración entre las emociones y la cognición (Ardila & Ostrosky-Solís, 2008; Flores, 2006; Fuster, 2008*a*).

1.1.1 Corteza Prefrontal

La corteza prefrontal (CPF) es esencial para el adecuado desempeño de las FE, la patología existente en la región prefrontal ha mostrado asociación con alteraciones en la conducta. Un ejemplo de esto es el caso de Phineas Gage, un hombre que tras un traumatismo craneoencefálico, que dañó permanentemente el lóbulo frontal, presentó severos problemas en el control y la regulación de su conducta. Después del estudio clínico, se determinaron ciertas características asociadas con lesiones prefrontales, entre ellas, inadaptación social, violación de las reglas sociales, desinhibición, impulsividad, conductas de alto riesgo e intolerancia a la frustración; todas estas características están envueltas en conductas ejecutivas (e.i. relacionadas con las FE) (Damasio, 1998).

La CPF es la corteza de asociación del lóbulo frontal, ésta se puede delimitar por su anatomía, por sus funciones y sus conexiones (Fuster, 2002). Anatómicamente, está establecida en la parte más anterior y rostral del lóbulo frontal, frente a la corteza motora, corteza premotora y la corteza límbica (Afifi & Bergman, 2001; Flores, 2006; Fuster, 2008*a*). Funcionalmente está formada por tres áreas: la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFDL), Corteza Prefrontal Medial (CPFM) y la Corteza Orbitofrontal (COF) (Figura 1); no obstante, muchos autores dividen a ésta última en dos: la zona ventromedial y orbitofrontal (Afifi & Bergman, 2001; Betisa & Fernández, 2007; Flores, 2006; Fuster, 2008*a*). Cada una de las áreas de la CPF lleva a cabo tareas específicas; la CPFDL está involucrada en procesos cognoscitivos que necesitan de abstracción (Hongwanishkul, Happaney & Zelazo, 2005), la CPFM está relacionada con la generación de metas que permiten dirigir la conducta y la COF que se carga de integrar información afectiva y no afectiva (Flores, 2006; Fuster, 2002).

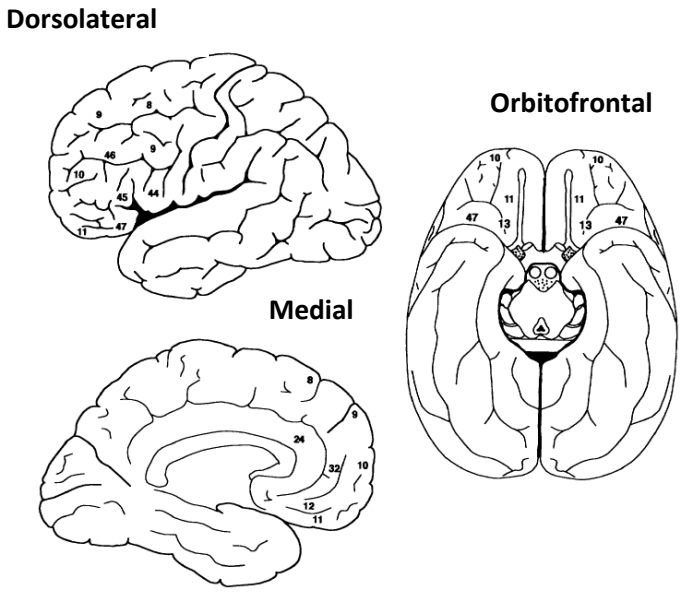

Figura 1. Áreas Funcionales de la Corteza Prefrontal. Se muestra las principales divisiones funcionales de la CPF: la Corteza Dorsolateral Prefrontal (CPFDL), Corteza Prefrontal Medial (CPFM) y la Corteza Orbitofrontal (COF) (tomado de Fuster, 2002)

La CPF se conecta con diversas áreas corticales y subcorticales. En la corteza, intercambia información con la corteza temporal, parietal y occipital, sus conexiones son recíprocas, lo que hace de la CPF un sistema interactivo que puede integrar la información somatosensorial, visual y auditiva que recibe de dichas áreas. Además, las tres regiones prefrontales mencionadas: dorsolateral, orbitofrontal y medial establecen conexiones con los mismos circuitos subcotricales, es decir, se originan en la corteza prefrontal, proyectan a el estriado (núcleo caudado y putamen), globo pálido, sustancia nigra y tálamo. Luego existe una conexión de regreso a la corteza prefrontal formando circuitos cerrados llamándose "circuitos fronto-estriatales" (Tekin & Cummings, 2002) (Figura 2); la CPF también se conecta con estructuras límbicas como el hipocampo y la amígdala, las cuales median procesos como el aprendizaje y la memoria, el tono afectivo y emocional, la regulación autonómica, y la motivación (Kaufer, 1999).

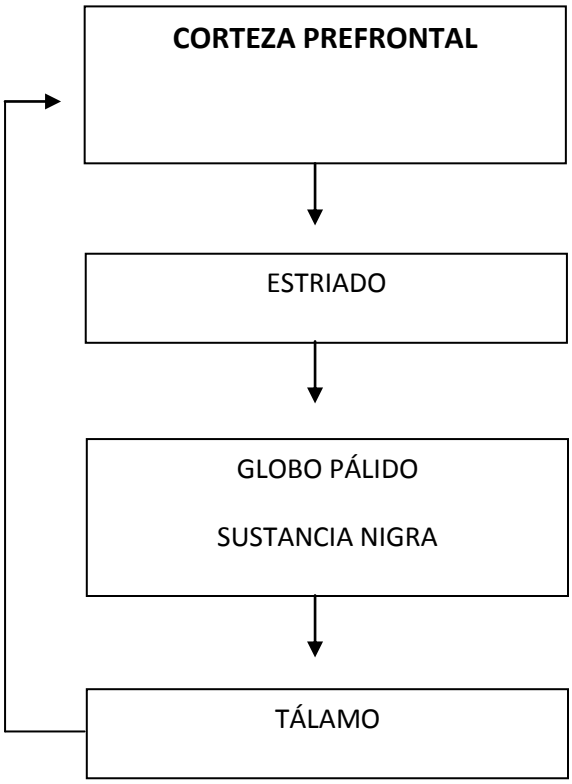

Figura 2. Estructura general de los circuitos "fronto-estriatales" (tomado y adaptado de Tekin y Cummings, 2002)

Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFDL)

Esta área se localiza en la parte anterior lateral de la CPF, al ser la porción más nueva de esta región se relaciona con procesos cognoscitivos más complejos como las FE de planeación, abstracción, memoria de trabajo, solución de problemas complejos, lenguaje, atención, así como en el monitoreo y la manipulación de la actividad (Fuster, 2002; Flores, 2006), forma parte del sistema "frío" (*cool*) de la toma de decisiones (Kerr & Zelazo, 2004).

La CPFDL recibe aferencias del área ventral tegmental (VTA), tálamo mediodorsal y del campo ocular frontal a través de las proyecciones del núcleo mediodorsal del tálamo (Domesick, 1988; Kringelbach & Rolls, 2004). Las neuronas de la CPFDL proyectan a la región

dorsolateral del núcleo caudado, a la parte lateral del globo pálido mediodorsal y a la sustancia nigra rostrolateral. Las regiones de los ganglios basales proyectan al tálamo ventral anterior y mediodorsal (Tekin & Cummings, 2002).

Se ha observado que pacientes con disfunción en el circuito de la CPFDL son frecuentemente concretos y perseverantes, además muestran dificultad de razonamiento y flexibilidad. Estas personas muestran deficiencia en la ejecución de pruebas neuropsicológicas como el Test de Clasificación de Cartas del *Wisconsin* (WSCT) que requiere del mantenimiento de la información, flexibilidad, generación de estrategias y organización de conducta. Berman *et al.* (1995) determinaron el circuito neuronal relacionado con la ejecución de *WSCT* en jóvenes sanos. Se empleó una Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con agua marcada con Oxigeno 15 para observar el flujo sanguíneo en las regiones cerebrales mientras se ejecutaba la tarea; encontraron activación de regiones como la CPFDL, el lóbulo parietal inferior, la corteza de asociación y la corteza temporal inferior, así como partes del cerebelo. La activación de la CPFDL se mantenía significativamente aún después del entrenamiento y práctica de la prueba, determinando la probable responsabilidad de la memoria de trabajo en respuesta de la CPFDL durante la ejecución del WSCT, además de que, la CPFDL podría jugar un papel en la modulación de la memoria de trabajo.

Corteza Prefrontal Medial y Corteza Orbitofrontal

Tanto la Corteza Prefrontal Medial (CPFM) y la Corteza Orbitofrontal (COF) corresponden a las partes más inferiores y ventrales de la CPF, forman parte del circuito fronto-estriatal que tiene fuertes conexiones con la amígdala y otras partes del sistema límbico (Cavada, Compañy, Tejedor, Curz-Rizzolo, Reinoso-Suárez, 2000; Happaney et al., 2004). Anatómicamente, dichas regiones están situadas para integrar información motivacional, afectiva y no afectiva.

La CPFM participa activamente en los procesos de inhibición, en la detección y solución de conflictos, así como en la regulación y esfuerzo atencional, está estrechamente relacionada con el control autonómico, las respuestas viscerales, las reacciones motoras y los cambios de conductancia de la piel ante estímulos afectivos (Flores & Ostrosky-Solís, 2008). La CPFM está formada por el área motora suplementaria y la corteza cingulada anterior que está involucrada en la *conducta motivada* (Cummings & Miller, 1999), en situaciones emocionales

y de integración del dolor (Carlson, 2005*a*), así como en procesos de evaluación e inhibición de respuestas (Martínez-Selva, 2006 en Betisa & Fernández, 2007). La corteza del cíngulo anterior se localiza en la superficie medial del giro cingulado, cruzando la parte anterior del cuerpo calloso. Manda aferencias al estriado ventral que incluye al caudado ventromedial, el putamen ventral, núcleo accumbens y el bulbo olfatorio. A esta área del estriado se le conoce como el "estriado límbico" por el número de proyecciones aferentes que recibe de la amígdala, CPFM, el tálamo, el área tegmental ventral (ATV) y núcleo de rafé. Del estriado límbico se mandan proyecciones a sustancia nigra que dirige sus aferencias al tálamo ventral anterior. El circuito del cingulado anterior se cierra con las proyecciones que regresan del tálamo ventral anterior a la corteza cingulada (Domesick, 1988; Tekin & Cummings, 2002).

La COF recibe y manda aferencias a otras regiones del cerebro, en especial las que están implicadas en la integración y procesamiento de información emocional y motivacional, es decir, la COF participa en la regulación de las emociones y en las conductas afectivas y sociales, el control de impulsos, conciencia social, comprensión de contingencias recompensa-castigo, reconocimiento emocional en otros, así como en la toma de decisiones basadas en estados afectivos (Damasio, 1998; Piñeiro, Cervantes, Ramírez, Ontiveros, & Ostrosky, 2008), debido a esto forma parte del sistema "caliente" (*hot)* (Kerr & Zelazo, 2004).

La COF se encuentra por encima de las orbitas de los ojos y del bulbo olfatorio (Betisa & Fernández, 2007; Raz, et al., 2004), recibe aferencias directas desde el tálamo mediodorsal, núcleo de rafé, VTA y amígdala; además de todas las modalidades sensitivas como: el gusto, olfato, audición y sistema somatosensorial (Carlson, 2005*a*; Cavada et al, 2000; Kringelbach & Rolls, 2004). Las aferencias de la COF siguen un circuito fronto-estriatal que va desde las neuronas de esta región al caudado que proyecta al globo pálido y sustacia nigra, y finalmente las fibras de estas regiones conectan con el tálamo ventral anterior y mediodorsal cerrando el circuito de regreso a la COF. Además, las aferencias de la COF se dirigen a varias regiones cerebrales, como la corteza cingulada, la formación hipocampal, la corteza temporal, el hipotálamo lateral y la amígdala; todas estas aferencias son recíprocas, pero hay evidencias de que la COF envía proporcionalmente más proyecciones de las que recibe de la amígdala (Cavada et al., 2000).

También se ha observado una gran y generalizada cantidad de conexiones que van del hipotálamo y sustancia gris a la COF y CPFM, dichas conexiones regresan a las áreas subcorticales de forma específica, lo que puede indicar que la COF y CPFM son las que inician o controlan respuestas autonómicas asociadas a eventos emocionales (Cavada et al., 2000).

Pacientes con daño alrededor de la corteza orbitofrontal medial han reportado severos daños en la toma de decisiones en la vida cotidiana, y en la evaluación con tareas neuropsicológicas, como la tarea de apuesta del *Iowa (Iowa Gambling Test)* (Bechara, Damasio, Damasio & Anderson, 1994; Bechara, Damasio, Damasio, & Lee, 1999; Manes et al., 2002), que es de gran utilidad en la detección de daño en la COF.

Diferencias Hemisféricas de la CPF

Se ha descrito que existen diferencias hemisféricas en la anatomía, bioquímica y función del cerebro humano; en general, el hemisferio izquierdo se encuentra ligado con funciones como lenguaje, procesamiento de rasgos e información familiar, mientras que el hemisferio derecho se involucra en actividades como lectura, percepción espacial y musical, y procesamiento de rostros e información novedosa y emocional (Goldberg, 2002).

Con respecto a la corteza frontal, es más gruesa, extensa y protuberante en el hemisferio derecho que en el hemisferio izquierdo; además, se han observado diferencias en cuanto a su neurotransmisión, la dopamina es más dominante en el hemisferio izquierdo y la noradrenalina en el hemisferio derecho (Goldberg, 2002). Este tipo de asimetrías estructurales y bioquímicas se asocian con diferencias funcionales bien definidas. La CPF izquierda coordina procesos de planeación secuencial, flexibilidad mental, fluidez verbal y memoria de trabajo; la CPF derecha está involucrada en la construcción y diseño de objetos y figuras, memoria de trabajo para material visual, memoria episódica, autoconsciencia y conducta social (Flores, 2006; Flores & Ostrosky-Solís, 2008). También se sugiere que la CPF derecha está más relacionada con aspectos afectivos o "calientes" de las FE, por ejemplo, el daño en la COF derecha tiene mayor efecto en la conducta social, toma de decisiones y procesamiento emocional (Manes, et al., 2002).

Dimorfismo Sexual

En el cerebro humano, además de diferencias hemisféricas, existen diferencias de sexo. Se ha reportado que el tamaño del cerebro es de 8-10% más grande en los hombres (Goldstein et al, 2001; Lenroot et al., 2007), este dimorfismo sexual sugiere la presencia de diferencias en regiones más específicas de la corteza como el lóbulo frontal.

Estudios han demostrado asociaciones entre las diferencias sexuales en la morfología cerebral y dominios cognoscitivos específicos. Goldstein et al. (2001) al estudiar una muestra de adultos sanos, hallaron la existencia de dimorfismo sexual en regiones corticales, en especial en áreas prefrontales; las mujeres contaban con mayor volumen en la región orbitofrontal y medial que los hombres. Estas discrepancias explican las diferencias en aspectos de fluidez verbal, velocidad perceptual y habilidad visoespacial.

Otro estudio longitudinal realizado por Lenroot et al. (2007) donde, usando Imagen de Resonancia Magnética (IMR), se comparó el volumen y las trayectorias de desarrollo cerebral en varones y mujeres durante la niñez y adolescencia. Las medidas incluyeron el volumen total de materia gris y blanca de las cortezas temporal, frontal, parietal, occipital, del caudado, ventrículos y cuerpo calloso. Las trayectorias de desarrollo fueron comparadas por forma y por volumen de acuerdo a la media de edad. Se encontró que existían diferencias entre sexos en el desarrollo de la trayectoria de todas las estructuras con sustancia gris, ocurriendo un pico de crecimiento en las mujeres antes que en los varones. El volumen total de la materia gris tiene un pico de edad de 8.5 años en las mujeres y 10.5 en los hombres. En el lóbulo frontal tiene un pico de edad de 9.5 años en las mujeres mientras que en los hombres sucede a los 10.5 años en promedio. La trayectoria de desarrollo de la sustancia gris como de la blanca en el lóbulo frontal fue distinta significativamente entre hombres y mujeres. Estos hallazgos sugieren la existencia de diferencias sexuales de acuerdo a la maduración e integridad de áreas, encontrándose que el ritmo de crecimiento es más lento en hombres que en mujeres.

Este ritmo de crecimiento y diferencias sexuales es importante observarlos desde edades muy tempranas. Kerr y Zelazo (2004) evaluaron el desempeño en tareas de toma de decisiones, asociadas con la función de la COF, en una muestra de preescolares de entre 3 y 6 años observaron, en oposición a otras investigaciones, que no existían diferencias significativas

entre sexos. Algunos estudios revelan que la COF se desarrolla primero en varones (Clark & Goldman-Rakic, 1989) e hipotetizan que el desempeño de los varones debería ser mejor en pruebas implicadas en el área, a lo anterior, Kerr y Zelazo sugieren que la inexistencia de diferencias en la ejecución de tareas de toma de decisiones se debe a que el desarrollo de la COF sigue un curso complicado y no específico, por lo que en el periodo preescolar es complejo establecer diferencias entre sexos.

Neurodesarrollo de la corteza prefrontal

Para la neuropsicología el conocimiento sobre el daño frontal brinda valiosa información respecto al funcionamiento de la región, sin embargo, actualmente el conocimiento de la maduración de un lóbulo frontal sano también arroja importantes datos relacionados a su desarrollo y actividad normal, permitiendo examinar qué habilidades están asociadas al funcionamiento habitual del área.

Los principales procesos madurativos dentro del Sistema Nervioso que contribuyen a su modelación y desarrollo anatómico son dos: los procesos progresivos y regresivos (Capilla, 2004).

Los fenómenos progresivos se refieren a la proliferación celular, la arborización dendrítica y la mielinización; mientras que los fenómenos regresivos serían, principalmente, la muerte neuronal (apoptosis) que implica una eliminación de espinas dendríticas y sinapsis, y la eliminación sináptica selectiva o poda sináptica (Cowan, Fawcett, O'Leary, & Stanfield, 1984). Todos estos procesos actúan sobre el cerebro siguiendo un modelo jerárquico, es decir, el desarrollo de las distintas regiones del cerebro no surge al mismo tiempo, los procesos progresivos y regresivos primero actúan sobre las áreas de proyección sensorial y motora, y después sobre las áreas de asociación. De esta forma, la CPF, junto con las áreas parietotemporales de asociación, son las últimas áreas en completar su desarrollo, alrededor de los 20 años (Figura 3) (Capilla, 2004; Gogtay, Giedd, Lusk, Hayashi, Greenstein, Vaituzis, 2004; Stuss, 1992).

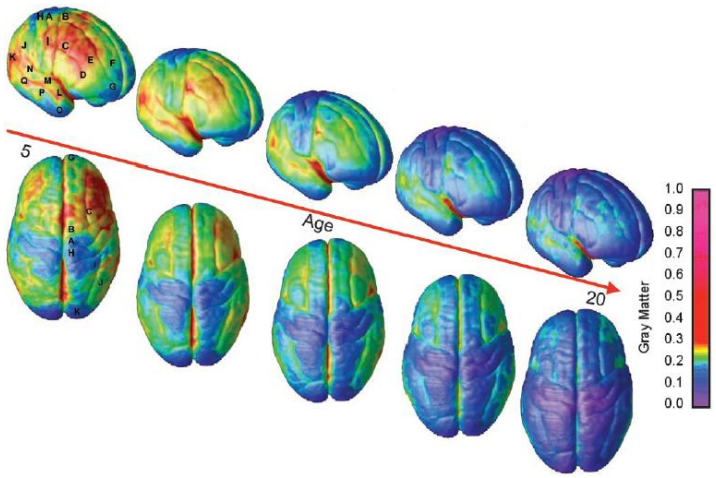

Figura 3. Maduración de la Corteza Cerebral de los 5 a 20 años de edad**.** Vista lateral derecha y superior de la maduración secuencial de la materia gris de la corteza cerebral. La barra de colores representa el volumen de materia gris. Se puede observar que la CPF es la última región en desarrollarse (tomado de Gogtay et al., 2004).

En el Sistema Nervioso del adulto, las estructuras y funciones están bien definidas, sin embargo, al revisar la literatura en niños encontramos que a través del desarrollo se presentan cambios constantes en dichas funciones y estructuras, generando cambios adyacentes en los procesos cognoscitivos durante las primeras décadas de vida (Casey, Giedd & Thomas, 2000).

El volumen de sustancia blanca del cerebro es un indicador de crecimiento durante el desarrollo de la niñez y continua hasta la segunda década para algunas regiones cerebrales (e.g. corteza prefrontal) (Casey et al., 2000; Mabbot, Noseworthy, Bouffet, Laughlin & Rockel, 2006); el aumento de la sustancia blanca está asociado a los procesos de maduración, incluyendo la proliferación glial, la mielinización y el incremento en la densidad de fibras nerviosas, ésto permite una mejor actividad y comunicación axonal. Mabbot, Noseworthy, Bouffet, Laughlin y Rockel (2006) observaron que el papel del crecimiento de la materia blanca está asociado a la edad y además, es mediador de cambios cognoscitivos y conductuales; encontraron una mejora en los tiempos de reacción, velocidad al nombrar imágenes y localización espacial de acuerdo al desarrollo cronológico.

Otros estudios sobre desarrollo estructural y funcional de la CPF han hallado datos interesantes al comparar la actividad cerebral de niños y adultos al momento de realizar tareas *Go/No-Go,* se halló que tanto en niños como adultos, se activa el cíngulo anterior, el giro frontal y el giro orbitofrontal. La localización de regiones prefrontales activadas no se diferenció entre grupos, sin embargo, el volumen de activación, particularmente en las regiones dorsolaterales fue mayor en los niños. En los adultos, como se esperaba, la actividad fue mayor en las regiones ventrales de la CPF; además, se observó que los niños con mejor ejecución y mayor actividad en la COF también presentaban actividad importante en la CPFDL, sugiriendo que los niños son menos selectivos en las porciones frontales que utilizan para la ejecución y/o probablemente utilizan distintas estrategias que los adultos (Casey et al., 1997).

Al parecer la activación de estructuras en el cerebro de niños y adultos es similar, sin embargo, existen diferencias en el patrón de actividad de dichas regiones. Conforme avanza la edad, se observa un decremento gradual de la actividad cerebral requerida por pruebas específicas que implican memoria de trabajo o inhibición. Probablemente, este decremento está asociado a la pérdida normal de sinapsis (poda sináptica) a lo largo del desarrollo, esto permite que la activación de regiones frontales se vuelva más focalizada a través del tiempo (Casey et al., 1997). En monos Rhesus se ha visto que la CPF presenta un periodo explosivo de densidad sináptica (sinaptogénesis) que se extiende de los 2 meses de edad hasta los 3 años (e.i. periodo infantil), el crecimiento de las sinapsis en este periodo es relativamente constante. Dicho periodo es seguido por una disminución significativa de la densidad sináptica (poda sináptica), de los 3 a los 20 años de edad (Bourgeois, Goldman-Rakic, Rakic, 1994). Los resultados muestran que la eficiencia en la sinapsis, más que la densidad sináptica, tiene un rol importante en el desarrollo de la conducta y la capacidad cognoscitiva, lo mismo ocurre en humanos. La mielinización progresiva de las interconexiones de la CPF, así como la poda sináptica y el fortalecimiento de las conexiones sinápticas, son factores neurobiológicos primordiales en el desarrollo de las capacidades cognoscitivas relacionadas con la CPF (Casey et al., 2000).

Sistemas de Neurotransmisión de la CPF

La CPF es modulada principalmente por los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos que comprenden a la dopamina (DA), noradrenalina (NA), y serotonina (5HT), quienes son

conocidos por jugar un papel importante en la activación, motivación y funciones cognoscitivas superiores incluyendo las FE (Robbins & Arnsten, 2009). Los tres trabajan como neuromoduladores de la redes neuronales, inhibiendo o excitando la trasmisión sináptica (Dalley, Cardinal, Robbins, 2004; Di Giovanni, DiMatteo, Esposito, 2008).

La serotonina es un neurotransmisor involucrado en las emociones, cognición y funciones motoras, así como en los ritmos circadianos y endócrinos incluyendo la conducta alimenticia, sexual y el sueño (Lesch, 2006). El precursor de la serotonina es el triptófano, la enzima triptófano hidroxilasa cataliza al triptófano convirtiéndolo en 5-hidroxitriptofano (5HTP) que es descarboxilado por un aminoácido aromático y finalmente se obtiene 5-Hidroxitriptamina (5HT) o serotonina. El transportador vesicular de la monoamina lleva a la 5HT hacia las vesículas presinápticas. Una vez fuera de la célula, la 5HT se une a las proteínas de los receptores postsinápticos, de esta forma se pueden transmitir las señales de una célula a otra. El transportador de la serotonina (SERT) facilita la recaptura de la 5HT fuera de la sinapsis, paso importante para la regulación de los efectos extracelulares de la 5HT. La forma de metabolizar a la 5HT es por medio de la enzima Monoamino Oxidasa que cataliza la 5HT no utilizada y regula los niveles de 5HT intracelular (Figura 4) (Carlson, *2005a;* Feldman, Meyer & Quenzer, 1997; Veenstra-VanderWeele, Anderson & Cook Jr, 2000).

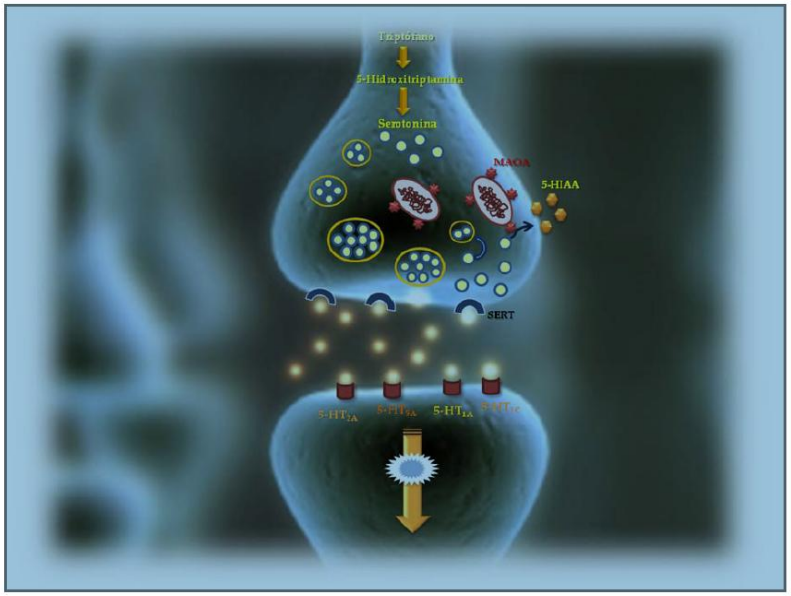

Figura 4. Vía de síntesis y neurotransmisión de la serotonina (tomado de Rivera, 2008).

Las células encargadas de sintetizar 5HT son las que se encuentran en los núcleos de rafé; los núcleos dorsal y central superior de rafé mandan proyecciones directas a la CPF, parece que su inervación es similar en distribución y densidad a lo largo de la CPF (Cavada et al., 2000), la 5HT actúa como facilitador en esta área, en especial en la COF y CPFM, que son áreas que modulan el control de impulsos, las emociones y la agresión (Hapanney et al., 2004; Siever 2008; Tekin & Cummings, 2002). La 5HT ejerce efectos complejos sobre la actividad de las neuronas de la CPF, con un predominante papel inhibitorio. Aunque existe una elevada coexpresión de receptores 5-HT_{1A} (inhibitorios) y 5-HT_{2A} (excitatorios) en las mismas neuronas, que ejercen efectos opuestos sobre su actividad, la respuesta inhibitoria mediada por receptores 5-HT_{1A} predomina, posiblemente por la localización de estos receptores de las neuronas (Puig, Celada & Artigas, 2004).

De acuerdo la maduración de la CPF en monos rhesus, se ha observado que en las neuronas piramidales de esta área, la densidad de receptores de 5HT se mantiene constante después del nacimiento hasta la edad adulta (Lambe, Krimer & Goldman-Rackic, 2000) (Figura 5).

La actividad de la 5HT en la CPF se ha visto asociada al control inhibitorio en tareas de *Go/No-Go* (Passamonti et al., 2006), sensibilidad al reforzador, aprendizaje por reforzamiento, extinción y toma de decisiones (Clark, Cools & Robbins, 2004; Robbins & Arnsten, 2009). Por otro lado está involucrada en el procesamiento y regulación emocional (Crockett, Clark, Tabibnia, Lieberman & Robbins, 2008). El papel inhibidor de la 5HT en dichos procesos puede reflejar el hecho de que la 5HT activa la CPF y de este modo incrementa la capacidad de esta región para controlar estas conductas.

Por otro lado, la CPF es un sistema que recibe una importante inervación dopaminérgica. El sistema dopaminérgico se origina en el Área Ventral Tegmental (VTA) y proyecta a estructuras corticales como la CPF y también a regiones límbicas activándolas, por lo que influye en funciones como la motivación, control emocional y la cognición. A las proyecciones que van del VTA a áreas corticales se les llama sistema mesocortical, mientras las que llegan a zonas límbicas llevan el nombre de sistema mesolímbico (Kalivas & Nemeroff, 1988).

La vía de síntesis de la dopamina (DA) consiste en la adquisición de fenilalanina por medio de la dieta, ésta por medio de la fenilalanina hidroxilasa se convierte en tirosina. La tirosina con

acción de la tirosina hidroxilasa obtiene L-DOPA que es descarboxilado por un aminoácido aromático (dopa descarboxilasa) y finalmente se obtiene DA. La forma de metabolizar a la DA es por medio de las enzimas COMT y la MAO, la primera se encarga de degradar a la DA extracelular y la segunda la DA intracelular (Carlson, 2005*a*; Feldman et al., 1997).

La DA es sumamente importante para las función de la CPF. Este neurotransmisor tiene un efecto excitatorio en la CPF y una reducción de éste en especial en la CPFDL produce déficits cognoscitivos reflejados en pruebas que requieren de memoria de trabajo, inhibición, así como pruebas de demora de la respuesta (e.i. que involucran refuerzo) (Carlson, 2005*a*; Diamond, Briand, Fossela & Gehlbach, 2004; Diamond & Goldman-Rakic, 1989).

Se ha reportado que en las neuronas piramidales de la CPF, los axones y receptores de DA maduran de manera paulatinamente teniendo una mayor densidad hasta la edad adulta. (Lambe, Krimer, Goldman-Rackic, 2000) (Figura 5).

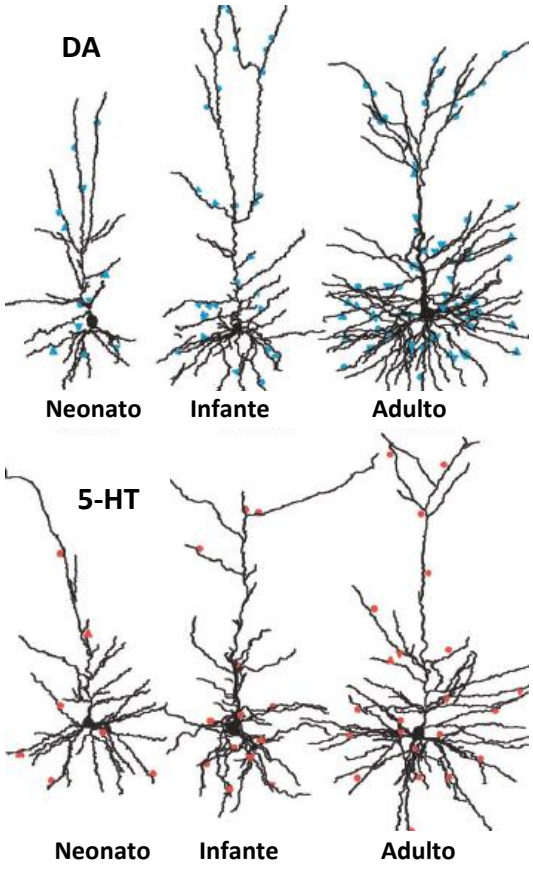

Figura 5. Densidad de receptores y axones de DA (*azul*) y de 5HT (*rojo*) en el SNC. La densidad de receptores de 5HT se mantiene constante del nacimiento a la edad adulta. La densidad de conexiones de DA aumenta a lo largo del tiempo (tomado y adaptado de Lambe, Krimer & Goldman-Rackic, 2000).

La CPF además recibe aferencias del locus coeruleus, donde se sintetiza la noradrenalina (NE) que funciona como neuromodulador del área. Este se sintetiza por hidroxilación de la DA por medio de la enzima dopamina β hidroxilasa.

En general, los efectos comportamentales del sistema noradrenérgico son excitatorios, es decir, permiten la excitabilidad o el mantenimiento de la activación y la regulación de la función correspondiente a las diferentes áreas en las que actúa (Carlson, 2005*a*). Se le ha relacionado con la atención sostenida y un óptimo desempeño en tareas *Go/No-Go* (Aston-Jones & Cohen, 2005). Además, existen evidencias que indican que este sistema también está implicado en la flexibilidad cognoscitiva como el cambio de pensamiento, donde se debe cambiar la atención de una dimensión perceptual a otra (Birrell & Brown, 2000) y la actualización de la memoria de trabajo (Robbins & Arnston, 2009).

Más adelante se revisará cómo la actividad monoaminérgica es influenciada por un polimorfismo genético que regula la expresión de la regulación emocional, el control de impulsos, toma de decisiones y conductas prosociales.

Capítulo 2. Funciones Ejecutivas

"La inteligencia como forma no puede ser esa capacidad de puntear alto en un test de inteligencia ni la de saber manipular palancas, cosas o personas (…)Implicaría más bien algo más refinado, más elegante, algo así como, con los recursos que se disponen, aunque sean pocos, en dinero, neuronas, educación, aptitudes y otras gracias, hacer lo más que se pueda para que el mundo resulte un lugar vivible: hacer lo que se pueda con lo que se tenga para embellecer la vida, la de uno y la de los demás (…) tontos, debe haber muchos de alto cociente intelectual."

Pablo Fernández Christlieb

2.1 Definición de Funciones Ejecutivas

Las funciones ejecutivas (FE) se han definido como un conjunto de habilidades cognoscitivas, emocionales y motivacionales, que emergen de circuitos y estructuras particulares que incluyen diferentes áreas cerebrales, y se asume que la CPF juega un papel principal para su adecuado funcionamiento (Ardila & Ostrosky-Solís, 2008).

A lo largo de la literatura encontramos distintas definiciones sobre FE, Luria (1969) uno de los primeros autores en hablar de éstas, refirió que pacientes con afectación frontal presentaban problemas de iniciativa y de motivación, se mostraban incapaces de plantear metas y objetivos, problemas para inhibir respuestas inmediatas y no diseñaban planes de acción para lograr un objetivo deseado (Ardila & Ostrosky-Solís, 2008). Así, describió por primera vez la existencia de una actividad cognoscitiva reguladora del comportamiento humano, la cual permitiría actuar de acuerdo con una intención definida, en dirección hacia la obtención de una meta; sin embargo, en sus textos nunca usó el término FE (Trujillo & Pineda, 2008).

Lezak (1982) acuñó el término de "funciones ejecutivas" para referirse a un conjunto de capacidades implicadas en la formulación de metas, planificación para su logro y ejecución de una conducta de manera eficaz. Sugirió que estas FE podían agruparse en torno a una serie de componentes: las capacidades necesarias para formular metas (motivación, conciencia de sí

mismo y modo en el que percibe su relación con el mundo), las facultades empleadas en la planificación de los procesos y las estrategias para lograr los objetivos (capacidad de adoptar una actitud abstracta, valorar las diferentes posibilidades y desarrollar un marco conceptual que permita dirigir la actividad), las capacidades implicadas en la ejecución de planes (capacidad de iniciar, proseguir y detener secuencias complejas de conducta de un modo ordenado e integrado) y las aptitudes para llevar a cabo esas actividades de un modo eficaz (controlar, corregir y autorregular el tiempo, la intensidad y otros aspectos cualitativos de la ejecución)(Lezak & Loring, 2004).

Diversos autores acuerdan que las FE son un conjunto de destrezas relacionadas con la concentración, planeación, establecimiento de metas, el pensamiento abstracto, anticipación, interpretación de las intenciones de los demás o teoría de la mente, inhibición de respuestas inapropiadas, la toma de decisiones, la flexibilidad cognoscitiva, la memoria de trabajo, la planeación y organización temporal de eventos, la inteligencia general o fluida, el monitoreo de las acciones en función de estados motivacionales y afectivos y, especialmente, el ajuste entre el conocimiento de las normas sociales y su cumplimiento contextual. El objetivo principal de este conjunto de funciones es poder resolver problemas y adaptarse a nuevas situaciones (Barkley, 1997; Carlson, 2005*b;* Diamond, 2006; Miyake et al., 2000; Verdejo-García, Lawrewnce, Clark, 2008; Zelazo et al., 1997).

De esta manera, el área orbitofrontal tendría una mayor participación en la autorregulación del comportamiento y control de impulsos, el procesamiento y regulación emocional y afectiva, toma de decisiones; además, en la adquisición y uso de la teoría de la mente. Por su parte, el área prefrontal medial participa en la generación de metas e inhibición de comportamientos inapropiados. Mientras, las regiones dorsolatelares y algunas estructuras de la corteza medial favorecen el desarrollo de la anticipación, el establecimiento de metas, el diseño de planes, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la monitorización de las tareas, la selección precisa de los comportamientos y la flexibilidad cognoscitiva para obtener resultados eficaces en la solución de problemas (Barkley, 1997; Flores, 2006; Fuster, 2002; Verdejo-García et al., 2008).

Uno de los debates existentes sobre las FE se centra en el número total de FE, además, en el interés referente a la unidad o diversidad de las mismas. Miyake, Friedman, Emerson, Witzki y

Howerter (2000) consideran a las FE como funciones organizadas, relacionadas con el lóbulo frontal, que cumplen un rol importante para la cognición, postulan que existen 3 FE importantes para la correcta ejecución de tareas de FE:

- *Cambio cognoscitivo (shifting):* Olvidar una tarea irrelevante y subsecuentemente comprometerse a una tarea nueva relevante.
- *Actualización de la memoria de trabajo:* Mantener la información relevante de la memoria de trabajo para después manipularla y llevar a cabo una acción.
- *Inhibición:* omitir o inhibir respuestas dominantes o automáticas cuando es necesario.

Según Miyake et al. (2000) estas habilidades, aunque son independientes, trabajan en conjunto para poder llevar a cabo una conducta ejecutiva (e.g. resolver problemas novedosos), teniendo como procesos base del sistema ejecutivo la memoria de trabajo y la inhibición. Explica que los tres componentes de las FE (Cambio cognoscitivo, actualización de la memoria de trabajo e inhibición) involucran procesos tanto de inhibición como de memoria de trabajo para poder funcionar apropiadamente. Por ejemplo, la función de actualización de la memoria de trabajo implica inhibición porque requiere de ignorar información irrelevante y de hacer caso a información relevante. De manera similar sucede en la función de cambio cognoscitivo, donde se requiere desactivar una acción o pensamiento que se tiende a realizar y cambiarlo por uno nuevo. El componente de memoria de trabajo es crucial ya que implica la capacidad de "atención controlada" que la define como "la capacidad de controlar la atención para mantener activamente o en algunos casos, suprimir las representaciones de la memoria de trabajo". De esta forma, situaciones como monitoreo de errores o supresión de información distractora requieren de esta "atención controlada" para poder realizar de manera efectiva lo exigido en ese momento.

También se ha sugerido que los lóbulos frontales participan en dos funciones ejecutivas relacionadas, pero diferentes. Su clasificación se basa de acuerdo a las habilidades relacionadas con diferentes áreas prefrontales (Ardila, 2008; Ardila y Ostrosky, 2008):

1. FE "metacognoscitivas", que incluyen la resolución de problemas, abstracción, planeación, formación de conceptos y memoria de trabajo (las FE más estudiadas y mejor entendidas generalmente evaluadas por test neuropsicológicos). La CPFDL participa en la realización de

habilidades como planear, abstraer, resolver problemas y memoria de trabajo. En estudios de neuroimagen se ha observado la implicación de ésta área en la resolución de pruebas neuropsicológicas como la prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*, WTSC).

2. FE "emocionales", las cuales son responsables de coordinar la cognición y la emoción/motivación. Esto es, la habilidad de inhibir impulsos siguiendo estrategias socialmente aceptables. Estas funciones se les relaciona con la conducta de "control inhibitorio" (Carlson & Wang, 2007). El sustrato neuronal de estas funciones inhibitorias residen principalmente en las regiones mediales y orbitales de la corteza prefrontal asociadas en la expresión y control de conductas emocionales e instintivas (Happaney et al., 2004; Fuster, 2002).

Al paso de los años se ha intentado conceptualizar a las FE, sin embargo, no se ha llegado a un acuerdo sobre el término y los diversos componentes o procesos para su apropiado funcionamiento. Otro inconveniente es que, los pasados estudios y postulados están realizados en torno a investigación y observaciones en adultos, ninguna presta atención a su funcionamiento durante la niñez. Adele Diamond (1989) es pionera en los estudios de desarrollo de funciones frontales y ejecutivas en bebés y niños, cuyo trabajo fue continuado principalmente por otros autores como Barkley (1997) y Zelazo (1997). Su interés en el desarrollo de las FE en la niñez brinda una visión distinta a la que se tenía en relación al sistema ejecutivo y su relación con el cerebro.

A partir de considerar a las FE como la capacidad cognoscitiva que nos permite concentrarnos, planear, anticipar, inhibir respuestas, tomar decisiones y regular emociones en situaciones novedosas y específicas para resolver problemas, algunos autores proponen que deben estar desarrolladas ciertas funciones básicas para que estos procesos emerjan.

Diamond (2006) considera que para que estas capacidades cognoscitivas se realicen de una manera eficaz, deben estar desarrolladas 3 funciones:

- *Control Inhibitorio*: Es la capacidad de ignorar distracciones y mantenerse concentrado o resistir a hacer una actividad mientras se hace otra. También se describe como la

capacidad de evitar una respuesta acostumbrada a realizar y en su lugar llevar a cabo una nueva.

- *Memoria de trabajo*: Es la capacidad de mantener información en mente y después usar esta información para manipularla.

A partir de los dos anteriores procesos se obtiene un producto que podría ser considerado como tercera función base:

- *Flexibilidad Cognoscitiva*: capacidad de cambiar de foco de atención o de perspectiva, todo esto lográndose mediante la conjunción de las demandas anteriores. Mantener información en mente e inhibir respuestas que ya nos son requeridas.

Por su parte, Barkley (1997) propone que el término de FE se refiere a "*aquellas acciones del individuo autodirigidas que son usadas para autorregularse*", es decir, son aquellas que ejecutamos y dirigimos nosotros mismos para autocontrolar, lograr metas y maximizar en un futuro consecuencias. Sugiere a la inhibición como la principal capacidad que da inicio a cinco habilidades neuropsicológicas que en conjunto forman las FE:

1. Acciones Autodirigidas
2. Organización de la conducta a través del tiempo
3. Uso del lenguaje, reglas y planes autodirigidos
4. Demora de la gratificación
5. Dirección de metas, autocontrol o acciones intencionales

Hace énfasis en que aunque la inhibición es importante, no quiere decir que es la causa directa de las acciones, más bien, brinda la oportunidad de retardar las acciones lo necesario para autorregular, ejecutar y evaluar las conductas. En este sentido, la principal función de la inhibición es facilitar, apoyar y proteger a las FE.

Una de las propuestas que ha llamado la atención a los estudios sobre FE en la niñez es la de Hongwanishkul, Happaney y Zelazo (2005) que en su artículo llamado *Assessment of Hot and Cool Executive Function in Young Children: Age-Related Changes and Individual Differences,* describen a las FE en niños como procesos invulucrados en el control consciente del

pensamiento y de las acciones mediante el control inhibitorio, planeación, flexibilidad atencional, detección y corrección de errores, toma de decisiones y resistencia a la interferencia (Zelazo, Carter, Reznick & Frye, 1997). Hongwanishkul et al. (2005), en contraste a los modelos sobre FE que hablan y dividen a los procesos necesarios para que éstas se puedan llevar a cabo, sugiere que las FE operan de manera diferente en distintos contextos externos, hacen una distinción entre dos aspectos de las FE: aspectos "fríos" (*cool*) y "calientes" (*hot*). Los aspectos "fríos" de las FE están involucrados en procesos más cognoscitivos como la memoria de trabajo y se asocian con las regiones dorsolaterales de la CPF. Las FE "calientes" involucran aspectos afectivos y motivacionales que se pueden encontrar en tareas de control inhibitorio y toma de decisiones, por lo que están asociados con las regiones orbital y medial de la CPF.

Los estudios se han dedicado a evaluar específicamente a las FE "frías" dejando a un lado las FE "calientes", probablemente, porque las primeras están relacionadas a procesos de inteligencia como razonamiento, abstracción y resolución de problemas que a procesos afectivos y motivacionales (Happaney et al., 2004). Zelazo propone que las FE *"calientes"*, además de tener un proceso madurativo parecido al de las FE "frías", trabajan en conjunto con éstas generando un sistema interactivo, esencial para que se produzcan conductas de regulación de emociones, toma de decisiones e inhibición de respuestas (Kerr & Zelazo, 2004), importantes para el control de conductas impulsivas.

Las diversas definiciones, ya sean en niños o en adultos, coinciden en que la meta principal de las FE está en el control y regulación de la cognición, la conducta y las emociones, dirigidas a objetivos específicos a través de procesos independientes como: la inhibición de respuestas impulsivas, planeación, flexibilidad cognoscitiva, memoria de trabajo y toma de decisiones. Todos estos son procesos separados pero que a la vez trabajan en conjunto para permitir el desarrollo del lenguaje, de habilidades sociales y, la solución eficaz y aceptable de problemas ante demandas novedosas (Barkley, 1997; Carlson, 2005*b;* Diamond, 2006; Miyake et al., 2000; Zelazo et al., 1997).

2.2 Emergencia y desarrollo de las Funciones Ejecutivas

En años recientes, el interés sobre el desarrollo de las FE se ha incrementado en especial durante la niñez, una época en la que el cerebro, en particular el lóbulo frontal y las FE se van desarrollando rápidamente. Su emergencia durante este periodo implica el desarrollo de una serie de capacidades cognoscitivas que han de permitir al niño: mantener la información, manipularla y actuar en función de ésta; autorregular su conducta, logrando actuar de forma reflexiva y no impulsiva; y adaptar su comportamiento a los cambios que pueden producirse en el entorno (García-Molina, Anseñat-Cantallops, Tirapu-Ustárroz & Roig-Rovira, 2009). El periodo de la niñez se divide en tres etapas: infancia que comprende del nacimiento a los 24 meses de edad (infante), periodo preescolar de los 2 a 6 años de edad, y niñez media o niñez de los 6 a los 12 años de edad aproximadamente (Craig & Baucum, 2001).

Las FE se desarrollan durante la niñez y la adolescencia en paralelo a los cambios madurativos que moldean la corteza prefrontal y sus conexiones con el resto del cerebro (Capilla, 2004; Diamond, 2002; Stuss, 1992). Distintos estudios coinciden en señalar que las FE emergen evolutivamente a los 6 años de edad y se piensa que la CPF es plenamente funcional a comienzos de la edad adulta, sin embargo, diversos estudios han encontrado que dichas funciones están presentes desde los 24 meses de edad (Carlson, 2005*b;* Diamond, 2006), aunque las investigaciones recientes en el desarrollo y emergencia de las FE, se han enfocado en los cambios marcados que ocurren en la etapa preescolar, entre los 3 y 6 años de edad.

Una observación importante de la conducta de preescolares es que, los más jóvenes no son capaces de tener control en procesos cognoscitivos, respuestas emocionales e impulsos conductuales, como una deficiencia del control inhibitorio, distracción significativa, inflexibilidad cognoscitiva y deficiencia en realizar planes y estrategias de solución. Esta conducta "disejecutiva" sugiere que las FE están sujetas a procesos de maduración (Isquith, Crawford, Espy & Gioia, 2005). Se ha observado que una mejor ejecución en tareas de FE depende de la edad, en relación a esto, la teoría de Cognición Compleja y Control (CCC) (Zelazo & Frye, 1998) establece la hipótesis que con forme los niños crecen son capaces de formular y usar una estructura de reglas complejas. Alrededor de los 4-5 años, los pequeños tienen una estructura cognoscitiva que incluye reglas de alto orden, por ejemplo, reglas

condicionales “si, entonces”, por lo que les es más fácil poder resolver pruebas relacionadas a las FE.

De acuerdo al modelo propuesto por Barkley (1997), la función ejecutiva base y que emerge primero es la inhibición, ésta es primordial para que se desarrollen las demás FE. Al parecer, el desarrollo de la inhibición contribuye a las diferencias individuales y de desarrollo que dan pie a habilidades cognoscitivas incluyendo la inteligencia, atención, memoria y comprensión de lectura (Carlson & Moses, 2001), y a habilidades afectivas como la regulación emocional y adaptación social (Kerr & Zelazo, 2004). En este sentido, diversos estudios han descrito que los niños más pequeños llevan a cabo de manera deficiente pruebas que requieren de control inhibitorio como pruebas Stroop o Demora de la Gratificación, así como en tareas de toma de decisiones basadas en estados afectivos (Carlson, 2005*b;* Diamond, 2002; Gerstadt, Hong & Diamond, 1994; Kerr & Zelazo, 2004).

Diamond (2002) a lo largo de diversas revisiones, ha encontrado que entre el periodo de 3-7 años, especialmente entre los 3 y 5 años de edad es donde se ven marcados cambios en la realización de pruebas cognoscitivas que requieren mantener información en mente e inhibición como las pruebas de Stroop Día/Noche, Clasificación de cartas (DCCS), Demora de la gratificación y tareas *Go/No-Go.* En la prueba Día/Noche (Gerstadt, Hong & Diamond, 1994) donde los niños deben mantener dos reglas en mente e inhibir la respuesta de decir lo que la imagen en realidad muestra, se halló que en los niños de 3 ½ a 4 ½ años el deterioro de su ejecución a lo largo de 16 ensayos era mayor que los niños entre 5 y 7 años, es decir, los niños más jóvenes mantenían por menos tiempo las reglas en mente. La mejora en las respuestas correctas es relativamente continuo observándose de los 3 ½ hasta los 7 años. Finalmente, se observó que, aunque entre los 3 ½ y 4 ½ comienza un avance en la velocidad de respuesta, en los niños mayores (e.i. 5-7 años) la latencia de respuesta fue menor que la de los anteriores.

Kerr y Zelazo (2004) detectaron que la prueba sobre toma de decisiones, el *Iowa Gambling Test,* adaptada para preescolares es sensible a la edad, es decir, observaron que los niños de 3 años no entendían la regla y tendían a escoger cartas más desventajosas o riesgosas (e.i. no brindaban beneficios futuros), en cambio los niños más grandes (alrededor de los 6 años) comprendían mejor la prueba e inclinaban su decisión hacia cartas menos riesgosas.

Otros estudios tanto en niños, adolescentes y adultos sobre tareas de Demora de la Gratificación donde el reforzador a largo plazo es más benéfico, se observó que la preferencia por reforzadores a largo plazo incrementó de acuerdo a la edad (Mischel, Shoda & Rodriguez, 1989).

Como se ha establecido en los estudios anteriores, existe una relación funcional de distintas tareas neuropsicológicas que evalúan las FE y la madurez de la CPF. Esto permite suponer que el desarrollo progresivo de la CPF está involucrado en el desarrollo de las distintas capacidades asociadas a dicha área.

2.3 Neuropsicología de las Funciones Ejecutivas en Preescolares

El desarrollo de las FE durante la niñez implica el avance de una serie de capacidades cognoscitivas y sociales que han de permitir al niño adaptar su comportamiento a los cambios generados en el entorno. Las FE son usualmente evaluadas por pruebas neuropsicológicas dependiendo el proceso (e.g. flexibilidad, memoria de trabajo, control inhibitorio; FE "calientes" o "frías") que se busque medir. Para poder evaluar las FE en niños, se ha desarrollado diversas herramientas que en su mayoría son adaptaciones de pruebas en adultos. Sin embargo, también han diseñado formas de evaluación innovadoras y efectivas para cada una de las FE en niños.

Carlson (2005*b*) con la intención de encontrar una manera más adecuada de evaluación y de separación de las FE, desarrolló y adaptó diversas pruebas sensibles a ello. Su hipótesis radicaba en que las baterías neuropsicológicas adaptadas para niños en diversos estudios no tomaban en cuenta la edad, ni la dificultad de las pruebas, de esta forma, estableció a estas dos variables como posibles factores de fraccionamiento de las FE. Al hacer el análisis de acuerdo a la edad y a la dificultad de las diversas pruebas, no encontró diferencias claras, sin embargo, puntualizó que las divisiones propuestas como "calientes/frías" (Hongwanishkul et al., 2005; Kerr & Zelazo, 2004) o inhibición/memoria de trabajo (Diamond, 2006; Miyake et al., 2002) podría tener más sentido para poder diferenciar a las FE independientemente de la edad y la dificultad de la prueba. Estudios como este brindan la oportunidad de entender un elemento importante para la neuropsicología: saber qué tipo de FE se está evaluando. A continuación,

se presenta una breve descripción de algunas pruebas adaptadas en preescolares y el proceso de las FE involucrado (Tabla 1).

Tabla 1. Pruebas neuropsicológicas que evalúan FE en niños de edad preescolar

Prueba	Autor	Descripción	Proceso Involucrado
Demora del regalo *Gift Delay*	Carlson (2005*b*)	El niño debe suprimir la conducta de voltear ante la espera de un reforzador.	**-Control Inhibitorio** (Carlson, 2005*b)* **-FE "caliente"** Hongwanishkul et al., 2005)
Stroop Día/Noche	Diamond, Kirkham y Amso (2002)	Se debe decir "noche" ante la imagen de un sol y "día" ante la luna. Requiere la capacidad de inhibir la respuesta de nombrar lo que la imagen en realidad representa.	**-Control Inhibitorio** (Diamond et al., 2002; Diamond, 2006)
Oso/Dragón	Reed et al. (1984 en Carlson, Moses y Breton,2002)	El niño debe suprimir selectivamente conductas que son requeridas por el dragón y sólo llevar a cabo las que pide el oso.	**-Control Inhibitorio** (Carlson, Moses & Breton,2002)
Demora de la Gratificación *Delay gratification*	Mischel, Shoda y Rodriguez (1989) Prencipe y Zelazo (2005)	Se da a escoger entre un reforzador pequeño a corto plazo y uno grande a largo plazo. Mostrar preferencia por reforzadores a largo plazo que son más benéficos.	**-Control Inhibitorio** (Diamond, 2002) **-FE "caliente"** (Hongwanishkul et al., 2005)
Clasificación de cartas *Dimensional Change Card Sort (DCCS)*	Zelazo, Müller, Frye y Marcovitch (2003)	Clasificar una serie de figuras a color, primero por una dimensión (e.g. color) y después por la otra (e.g. firgura)	**-Flexibilidad Cognoscitiva** (Müller, Zelazo & Imrisek, 2005) **-FE "fría"** (Hongwanishkul et al., 2005)
Prueba de Cambio *The Switch Task for Children (STC).*	Dibbets y Jolles (2006)	Capacidad de cambiar la respuesta ante dos situaciones distintas. Cuando se presenta la situación durante el día, se debe escoger la casa naranja, si se presenta de noche, debe escoger la casa azul.	**-Flexibilidad Cognoscitiva** (Dibbets & Jolles,2006)
Dígitos en regresión	Davis y Pratt (1996 en Carlson, et al., 2002).	Se pide que el niño repita una lista de números en orden inverso.	**-Memoria de trabajo** (Carlson, et al.,2002) **-FE "fría"**

Tarea de Señalamiento *Self-Ordered Pointing Task (SoP)*	Petrides y Milner (1982 en Geurts, Verté, Oosterlaan, Roeyers & Sergeant,2005)	Se presentan cartas que contienen 6, 8, 10, y 12 figuras abstractas. Al niño le es presentada una carta a la vez (las posiciones varían), y se le pide que señale un diseño abstracto distinto cada vez.	**-Memoria de trabajo** **-FE "fría"** (Hongwanishkul et al., 2005)
Tarea de la Apuesta *Children's Gambling Task*	Kerr y Zelazo (2004)	Escoger entre cartas que por ensayo a) ofrecen más refuerzos pero son desventajosas a la larga y b) cartas que no ofrecen grandes refuerzos pero a la larga son ventajosas.	**-Toma de decisiones** **-FE "caliente"** (Kerr y Zelazo, 2004; Hongwanishkul et al., 2005)

Se debe tomar en cuenta que cada una de las pruebas, aunque está regida por un proceso predominante, es evidente que se encuentran implicados los demás procesos al momento de su ejecución (Carlson*,* 2005*b;* Diamond, 2002; Miyake et al., 2000). Miyake et al. (2000) evaluaron la relación existente entre las tres funciones consideradas básicas: Cambio cognoscitivo (*shifting*), actualización de memoria de trabajo e inhibición de respuestas dominantes. Encontraron que estas tres son funciones separables pero no independientes que permiten la realización de conductas ejecutivas de manera efectiva.

Davidson, Amso, Anderson y Diamond (2006) crearon tareas computarizadas para medir las FE, observaron que cada tarea, de acuerdo a sus características, podía demandar un proceso más que otro. Su hipótesis propone, que la inhibición y la memoria de trabajo aunque son procesos básicos trabajan de manera completamente independiente. Hallaron que las pruebas que requieren primordialmente de memoria de trabajo o de inhibición correlacionaban significativamente, concluyendo, al igual que Miyake et al. (2000), que la inhibición y memoria de trabajo son procesos separables pero no independientes.

De acuerdo al modelo de FE "frías/calientes" (Hongwanishkul et al., 2005) la distinción entre los aspectos fríos y calientes provoca que se adopte una concepción que tome en cuenta los puntos afectivos de las FE y parece que las mediciones requieren una combinación de las FE "calientes" y "frías", dejando en manifiesto un modelo interactivo que permite la regulación de la conducta, es decir, para poder resolver un problema como el de no voltear en la pruebas de demora de regalo se necesita de la regulación emocional por medio de estrategias cognoscitivas (e.g. cantar o hablar) (Zelazo & Cunninhang, 2007).

A parte de la perspectiva neuropsicológica, otra manera de evaluar las FE y su desarrollo en preescolares es mediante escalas de conducta. Con la crecida atención, desde la perspectiva neuropsicológica del desarrollo, de las FE en niños muy jóvenes, se presentó la necesidad de contar con instrumentos válidos que permitieran valorar a estas funciones dentro de ambientes cotidianos como el hogar o la escuela y que arrojaran un conocimiento más amplio del funcionamiento ejecutivo de los preescolares. Entre estas pruebas se encuentra el *Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preeschool Version* o Inventario de Funciones Ejecutivas en Preescolares *(BRIEF-P)* que es un cuestionario para padres y maestros. Está diseñado para niños de entre 2 a 5 años 11 meses y mide diferentes aspectos de las funciones ejecutivas como: Inhibición de impulsos, flexibilidad al cambio, control emocional, memoria de trabajo y planeación/organización. De estas escalas se obtienen 3 índices sobresalientes: Control Inhibitorio, Flexibilidad y Metacognición Emergente. Este tipo de pruebas brindan información sobre la vida cotidiana aportando datos sobre el área social, emocional y conductual en los niños, además, complementan la información arrojada por pruebas neuropsicológicas ya que permite evaluar características similares a las conductas que suceden en la vida cotidiana y así pueden predecir la función del individuo en la vida real (Gioia, Espy & Isquith, 2003; Isquith, Crawford, Espy & Gioia, 2005).

Esta escala es de gran relevancia porque percibe a las FE como una colección de procesos responsables de guiar, dirigir y manejar no sólo cuestiones cognoscitivas, también funciones emocionales y conductuales, particularmente durante la resolución de problemas novedosos. Considera cinco dominios de las FE que son la inhibición, flexibilidad, control emocional, memoria de trabajo y planeación (Tabla 2):

Tabla 2. Descripción de los cinco dominios de las FE que considera el BRIEF-P (Gioia, Espy & Isquith, 2003)

Funciones Ejecutivas	Descripción
Inhibición	Control de impulsos y conducta; apropiada modulación de la conducta de acuerdo al tiempo y al contexto.
Cambio	Moverse libremente en una situación, actividad o aspecto de un problema a otro de acuerdo a como el contexto lo demande; realizar transiciones; resolver problemas de manera flexible.
Control Emocional	Modular las respuestas emocionales apropiadamente de acuerdo a las demandas o el contexto.
Memoria de Trabajo (MT)	Mantener información en mente con el propósito de realizar una actividad o responder adecuadamente en una situación.
Planeación/Organización (P/O)	Anticipar eventos o consecuencias futuras; usar objetivos e instrucciones para guiar la conducta; desarrollar apropiados pasos para lograr objetivos.

Los autores asumen a estos procesos como parte de las FE que dependen del desarrollo y organización neuroanatómica de la región prefrontal, la cual es vulnerable a presentar disfunciones en su conectividad, afectación de la sinaptogénesis o disfunción de los sistemas de neurotransmisión debido a causas externas y a su falta de madurez (Gioia, Espy & Isquith, 2003), de esta forma, la prueba evalúa el desarrollo de las FE tanto en sujetos sanos como en aquellos que tienen problemas de aprendizaje y atención, desordenes del lenguaje, accidentes cerebrales y otras condiciones neurológicas, médicas o psiquiátricas.

En conclusión, el valor de generar herramientas para medir y evaluar las FE en niños está en poder entender el desarrollo y funcionamiento de estas capacidades durante la etapa de la niñez.

Capítulo 3. Funciones Ejecutivas "calientes": factores determinantes de la regulación emocional y la impulsividad

"No somos responsables de las emociones, pero sí de lo que hacemos con las emociones."

Jorge Bucay

3.1 Funciones Ejecutivas "calientes"

El concepto de FE incluye la habilidad dirigir la conducta a objetivos específicos a través de la inhibición de respuestas impulsivas, planeación, flexibilidad cognoscitiva, memoria de trabajo y toma de decisiones, brindando la oportunidad al organismo de desarrollar habilidades sociales y solucionar problemas frente a demandas novedosas (Barkley, 1997; Carlson, 2005*b;* Diamond, 2006; Miyake et al., 2000; Zelazo et al., 1997). Las observaciones directas sugieren que los problemas que se nos presentan usualmente poseen un contenido emocional como: hablar con un amigo o con el jefe; decidir cómo aproximarse a alguien, cómo gastar el dinero, etc. Estas acciones no son neutras emocionalmente, cuando se involucra a otras personas, no es fácil permanecer emocionalmente neutral. Las acciones sociales involucran poder/sumisión, beneficios personales y diversas motivaciones biológicas que probablemente a través de la evolución humana, han sido la principal aplicación de las funciones prefrontales: obtener y poder tener un papel dominante, conseguir comida y bienes para nosotros mismos, etc. (Ardila & Ostrosky-Solís, 2008). Desde esta perspectiva, recientemente se ha considerado de manera importante a los componentes afectivos de las FE que se suman al modelo cognoscitivo de las funciones prefrontales (e.i. FE "frías"). Las FE "calientes" se refieren al control flexible sobre los sistemas de reforzamiento y de emociones, se encuentran asociadas a la COF y CPFM, que tienen conexiones importantes con el sistema límbico en específico con la amígdala. La amígdala es la que recibe y se encarga del aprendizaje inicial de información afectiva o motivacional y la COF es la encargada de integrar y procesar dicha información (Cavada et al., 2000).

Las FE "calientes", al ser funciones cognoscitivas reguladas por la COF, están asociadas a significados motivacionales, sin embargo, no funcionan completamente solas, interactúan con el sistema "frío" como parte de un sistema coordinado, que permite que las funciones cognoscitivas no sean enteramente simples y se puedan modular (Zelazo & Cunninhang, 2007). Estos dos sistemas interactúan como parte de una red neuronal que facilita la regulación del comportamiento, es decir, la CPFDL y la COF aunque se describen como sistemas funcionales independientes, son regiones que forman parte de un único sistema que, en condiciones normales, trabaja de forma coordinada.

La investigación de este tipo de FE ha permitido suponer que tiene un importante rol en la toma de decisiones afectivas, en el retraso de la gratificación, en la identificación de deseos, pensamientos, sentimientos e intenciones propias y de los otros, en el control de la conducta y la regulación del comportamiento (Trujillo & Pineda, 2008). Se sospecha que las FE "calientes" influyen en el control de la agresión que va de la mano con el control inhibitorio (Sèguin & Zelazo, 2005).

De acuerdo a Hongwanishkul et al. (2005) en sus estudios con preescolares, el control inhibitorio y la toma de decisiones son procesos con componentes afectivos que les permiten estar inscritos en el lugar de las FE "calientes" (*hot*). A partir de esta premisa implementaron algunos test neuropsicológicos como: Demora de la Gratificación (*Delay Gratification*) y la Tarea de la Apuesta para niños *(Children's Gambling Task),* para poder evaluar las características de las FE "calientes"*. Y* ¿Qué características tenían estas pruebas para ser consideradas dentro de las FE "calientes? La respuesta apunta a que una tarea "caliente" debe incluir aspectos de *motivación afectiva*. Fuster (2008*b*) en un estudio utilizó la prueba de *Less is More* que consiste en que al preescolar se le dan a escoger dos opciones: 1) muchos dulces o 2) pocos dulces. Se le indica al niño que su elección se le dará a un títere y la sobrante irá para él, el niño debe ser capaz de inferir que debe elegir la opción 2) pocos dulces. Fuster clasificó a esta tarea como un proceso de control inhibitorio de las FE, y además sugirió que debe estar incluida dentro de las FE "calientes", ya que el preescolar por estar *motivado afectivamente* (por los dulces) debe inhibir reacciones afectivas. Gracias a esta conceptualización, las dos pruebas implementadas por Hongwanishkul et al. (2005), clasificadas como FE "calientes", también se caracterizan por incluir componentes de motivación afectiva, por ejemplo en la tarea de Demora de la Gratificación que evalúa la capacidad de control inhibitorio, se busca

que los preescolares puedan inhibir la intención de mirar un reforzador por un lapso de tiempo. La espera del reforzador motiva al pequeño a inhibir su impulso de voltear para poder conseguir el premio. En el caso de la Tarea de la Apuesta, donde se evalúa la toma de decisiones sobre eventos inciertos que tendrán una consecuencia emocional, se busca que los pequeños sean capaces de posponer reforzadores inmediatos grandes que a la larga no le traerán beneficios, a cambio de reforzadores más pequeños pero que seguramente brindarán beneficios en un plazo de tiempo más largo. La posibilidad de tener una consecuencia positiva segura motiva al niño a escoger cartas que traen consigo un reforzador más pequeño.

En estudios actuales se han realizado observaciones de los aspectos "calientes" de las FE en niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), este trastorno está asociado con un déficit en las FE, causado principalmente por un déficit en el control inhibitorio que se manifiesta en impulsividad (Barkley, 1997). Catellanos, Sonuga, Milham y Tannock (2006) proponen que los síntomas de hiperactividad e impulsividad de estos niños reflejan déficits en las FE "calientes", sugiriendo que estas últimas son procesos importantes que se involucran en la regulación y control de impulsos eficiente por medio del uso del control inhibitorio.

3.2 Impulsividad

El objetivo de las FE es desarrollar habilidades sociales y poder resolver de una manera eficaz y aceptable problemas novedosos. Un mecanismo importante para estas funciones cognoscitivas es tener la capacidad de controlar o inhibir impulsos ante ciertas demandas, porque nos permite adaptarnos de una mejor manera a lo que nuestro entorno exige (Barkley, 1997; Carlson, 2005*b*; Diamond, 2006; Miyake et al., 2000; Zelazo et al., 1997).

Las definiciones sobre impulsividad a lo largo de la investigación no han sido muy claras. La impulsividad generalmente es definida como *"proceder sin reflexión ni cautela"* (Diccionario Real Academia de la Lengua, 2002). Existen varias definiciones que concluyen que la impulsividad se refiere a la dificultad de inhibir conductas inapropiadas (Barkley, 1997; Garavan, Hester, Murphy, Fassbender & Kelly, 2006). Mientras que otros se refieren a la capacidad de ignorar distracciones y estar concentrado para poder responder a un estímulo y no a otro ante una demanda específica (Diamond, 2006).

Recientemente se ha sugerido que la impulsividad no es un constructo unitario, y que se presentan diferentes tipos de impulsividad que pueden determinar la conducta de un organismo (Evenden, 1999).

El constructo de impulsividad se ha determinado a partir de distintas perspectivas: 1) la del desarrollo y expresión de la personalidad; 2) factores neurobiológicos como la sensibilidad al reforzador; 3) la perspectiva conductual que habla sobre inhibición conductual y medición de tiempos de reacción; y 4) desde la perspectiva neuropsicológica que se enfoca en la toma de decisiones, planeación, análisis, inhibición de la conducta, automonitoreo o atención, todas éstas involucradas en conductas ejecutivas (Holub, 2008).

Se propone que existen mecanismos superiores encargados de suprimir las respuestas automáticas que no son apropiadas para ciertas demandas (Verdejo-García et al., 2008). La disfunción en la CPF se ha asociado con desordenes de algunos de estos mecanismos. Humanos con daño cerebral, en específico en la COF, muestran desinhibición y una toma impulsiva de decisiones (Berlin, Rolls, & Kischka, 2004; Damasio, 1998; Bechara, Damasio, Damasio, & Lee, 1999). En ratas, el daño en la CPFM como el cíngulo anterior incrementa conductas desinhibidas evaluadas por el número de respuestas prematuras en una prueba de elección (Muir et al., 1996; Passetti et al., 2002 en Winstanley, Theobald, Dalley, Cardinal & Robbins, 2006).

Modelos para evaluar la impulsividad

A partir de las distintas perspectivas sobre la impulsividad, varios investigadores se han dado a la tarea de crear modelos de laboratorio que puedan describir con precisión cómo son los procesos de impulsividad tanto en preescolares como en adultos. Los modelos cognoscitivos y conductuales sobre impulsividad se dividen en tres (Verdejo-García, Lawrence & Clark, 2008):

1. *Inhibición de respuestas*: que define a la impulsividad como la incapacidad en la supresión de una respuesta predominante o automática. Dentro de estos modelos se encuentran las tareas de *Go/No-Go* (Diamond, 2002; Fallgatter & Herrmann, 2001) o el test de Stroop (Diamond, Kirkham, & Amso, 2002).

2. *Paradigma de demora del reforzador:* Este consiste en brindar dos opciones: a) reforzador pequeño inmediato o b) reforzador grande demorado. El paradigma define a la impulsividad en términos de tener preferencia por un reforzador pequeño inmediato sobre un reforzador grande que debe esperar un tiempo largo (que se definiría como una conducta de control inhibitorio) (Chereck & Lane, 2000; Clark, Cools & Robbins, 2004). Algunos paradigmas como "Demora de la Gratificación" se han adaptado tanto en adultos, adolescentes y niños (Hongwanishkul et al., 2005). Algunos autores consideran el control inhibitorio (lo inverso a impulsividad), como un factor que ayuda a controlar la elección de reforzadores demorados (Evenden, 1999).

3. *Impulsividad Cognoscitiva:* Este modelo se refiere a que a la persona debe reflexionar o evaluar información antes de tomar una decisión compleja. La impulsividad cognoscitiva puede contribuir a la toma de malas decisiones en pruebas de apuesta (Bechara et al., 1999; Kerr & Zelazo, 2004), logrando que la persona se incline por escoger opciones más riesgosas que no le brindarán ventaja alguna.

Las actividades relacionadas al paradigma de demora del reforzador y la impulsividad cognoscitiva contienen aspectos "calientes", es decir, afectivos y motivacionales asociados con la COF (Fuster, 2008*b*; Happeney, Zelazo & Stuss, 2004). Ambos paradigmas incluyen mecanismos de control inhibitorio y de toma de decisiones, procesos que de acuerdo al contexto (e.i. que conlleve un significado emocional) son considerados como parte de las FE "calientes".

El mecanismo de **control inhibitorio** es considerado como una función ejecutiva (Diamond, 2006), y ha sido descrito como una habilidad cognoscitiva que de acuerdo al contexto puede ser considerada dentro de las FE "frías" o "calientes" (Hongwanishkul et al., 2005; Huijbregts, Warren, Sonneville & Swaab-Barneveld, 2008). Además, ha sido relacionado con el constructo de "impulsividad", refiriéndose a la idea que existen mecanismos superiores encargados de suprimir las respuestas automáticas que no son apropiadas para ciertas demandas (Verdejo-García et al., 2008), es decir, el control inhibitorio es un factor que permite tener la capacidad de ignorar distracciones y estar concentrado para poder responder a un estímulo y no a otro ante una demanda específica (Diamond, 2006).

En la literatura sobre edad preescolar, el control inhibitorio brinda información sobre la habilidad del niño de regular sus acciones, respuestas y emociones. El control inhibitorio es fundamental para la resolución de problemas de manera eficiente, que permiten la autorregulación del organismo en su ambiente (Gioia, Espy & Isquith, 2003). Cuando la resolución de problemas es mediada por las emociones, entonces se dice que conllevan un proceso “caliente” (Fuster, 2008*b;* Hongwanishkul et al., 2005; Huijbregts, Warren, Sonneville & Swaab-Barneveld, 2008; Zelazo & Cunninhang, 2007). Huijbregts, Warren, Sonneville & Swaab-Barneveld (2008) diferencian entre los aspectos cognoscitivos “calientes” y “fríos” del control inhibitorio. Con base en las tareas cognoscitivas basadas en el paradigma de demora de la respuesta, concluyen que para una mejor respuesta los niños necesitan de la regulación emocional y que posiblemente requieren de la modulación de sistemas subcorticales de la motivación y la COF.

Por otra parte, el control inhibitorio también se ve involucrado en la toma de decisiones; para que Tareas de la Apuesta puedan realizarse exitosamente, se requiere de tener la capacidad de inhibir respuestas para poder cambiar la forma de responder, esto es, escoger cartas riesgosas o desventajosas que al principio parecen que dan mejores resultados pero que gradualmente se asocian con grandes castigos, ahora poder cambiar la respuesta hacia cartas ventajosas. Al momento que el sujeto comienza a experimentar las contingencias de las distintas cartas, la respuesta hacia cartas desventajosas que tiende a ser predominante, requiere del control inhibitorio para hacer el cambio (Clark, Cools & Robbins, 2004).

La **toma de decisiones** se refiere a la *“habilidad para seleccionar el mecanismo de acción más adaptado y favorable para el organismo, dentro de una serie de conductas alternas”*, es decir, es un proceso que se inicia cuando, en una situación, se presentan diferentes estímulos predictores de consecuencias, positivas o negativas; para enfrentarnos a la tarea de responder ante estos estímulos, valoramos las diferentes opciones, elaboramos preferencias sobre cada opción, seleccionamos una de ellas, ejecutamos una acción y evaluamos las consecuencias de la opción elegida (Bechara, 2000). La opción de respuesta varía en términos de 1) la magnitud del reforzador o el castigo, 2) la probabilidad de recibir un reforzador o un castigo, y 3) la demora del reforzador o el castigo (Clark, Cools & Robbins, 2004).

Algún cambio anatómico o funcional en las zonas frontales puede resultar en la alteración de alguna de las funciones de la toma de decisiones y en una predisposición a llevar a cabo actos impulsivos (Damasio, 1998). Bechara, Damasio y Damasio (2000*b*) señalan la importancia de la COF para la conducta socio-afectiva. Estos autores introducen las emociones como factor clave en la toma de decisiones. Basándose en la hipótesis de los marcadores somáticos de Damasio (1998), se puede ver que la COF está involucrada en la detección de cambios en las condiciones ambientales tanto negativos como positivos (de riesgo o de beneficio para el sujeto), e intentan dar explicación de la función de la COF en la toma de decisiones. Al parecer los marcadores somáticos participan en el proceso de estados afectivos y las emociones, siendo factores importantes que determinan el procesamiento de la información externa para la toma de decisiones (Bechara & Damasio, 2005; Bechara, 2000; Bechara, Damasio, Tranel & Damasio, 1997; Bechara, Damasio & Damasio, 2000*b*; Bechara, Tranel & Damasio, 2000*a*; Flores & Ostrosky-Solís, 2008).

Debido a que la emoción es primero representada en el cerebro activando las estructuras somatosensoriales y amígdala, y después es expresada a través del cuerpo, los cambios emocionales se designan bajo el término de “estado somático”, esto es, el cuerpo evoca ciertas sensaciones internas que se reflejan como señales somáticas de alarma forzando la atención del organismo sobre opciones que pueden provocar resultados negativos. Las señales que evoca el organismo, también llamados marcadores somáticos, son las respuestas corporales como la conductancia de la piel que se activa para guiar la conducta de la persona (Bechara et al. 2000*b;* Bechara et al., 2000*a*). Todo esto sucede mucho antes de poder analizar los costos y beneficios de la decisión, por lo que los marcadores somáticos facilitan la decisión, incluso mucho antes de que el sujeto sea capaz de explicar qué estrategia está ocupando (Betisa & Fernández, 2007).

El paradigma que se ha utilizado para la evaluación de la toma de decisiones y marcadores somáticos es la tarea de las cartas del *Iowa (Iowa Gambling Task)* (Bechara, Damasio, Damasio & Anderson, 1994), se trata de una tarea experimental compleja que simula decisiones de la vida real. En cada ensayo el sujeto debe elegir una carta de un mazo asociado a una determinada probabilidad de pérdida o ganancia, asociación que debe ir aprendiendo en el transcurso del juego, optando entre diversas estrategias que pueden llevarle, a largo plazo, a

perder o a ganar la tarea. Lo que se esperaría en los sujetos es que tengan la capacidad de posponer gratificaciones inmediatas a cambio de beneficios futuros.

La hipótesis de los marcadores somáticos propone que el defecto en la emoción y los sentimientos juega un rol importante en la falla de la toma de decisiones. En diversos estudios que utilizan el paradigma de las cartas del *Iowa* para entender la relación de la toma de decisiones y el daño en la COF y corteza ventromedial, se ha encontrado que los sujetos con daño no responden adecuadamente a las situaciones que requieren una evaluación emocional de los estímulos; en comparación a los pacientes, los sujetos sin daño presentan respuestas anticipatorias de conductancia de la piel y son capaces de cambiar sus elecciones a respuestas menos riesgosas y más ventajosas (Bechara & Damasio, 2005; Bechara et al., 1997).

También se han podido obtener datos sobre marcadores somáticos en niños con TDAH. En la Tarea de la Apuesta (adaptación de las cartas del *Iowa*), los niños sanos ante cartas desventajosas (e.i. que no darán beneficios en un futuro) presentaron mayor respuesta de la conductancia de la piel antes y después de darse castigo, además, la conductancia de la piel, después de un reforzador, fue mayor cuando se escogían cartas desventajosas. En el caso de los niños con TDAH, presentaron mayor número de respuestas en la conductancia antes y después de un reforzador para cartas desventajosas. En contraste a los niños sanos, los TDAH no mostraron diferencias en la conductancia de la piel después de recibir un castigo al escoger las cartas ventajosas o desventajosas (Masunami, Okazaki, Maekawa, 2009), es decir, al presentar mayor respuesta ante reforzadores y no discriminar entre los castigos, probablemente el aprendizaje de la asociación carta-castigo se dificultaba, sosteniendo que estos niños impulsivos tienen mayor sensibilidad hacia los reforzadores y reforzadores inmediatos.

Las diferencias neuroanatómicas entre las FE “calientes” y “frías” se han distinguido en términos de toma de decisiones. Se propone una división entre la toma de decisión riesgosa (‘caliente’) y la toma de decisiones ambiguas (‘frías’). Al realizar un metanálisis de estudios que evaluaban la actividad durante toma de decisiones riesgosas (que involucran pocas probabilidades de grandes reforzadores y altas probabilidades de reforzadores pequeños) y de toma de decisiones ambigua (donde la probabilidad de un reforzador es incierta y las elecciones no influyen en el valor del reforzador), encontraron que la riesgosa se asociaba con

la actividad de la COF, mientras que la ambigua se relacionaba con la actividad de la CPFDL. Estos hallazgos proveen de evidencia sobre la diferencia en los circuitos neurales de la CPFDL y COF involucrados en la toma de decisiones ambigua y riesgosa respectivamente, que a su vez, permiten diferenciar el proceso afectivo "caliente" o cognoscitivo "frío" asociado (Krain, Wilson, Arbuckle, Castellanos & Milham, 2006)**.**

3.3 Regulación de Emociones

Una de las habilidades más importantes durante la niñez es aprender a regular los impulsos que acompañan a las emociones. Esta capacidad se refiere a la regulación emocional que se define como *"los procesos que son responsables de monitorear, evaluar y modificar las reacciones emocionales para poder alcanzar de manera eficiente objetivos"* (Thompson, 1994 en Fuster, 2008*b*), en este sentido, poder alcanzar objetivos de forma eficiente también es la meta primordial de las FE.

Zelazo y Cunningham (2007) describen a la regulación emocional como la capacidad de regular las emociones por medio de procesos cognoscitivos en términos de FE. Al igual que en el control de impulsos, regular las emociones involucra la habilidad de control inhibitorio (como proceso de FE), para esto se busca suprimir una respuesta automática a la que el niño está acostumbrado con el objetivo de adaptarse a las expectativas sociales y lograr un objetivo específico (Diamond, 2006; Eisenberg, Hofer, & Vaughan, 2007). En este sentido, Carlson y Wang (2007) toman al control inhibitorio como un proceso común en el control ejecutivo de la conducta y la emoción, permitiendo alcanzar objetivos, lo que sugiere que hay una fuerte interacción entre la cognición y la emoción. Esta novedad en la investigación es tomada en cuenta para el estudio de las FE.

La teoría que soporta que hay una relación entre las FE y la regulación emocional (RE) postula que ambas se encuentran dentro de un modelo interactivo que se caracteriza por una relación bidireccional entre FE y RE, es decir, las emociones fungen como reguladores que ayudan a organizar el pensamiento, el aprendizaje y la acción y, los procesos cognoscitivos ayudan a regular las emociones. La RE puede tener un papel primario o secundario pero nunca se encuentra separada de las FE. Cuando el problema a ser resuelto es modular una emoción (e.g. no mostrar frustración en tareas de Decepción del Regalo), las FE y RE no se pueden

distinguir, pero cuando, la modulación de la emoción es secundaria y ocurre con el objetivo de resolver otro problema (e.g. suprimir la frustración para poder seguir y obtener mejores resultados en tareas como Oso/Dragón), entonces las FE involucran RE (Carlson & Wang, 2007; Fuster, 2008*b;* Zelazo & Cunningham, 2007).

Por otro lado, la RE, por requerir el procesamiento motivacional y afectivo de las situaciones para conseguir un objetivo específico socialmente aceptable, se encuentra estrechamente relacionada con los aspectos "calientes" de las FE. Fuster (2008*b*) encontró una asociación entre una tarea de FE "calientes" *Less is More* y una prueba de RE *Waiting task* (el preescolar debe esperar un lapso de tiempo para obtener un regalo), mientras que las tareas que no involucraban un reforzador motivacional como DCCS (donde se debe clasificar cartas de acuerdo a los criterios de color y después de forma) y el *Peg Tapping* (donde el preescolar golpea dos veces cuando el experimentador lo hace una vez y viceversa) no mostraron relación alguna con la tarea de RE.

Se puede entender que la interacción FE-RE o cognición-emoción es importantes para el procesamiento de la información y de las emociones. Esta influencia permite que las emociones ayuden en la organización del pensamiento y de la misma forma, la cognición facilita la organización de las emociones, así, tanto los aspectos "fríos" y "calientes" de las FE pueden estar asociados con la RE.

En conclusión, las FE "calientes" al contar con características *motivacionales afectivas,* se ven relacionados con el control de impulsos y la regulación de emociones, capacidades que en conjunto, se pueden tomar como componentes de las FE porque, ya que al poder inhibir y regular las reacciones afectivas, permiten al niño adaptarse a su ambiente implementando mejores habilidades cognoscitivas, emocionales y sociales como: una efectiva toma de decisiones e inhibición de respuestas (Kerr & Zelazo, 2004; Zelazo, Qu & Müller, 2002).

Capítulo 4. Genética de las Funciones Ejecutivas

"Antes pensábamos que nuestro futuro estaba en las estrellas…
Ahora sabemos que está en nuestros genes."
James Watson

4.1 Genética

Los avances en neuropsicología y neuroimagen han permitido brindar estudios más detallados sobre el cerebro humano. La combinación de éstos con técnicas genéticas podría proveer mejores y más sensibles mediciones de las funciones cognoscitivas y conductuales.

Los investigadores por mucho tiempo se han preguntado ¿Por qué existen diferencias individuales en la cognición y conducta? Y han buscado su respuesta en el ámbito de la genética. Los estudiosos se han interesado en el efecto de los genes sobre las diferencias individuales de los humanos, sin embargo, estas diferencias son complejas y probablemente están afectadas por múltiples genes, así como por la interacción gen-gen y gen-ambiente. Aún así, los estudios que observan un sólo gen y su efecto en la conducta y en la cognición han presentado asociaciones que ayudan a entender su función.

Actualmente se ha tratado de investigar qué genes participan en la modulación de la cognición y la conducta en los niños. En la investigación sobre FE y la impulsividad, aunque se han asociado con diversos genes, no queda claro cuál es la contribución de éstos en la expresión de dichos procesos. De la misma forma, se ha intentado conocer cómo variaciones de los genes están implicadas en cambios en la función de las proteínas que generan modificaciones en los distintos sistemas de neurotransmisión, afectando directamente la expresión de las FE y la impulsividad.

La Genética es la rama de la biología que trata de la herencia y de la expresión de caracteres hereditarios que son influenciados por los genes. Un gen es la mínima porción del ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica para la producción de una proteína, la cual lleva a cabo funciones enzimáticas (e.i. aceleran procesos metabólicos) o de síntesis (e.i. producen o

fabrican sustancias químicas como los neurotransmisores). El ADN es una macromolécula ubicada en el núcleo de las células, que está formada por cadenas de nucleótidos repetidos, formados por tres elementos: una de cuatro bases nitrogenadas (adenina, guanina, tiamina o citosina), un azúcar pentosa o desoxirribosa (OH) y un grupo fosfato (Klug, Cummings & Spencer, 2006).

Todos los componentes genéticos de un organismo se expresan por medio de rasgos (e.g. color de los ojos), influenciados por lo menos de un gen. En la población, pueden existir formas alternativas de un gen, es decir, presentan ligeras diferencias en la información genética (color de ojos café o verde) que determina el mismo rasgo. A estas formas diferentes que toma un gen se les llama alelos. La dotación de alelos que lleva un organismo para un rasgo dado se denomina genotipo y, a la vez, diferentes alelos pueden producir variaciones en la expresión de los rasgos, o fenotipo.

Los genes se ubican a lo largo de los cromosomas localizados en núcleo de las células. Cada organismo posee un número específico de cromosomas, en el caso de los humanos son 46. El ser humano al ser un organismo diploide, presenta dos copias de cada gen, la mitad de la información es heredada por la madre y la otra por el padre. Cuando un individuo presenta alelos distintos para un gen se le llama heterocigoto, mientras que si posee alelos idénticos se denomina homocigoto. La versión alélica que se presenta con más frecuencia en una población es la versión silvestre, mientras que el alelo mutante tiene la información genética modificada y son menos frecuentes (Klug, Cummings & Spencer, 2006).

Los polimorfismos genéticos son variantes del genoma que aparecen por mutaciones en algunos individuos, se transmiten a la descendencia y adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones (Iniesta, Guinó & Moreno, 2005). Para que pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población.

Los polimorfismos más frecuentes son cambios de una única base. A éstos se les llama polimorfismos de un único nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) (Iniesta, Guinó & Moreno, 2005). Por ejemplo, el gen de la COMT, se ha descrito un polimorfismo frecuente, que consiste en el cambio de la base nitrogenada adenina (A) por una guanina (G), este polimorfismo resulta en lugar de codificar una Metionina lo hace una Valina,

esta sustitución de aminoácidos afecta la expresión de enzima COMT que se encarga de degradar la dopamina particularmente en la CPF (Gallinat et al., 2003). Otro tipo de polimorfismo, consiste en el número variable de repetidos de una secuencia corta (VNTR, del inglés *Variable Number of Tandem Repeat*) (Iniesta et al., 2005), un ejemplo de este polimorfismo, es el gen de de la MAO, que dependiendo de las variantes de repetidos en la zona promotora del gen es cómo influyen en la transcripción de la proteína y a su actividad enzimática para degradar las aminas en el SNC (Sabol, Hu & Hamer, 1998).

El cambio ya sea SNP o VNTR, si ocurre en una zona codificante puede provocar un cambio en la proteína resultante, y ello puede resultar en una modificación de su actividad o función. Estos pequeños cambios genéticos o polimorfismos son los responsables de las diferencias individuales en la especie humana.

Mientras que sólo estudios moleculares específicos pueden poner de manifiesto si los polimorfismos son funcionales, también, existen otras técnicas genéticas fundamentales para valorar si hay efectos, no sólo en rasgos visibles (e.g. color de ojos), también en la conducta y la cognición. De esta forma, para el presente trabajo es de suma importancia saber cuál es la relación de genes específicos con las FE como procesos que permiten el desarrollo de habilidades sociales, emocionales y cognoscitivas ante demandas novedosas.

4.2 Genética de las Funciones Ejecutivas

Recordemos que la capacidad del control de impulsos es un componente importante para la FE y además que, la CPF es imprescindible para su regulación y ejecución eficiente. El control de impulsos al contar con características afectivas y de regulación emocional, se relaciona con el sistema ejecutivo "caliente" que es modulado principalmente por COF y CPFM que conectan con la amígdala.

Los estudios en gemelos dan cuenta que tanto las funciones cognoscitivas y sus áreas cerebrales asociadas tienen componentes heredables. En estos estudios se compara el grado de concordancia para algún rasgo específico en gemelos homocigóticos (que comparten todos sus genes) respecto a gemelos dicigóticos (que comparten la mitad de sus genes), la comparación de las concordancias sirve para estimar la heredabilidad (h^2) del rasgo, es decir,

hasta qué punto la variación fenotípica observada puede ser explicada por la variación genotípica (MacGregor et al., 2000 en Rivera, 2008). Haciendo uso de esta herramienta se ha sugerido que las estructuras del cerebro están bajo control de la genética. Con una muestra de gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ) Thompson et al. (2001) hallaron que en los gemelos MZ en comparación a las gemelos DZ, la corteza frontal, la corteza sensoriomotora y el área de Wernicke correlacionaban de forma casi perfecta en la distribución de la materia gris (r=.90, p<.0001) (Figura 6). En otro estudio, Anokhin, Heath y Myers (2004) con una muestra de gemelos MZ y DZ utilizaron el paradigma P-300 para ver cómo era el comportamiento de las ondas en una tarea *Go/No-Go*, encontraron que aunque en ambos grupos su actividad frontal correlacionaba significativamente, las relaciones entre los gemelos MZ en tareas *Go* y *No-Go* eran mayores que en los gemelos DZ. Desde una perspectiva conductual, se ha encontrado que tres de las FE (inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad) están influenciadas fuertemente por un componente heredable. Se hallaron correlaciones fuertes en la ejecución de gemelos MZ en tareas asociadas a las tres FE mencionadas, mientras que en los gemelos DZ, se encontró que en las tareas de inhibición y flexibilidad las correlaciones fueron de bajas a moderadas, y en las tareas de memoria de trabajo fueron bajas (Friedman, Miyake, Young, DeFries, Corley & Hewitt, 2008).

Estos estudios revelan que existe una fuerte relación entre los genes, la función cerebral y la conducta, sugiriendo que los aspectos que son altamente heredables pueden determinar en parte, las diferencias individuales en la cognición. De aquí la importancia de estudiar los factores genéticos implicados en las FE y las funciones frontales ya que al parecer son sumamente heredables.

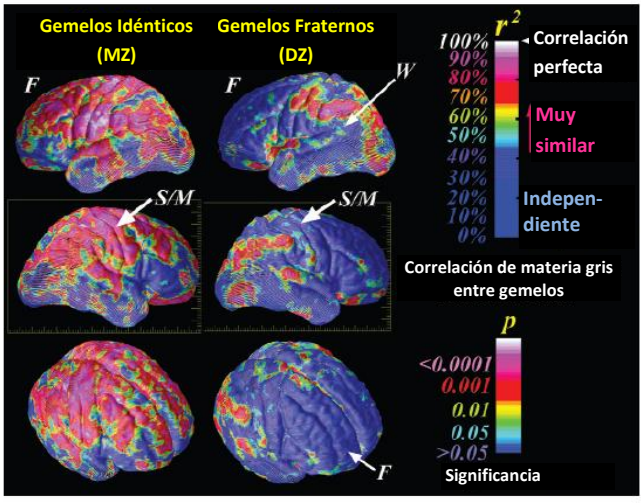

Figura 6. Correlación entre gemelos en la distribución de materia gris. Los gemelos MZ presentan una correlación casi perfecta en su materia gris en las cortezas frontal (F), sensoriomotora (S/M) y área de Wernicke (W). Los gemelos DZ son significativamente menos parecidos en la corteza frontal, pero correlacionan del 90–100% en la materia gris del área del lenguaje de Wernicke (W) (Tomado de Thompson et al., 2001).

Por otra parte están los estudios de asociación que permiten ver la relación de los genes, la neuroquímica y la expresión de la conducta. A continuación se presenta evidencia donde los genes modulan la expresión de conductas ejecutivas y los sistemas de neurotransmisión involucrados.

Los sistemas de neurotransmisión como la 5HT y la DA se encuentran implicados en la regulación de la atención, la conducta ejecutiva, regulación emocional, impulsividad y la agresión (Manuck, Flory, Ferrell, Mann, & Muldoon, 2000; Siever, 2008).

Desde el punto de vista cognoscitivo y su relación con la genética, las FE han sido estudiadas vastamente, se presenta literatura desde edades tempranas hasta la edad adulta. Diamond, Briand, Fossella y Gehlbach (2004) describieron el efecto del polimorfismo de un gen relacionado con el metabolismo de la dopamina (COMT) en el SNC, afectando la función cognoscitiva de niños y jóvenes (entre 6.8 – 14. 6 años), se reportó que los distintos alelos afectaban diferencialmente funciones ejecutivas como la memoria de trabajo que presenta actividad de la CPF. A continuación se presentan algunas investigaciones recientes que buscan la influencia de las variaciones genéticas en la expresión de las FE (Tabla 3).

Estas evidencias muestran un sumo interés por entender la asociación de las variaciones genéticas y los procesos cognoscitivos del sistema ejecutivo prefrontal, sin embargo, no asumen las cuestiones emocionales que también se involucran y las cuales permiten conseguir un bienestar social y dominante en nuestro entorno (Ardila & Ostrosky-Solís, 2008). Por otro lado, estos hallazgos apuntan a que los polimorfismos o variaciones genéticas influyen no sólo en la expresión de proteínas y en el metabolismo de los sistemas de neurotransmisión, también en la activación diferencial del SNC y en la expresión de conductas, emociones y pensamientos, que determinarán la adaptación del organismo a su medio.

Tabla 3. Influencia de variantes genéticas en la actividad de la corteza prefrontal y en tareas cognoscitivas prefrontales.

Autor y año	Muestra	Gen	Polimorfismo	Genotipos	Pruebas	Hallazgo
Diamond et al. (2004)[a]	N= 39 x̄ E=9	COMT	Val158Met	Met/Met Met/Val Val/Val	Memoria de trabajo Inhibición (Dots-mixed)	Met/Met significativamente mejores en la prueba*.
Lane et al. (2008)[b]	N= 216 x̄ E=48.6	**D_1** D_3 **5-HT_{2a}** 5-HT_6	**D_1 A-48G** D_3Ser9Gly **5-HT_{2a} T102C** 5-HT_6 T267C	**A/A, A/G, G/G** S/S, S/G, G/G **T/T,T/C, C/C** T/T, T/C, C/C	Flexibilidad Memoria de Trabajo (WSCT)	D_1, D_3, 5-HT_{2a}, 5-HT_6 polimorfismos influyen en el núm. de errores de perseveración en la tarea WSCT.
Egan et al. (2001)[c]	N=449 n1= 55 x̄ E=33.9 n2=175 x̄ E=36.1 n3=219 x̄ E=35.6	COMT	Val108/158Met	Met/Met Met/Val Val/Val	Memoria de Trabajo (n-back/WSCT)	Independientemente de su condición los Val/Val cometen más errores perseverativos*, y presentan mayor actividad en CPFDL y corteza cingulada anterior*.
Cerasa et al. (2008)[d]	N= 30 x̄ E Alta Act 28.6 x̄E Baja Act 33.3	MAO	uVNTR MAOA	MAOA Alta MAOA Baja	Memoria de Trabajo (n-back)	No hay influencia en la ejecución, pero sí en la actividad de CPF ventrolateral. Portadores de MAOA Alta tienen mayor actividad cerebral**.

N= Muestra total del estudio
x̄ E= media de edad en años
[a,c] El polimorfismo Metionina (Met) está asociado a un menor catabolismo de DA en el cerebro que el Valina (Val)
[b] Los individuos con D_1 A-48G (G/G), D_3Ser9Gly (S/G)**, 5-HT_{2a} T102C (T/C)* y 5-HT_6 T267C (T/T)** cometen mayor número de errores de perseveración en WSCT.
[c] *n1=Sujetos sanos*
n2=Pacientes con esquizofrenia
n3= Hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia
[d] Portadores de la variación genética de MAOA Alta metabolizan más cantidad de 5HT en el cerebro que los MAOA Baja.
* p <.05
** p<.01

4.3 Gen de la Monoamino Oxidasa (MAOA)

Uno de los principales objetivos de las FE es lograr que un individuo inhiba sus impulsos para una mejor adaptación al entorno. Algunas de las características de las conductas impulsivas están asociadas a la sensibilidad al reforzador, la toma de decisiones y la regulación emocional determinadas por el funcionamiento del sistema serotoninérgico en el SNC (Clark et al., 2004; Crockett et al., 2008; Robbins & Arnsten, 2009). Se sabe que la serotonina (5HT) actúa como regulador en las regiones de la corteza prefrontal como, por ejemplo, la corteza orbitofrontal y la corteza del cíngulo anterior, que intervienen en conductas de regulación emocional, toma de decisiones y, a menudo, en la modulación y supresión de la aparición de comportamientos impulsivos (Anderson et al., 2002; Damasio, 1998; Kerr & Zelazo, 2004; Siever, 2008). Una reciente investigación con Imagen por Resonancia Magnética funcional (IRMf) en adultos, mostró altos puntajes en una prueba de impulsividad autoreportada (Escala Eysenck) correlacionando positivamente con la activación de la COF derecha durante una tarea *Go/No-Go* que permite entender las respuestas de inhibición (Horn, Dolan, Eliott, Deakin, & Woodruff, 2003). La COF y el cíngulo anterior tienen una densa inervación serotonérgica (Anderson et al., 2002; Meyer-Lindenberg et al., 2006), y los estudios de lesión han demostrado una asociación con la desinhibición y la pérdida de control (Berlin, Rolls, & Kischka, 2004; Bechara, et al., 1994; Bechara et al., 2000*b;* Bechara, et al., 1999; Damasio, 1998;). En este sentido, el paradigma de demora del reforzador se ha utilizado para investigar la relevancia de la 5HT en la toma de decisiones, dada la asociación entre la impulsividad y la reducida función de la 5HT (Soubrie, 1986 en Clark, Cools & Robbins, 2004). Lesiones selectivas de las proyecciones ascendentes de las 5HT usando la neurotoxina 5,7 – dihidroxitriptamina reportaron incremento en respuestas impulsivas reduciendo respuestas de demora (Winstanley, Dalley, Theobald & Robbins, 2004). Por otro lado, la respuesta a reforzadores pequeños e inmediatos decrementó en roedores a los que se les administró inhibidores de recaptura de 5HT (Bizot, Thiebot, Le Bihan, Soubrie, & Simon, 1988) y fenfluramina (un agente facilitador de 5HT) (Poulos, Parker, & Le, 1996). La administración de fenfluramina en humanos con desordenes de la conducta también redujo la respuesta impulsiva en pruebas de demora del reforzador basadas en el paradigma animal (Cherek & Lane, 2000; Cherek & Lane, 2001).

Los estudios revisados sugieren que la serotonina está involucrada en el control de conductas impulsivas asociadas a estados afectivos. El papel que tiene este neurotransmisor en el cerebro determina diferencialmente la expresión de la conducta en el organismo. Como hemos visto, una de las principales razones para la existencia de diferencias individuales sobre el funcionamiento químico en el cerebro está determinada por la variación genética.

El funcionamiento y metabolismo del la 5HT en el cerebro se debe a la expresión de un gen específico, el de la Monoamino Oxidasa A (MAOA), este gen está encargado de generar la enzima mitocondrial de la MAO que degrada monoaminas en el cerebro como: Serotonina (5HT), Noradrenalina (NE) y Dopamina (DA) (Carlson, 2005*a;* Feldman et al., 1997 Bechara, Damasio & Damasio, 2000*b*). Esta enzima tiene un papel importante en el metabolismo de las monoaminas, en la regulación de los niveles de neurotransmisores y en el almacenamiento intracelular de las aminas (Berry et al., 1994).

Se ha descrito dos formas de la enzima MAO, la MAOA y MAOB; la MAOA tiene mayor afinidad a la 5HT, a la NE y la DA, mientras que la MAOB es más afín a la feniletilamina (PEA), benzilamina y al inhibidor deprenil. Ambas se encuentran localizadas por el cerebro fuera de la membrana de la mitocondria (Shih, Chen & Ridd, 1999). La MAOA por tener afinidad a las monoaminas es de interés para este estudio.

El gen de la MAOA se localiza en el cromosoma *X* en la posición Xp11.4-Xp11.3 (Passamonti et al., 2006). Sabol et al. (1998) describieron un polimorfismo funcional de 30 pares de bases (pb) que consiste en el número variable de repetidos en tándem (VNTR) localizados en la región promotora del extremo superior del gen (5') (Figura 7); éste se encontró relacionado con la modulación e influencia selectiva en la trascripción de la proteína y en su actividad enzimática. Las zonas promotoras de un gen modulan el proceso de transcripción del ADN en ARN (la transcripción es el primer paso de la decodificación de un gen a una proteína) (Iniesta et al., 2005), esto es, la zona promotora es una secuencia de nucleótidos del ADN que el ARN polimerasa reconoce para comenzar a transcribir una cadena sencilla de ARN, complementaria a una región de una de las cadenas del ADN (cadena molde). Estas regiones promotoras se localizan en el extremo superior o corriente arriba (5') del punto inicial de transcripción del gen y algún cambio ocurrido en esta zona pueden modificar la expresión del gen (Klug et al., 2006).

Al polimorfismo descrito por Sabol et al. (1998) se le denominó uVNTR MAOA (uVNTR, del inglés *upstream* equivalente a extremo superior) y presenta cuatro variantes de la secuencia del gen: Alelo 1, que consiste en 3 repetidos de la secuencia de 30 pb; alelo 2, que consiste en 3.5R; alelo 3, en 4R; y alelo 4, con 5R. Otros investigadores, de acuerdo al grado de transcripción y actividad enzimática establecieron dos variantes: la MAOA-H (*High*) o de alta actividad transcripcional y enzimática que consiste en 3.5R ó 4R y la MAOA-L (*Low*) o de baja actividad transcripcional y enzimática que consiste en 3R ó 5R (Lesch, 2006; Pai, Chou & Huang, 2007; Passamonti et al., 2006; Sabol et al., 1998) (Figura 7). Alelos con 3.5R o 4R repetidos transcriben 2-10 veces de forma más eficiente que aquellos que cuentan con 3R ó 5R repetidos, lo que sugiere un óptimo largo para la región regulatoria y expresión de la MAOA (Sabol et al. 1998).

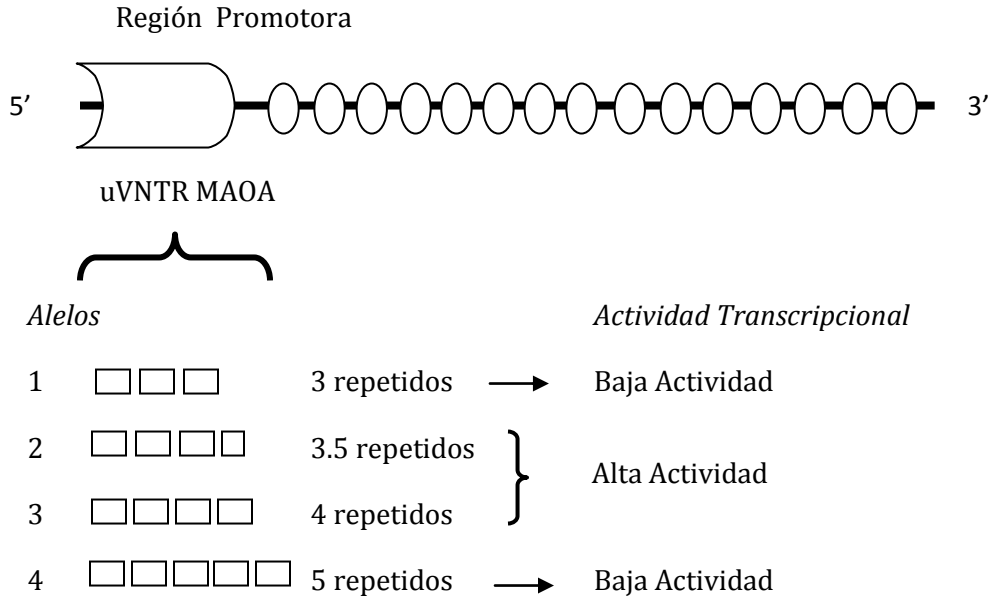

Figura 7. Representación del polimorfismo de la región promotora del gen MAOA (uVNTR MAOA). Muestra las 4 variantes del gen y su actividad transcripcional correspondiente (tomado y adaptado de Rivera, 2008).

El polimorfismo de la MAOA posiblemente contribuye, en parte, a las diferencias individuales tanto en la respuesta de las monoaminas en el SNC como en la cognición y el procesamiento afectivo, en específico en procesos que implican inhibición de respuestas (Cerasa et al., 2010; Manuck, Flory, Ferrell, Mann, & Muldoon, 2000). Las personas portadoras del alelos de alta actividad en comparación a los de baja tienen una alta expresión de la enzima MAO y por tanto una menor concentración de aminas en el cerebro; estudios sobre conducta, cognición y de personalidad muestran el impacto del polimorfismo uVNTR MAOA. Passamonti et al. (2006) encontraron que las personas que contaban con la variante de alta actividad tendían a cometer mayor número de errores durante tareas *No-Go* y respondían más rápido en comparación a las personas con alelo de baja actividad. Otros estudios sobre toma de decisiones han obtenido hallazgos interesantes, dentro de ambientes de laboratorio se llevan a cabo pruebas que representen la compra arriesgada de lotería o la adquisición de seguros. La elección arriesgada involucra una pequeña posibilidad de recibir un reforzador sustancial. Los sujetos con el alelo de alta actividad se caracterizaron por una preferencia por la apuesta arriesgada en comparación a los sujetos con alelo de baja. Los sujetos de baja actividad transcripcional tendían a preferir opciones seguras en comparación a los de alta actividad (Zhong, Israel, Xue, Ebstein & Chew, 2009). Frydman, Camerer, Bossaerts y Rangel (2010) encontraron que los portadores de alelos de baja actividad eran más eficientes al tomar decisiones financieras porque mostraban habilidad en seleccionar la respuesta óptima cuando ésta era ventajosa, es decir, aunque mostraron más elecciones riesgosas obtuvieron una ganancia igual a la de los acarreadores de alta actividad que mostraron significativamente menor número de respuestas riesgosas en una tarea de apuesta. En particular, también se ha evaluado la relación entre la variación polimórfica del gen y la variabilidad de agresión, impulsividad (por medio escala de personalidad Eysenck) y la respuesta de prolactina ante el agente serotoninérgico fenfluramina en el SNC en una muestra de hombres. Una respuesta deficiente de prolactina indica niveles reducidos de serotonina presináptica. El grupo con alelo de baja actividad transcripcional puntuaron significativamente menor en una evaluación de agresión e impulsividad y mostraron mayor actividad serotonérgica en el Sistema Nervioso Central (SNC) que el grupo con alta actividad transcripcional (Manuck et al., 2000). Este estudio indica que tanto el polimorfismo MAO como la actividad serotoninérgica involucrada están en estrecha relación en la regulación emocional, debido a que la serotonina actúa como facilitador en las regiones de la CPF, por ejemplo, la COF y la CPFM (en específico la corteza

cingulada anterior), que intervienen en la modulación de respuestas impulsivas, emociones y agresión (Carlson, 2005*a*; Damasio, 1998; Piñero et al., 2008; Siever, 2008).

Diversos estudios, por otro lado, relacionan al uVNTR MAOA con la función cerebral durante la cognición, la respuesta emocional y pruebas de personalidad (Fossella, Sommer, Fan, Wu, Swanson, Pfaff & Posner, 2002; Manuck et al., 2000; Meyer-Lindenberg et al., 2006; Passamonti et al., 2006;). La variación genética del gen de MAO, además de relacionarse con la cognición, con el procesamiento afectivo, y con la función enzimática cerebral, también se ha relacionado con la estructura del SNC. Un estudio con IRM estructural en varones adultos, obtuvo modelos del grosor cortical de la COF y de la corteza cingular, encontraron diferencias estructurales en la COF de acuerdo al genotipo de MAOA, siendo mayor el grosor en los portadores del alelo de alta actividad, sugiriendo que sí existe un impacto en la morfología (Cerasa et al, 2010). Por otra parte, se ha estudiado con IRMf el impacto de este polimorfismo tanto en la estructura como en la función del cerebro. Se muestra que las variantes de baja actividad transcripcional presentan mayor respuesta en la corteza estriada bilateral y la corteza parietal derecha superior, mientras que los de alta actividad transcripcional generan mayor respuesta en la COF bilateral y la corteza parietal derecha superior. Esto se veía reflejado en la conducta de los individuos, ya que los individuos con alta actividad tendían a realizar mayor número de errores en tareas *No-Go* y presentaban mayores puntajes de impulsividad y agresión en una escala de personalidad (Passamonti et al., 2006). También individuos con variante de baja actividad predicen reducciones en el volumen del sistema límbico y una hiperactividad de la amígdala durante respuestas emocionales, con una reacción disminuida de las regiones prefrontales en comparación a los que presentan la variación alélica de alta actividad transcripcional sugiriendo que esta hiperactividad en la respuesta de la amígdala contribuye a un incremento en la ansiedad, por otro lado, la expresión de baja actividad transcripcional se asocia a cambios en el volumen orbitofrontal, de la amígdala e hiperactividad del hipocampo durante recuerdos aversivos (Meyer-Lindenberg, et al., 2006). Buckholtz et al. (2008) demostraron que varones portadores de la variante alélica de baja actividad exhibían activación irregular de la amígdala y un aumento en la actividad de la zona ventromedial de la CPF. Fan, Fossella, Sommer, Wu y Posner (2003) han realizado un vasto trabajo sobre las redes atencionales, en especial se han centrado en la red ejecutiva atencional que involucra el control de la cognición y la emoción, cuando compararon la actividad cerebral de los sujetos sanos homocigotos de alta actividad transcripcional con homocigotos

de baja actividad transcripcional en tareas atención ejecutiva que implican estímulos congruentes e incongruentes, aún cuando en las pruebas conductuales no se presentaron diferencias significativas, se observó una activación diferencial significativa del giro del cíngulo anterior de la CPF, activándose en mayor medida la corteza de los portadores del alelo de alta actividad transcripcional (Fan, Fossella, Sommer, Wu & Posner, 2003). Este tipo de estudios brindan una evidencia más sobre la influencia biológica del gen MAOA en los sistemas neuronales implicados en la regulación emocional y la cognición social.

En relación al género, sabemos que el gen de la MAO está ligado al cromosoma *X*, los varones por tener sólo un cromosoma X son *hemicigoto* y las mujeres al contar con dos cromosomas *X* pueden ser clasificadas como *homocigoto* o *heterocigoto*, dependiendo si sus alelos son iguales o no. Estudios de expresión han demostrado que en las mujeres los fibroblastos de la piel, el gen de la MAO muestra una inactivación de una de las *X* y muestra una expresión monoalélica (Nordquist & Oreland, 2007). La inactivación de una *X* y sus efectos en el cerebro humano aún no se conocen bien. La literatura propone la existencia de dos expresiones funcionales en el cerebro del polimorfismo uVNTR MAOA que corresponden a baja y alta actividad enzimática. Considerando esta expresión monoalélica, las mujeres heterocigoto son excluidas de los análisis permitiendo la comparación únicamente de los hombres hemicigoto y de las mujeres homocigoto de la clase de Alta Actividad vs. la de Baja Actividad Transcripcional (Fossella et al., 2002). En otros estudios, los investigadores incluyen a las mujeres heterocigoto por medio de análisis de discriminación entre las mujeres homocigoto de alta, homocigoto de baja y heterocigoto; agrupan a las mujeres heterocigoto con las mujeres portadoras de la variante de baja actividad, ya que no encuentran diferencias entre estos grupos (Frazzetto et al., 2007; Fan et al., 2003). Desde otra perspectiva, Meyer-Lindenberg et al. (2006) han demostrado, usando IRMf, diferencias funcionales en el sistema límbico, región sumamente relacionada con la regulación emocional. Encontraron que las mujeres heterocigotos mostraban una actividad intermedia en comparación a las otras dos variantes homocigotas. Estos hallazgos apuntan que las mujeres heterocigotos al tener esta variación alélica manifiesta una actividad enzimática intermedia. Los hallazgos sugieren, por otra parte, una fuerte influencia del sexo en la manifestación funcional del gen. En el mismo estudio, se observó que sólo en hombres la expresión baja se asocia con aumento en el volumen orbitofrontal en comparación a los individuos con expresión alta. También se reportó que los hombres, pero no las mujeres, portadores del genotipo MAOA de baja expresión mostraron reactividad en la amígdala y el

hipocampo durante una tarea de evocación aversiva, además de una deficiente activación del cíngulo durante inhibición cognitiva, mostrando una susceptibilidad neurobiológica del alelo de baja actividad en los hombres (Buckholtz et al., 2008; Meyer-Lindenberg et al., 2006).

Lo interesante es que no se encuentran trabajos de investigación que se interesen en cuál es la función del polimorfismo en la expresión de la conducta, cognición o personalidad en muestras de edades más temprana, además de que no hay claridad en la función del polimorfismo uVNTR MAOA para regular la actividad enzimática 5HT en el SNC.

Capítulo 5. Planteamiento y justificación del problema

"La formulación de un problema, es más importante que su solución."

Albert Einstein

El trabajo interdisciplinario entre la neuropsicología y la genética ha comenzado a tomar importancia porque ha abierto puertas para el mejor entendimiento de funciones genéticas que repercuten en la actividad cerebral afectando la expresión conductual y cognoscitiva. Mientras que sólo estudios moleculares específicos pueden poner de manifiesto si los polimorfismos genéticos son funcionales, otras técnicas, como la neuropsicología, pueden ser fundamentales para valorar sus efectos funcionales en la conducta y la cognición, brindando evidencia significativa para el entendimiento del SNC y del ser humano.

El estudio de la relación de genes específicos con las FE se ha enfocado principalmente en el funcionamiento de los aspectos más cognoscitivos o "fríos" de estas. Sin embargo, es importante recordar que las FE son procesos que permiten el desarrollo de habilidades no sólo cognoscitivas, también sociales y emocionales para que en conjunto logren conductas apropiadas ante demandas novedosas. El sistema ejecutivo relacionado con estas habilidades es el de las FE "calientes" que permiten al organismo controlar conductas inapropiadas y obtener un beneficio social y/o emocional (Ardila & Ostroky-Solís, 2008; Kerr & Zelazo, 2004). El estudio genético, anatómico y funcional del sistema ejecutivo "caliente" ofrece así, la oportunidad de entender su papel en la expresión de la conducta de cada individuo para la solución problemas que se presentan en la vida cotidiana. Desde el punto de vista genético, además, propone la comprensión de las diferencias individuales determinadas, al parecer, por las variaciones genéticas o polimorfismos; éstos no sólo influyen en la expresión de proteínas en el cerebro, también se ven implicadas en la expresión de conductas, cogniciones y emociones determinando el papel del organismo dentro de su ambiente.

La COF es imprescindible para la regulación del sistema ejecutivo emocional y dicha área recibe aferencias del principal sistema emocional de neurotransmisores, el de la serotonina

(5HT) (Anderson et al., 2002; Carlson, 2005*a;* Cavada et al., 2000; Domesick, 1988; Kringelbach & Rolls, 2004; Tekin & Cummings, 2002;). La densidad axonal serotoninérgica en el SNC se mantiene constante desde el nacimiento hasta la edad adulta (Lambe et al., 2000). El funcionamiento que tiene la 5HT en el cerebro determina la expresión de la conducta en el organismo, y se sabe que un regulador fundamental de su actividad en el SNC es la enzima MAO. De esta manera, para la presente investigación se seleccionó al gen MAO como candidato de estudio, ya que su polimorfismo uVNTR MAOA determina la expresión diferencial de la enzima MAO asociada a una alta o baja actividad transcripcional del gen asociada a una mayor o menor cantidad de 5HT intracelular (Sabol et al., 1998), cambios que al parecer se ven reflejados en la conducta (Fan et al., 2003; Fossela et al., 2002; Manuck et al., 2002; Passamonti et al., 2006;). Por otra parte, no se encuentran trabajos de investigación que indaguen cuál es la función de este polimorfismo en la expresión de conductas en niños sanos. La niñez es una edad de suma importancia ya que es el periodo de principal maduración y cambio en estructuras cerebrales, se presenta aumento de conexiones sinápticas, mielinización y cambios en la actividad cerebral, sobre todo en las áreas prefrontales (Casey et al., 2000). Desde esta perspectiva, así como se han diseñado instrumentos y técnicas genéticas apropiadas para la correcta evaluación de la conducta y cognición en los adultos, también es importante conocer cómo es la expresión genética en etapas tempranas del desarrollo donde el SNC no está completamente maduro y no funciona igual que el de un adulto (Casey et al., 1997).

Otra razón para este proyecto es que debido a la expresión monoalélica del gen MAO asociada al sexo (Nordquist & Oreland, 2007), no existe claridad sobre cuáles son sus efectos en la regulación de los neurotransmisores en el SNC ni en la conducta. Algunos investigadores sólo analizan muestras conformadas por hombres o mujeres (Manuck et al., 2002; Passamonti et al., 2006;), otros excluyen a las mujeres heterocigoto de la muestra (Fossella et al., 2002), mientras tanto, otros deciden hacer análisis discriminantes integrando a la mujeres heterocigoto con las mujeres homocigoto de baja actividad (Fan et al., 2003; Frazzeto et al., 2007), generando así poca claridad sobre la actividad funcional del polimorfismo y si la variación alélica asociada al cromosoma *X* influye en la actividad enzimática cerebral y en la conducta.

Finalmente, no se encuentran estudios neuropsicológicos que evalúen la relación del polimorfismo uVNTR MAOA con Funciones Ejecutivas y tampoco investigaciones que asocien la variación genética de la MAOA con la conducta cotidiana del organismo, por tanto, las investigaciones existentes (Passamonti et al., 2006; Manuck et al., 2002; Fan et al., 2003; Fossela et al., 2002) no brindan validez ecológica a sus estudios, quedándose sólo en ambientes de laboratorio, reduciendo así, su validez externa.

De esta forma, el presente trabajo busca conocer de acuerdo al polimorfismo uVNTR MAOA, cómo es la ejecución de los preescolares en pruebas neuropsicológicas que midan funciones ejecutiva "calientes" implicadas en el control emocional y de impulsos, y saber si existen diferencias en su desempeño de acuerdo a la variación genética asociada -Alta o Baja Actividad Transcripcional-; esto permitiría abrir nuevas vías de estudio sobre el desarrollo de las Funciones Ejecutivas y las emociones, además de una mejor comprensión del polimorfismo de la MAOA en la modulación de monoaminas en la Corteza Prefrontal ayudando en la regulación emocional de preescolares (Anderson et al., 2002; Damasio, 1998; Passamonti et al., 2006; Siever, 2008).

Capítulo 6. Método

"En éste mundo cada quién tiene su pequeña o gran preocupación."

Juan Salvador Lavado (Quino)

6.1 Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en la expresión de las funciones ejecutivas "calientes" entre preescolares con distinto genotipo uVNTR MAOA?

6.2 Objetivos

Objetivo General

Determinar si contar con distinto genotipo uVNTR MAOA está asociado con una diferencia en la expresión de las funciones ejecutivas "calientes" en tareas neuropsicológicas y en el ambiente cotidiano de una muestra de preescolares.

Objetivos Específicos

- Analizar si existen diferencias en el desempeño de tareas funciones ejecutivas "calientes" entre los preescolares con distinto genotipo.
- Analizar si existen diferencias en los puntajes del inventario BRIEF-P entre los preescolares con distinto genotipo.
- Determinar la interacción del polimorfismo uVNTR MAOA y el sexo, y cómo esta interacción afecta la ejecución de tareas de funciones ejecutivas "calientes" y los puntajes del inventario BRIEF-P.
- Determinar cuál es el genotipo asociado a un mejor desempeño en las tareas de FE "calientes" y mejores puntajes en el inventario BRIEF-P.

6.3 Hipótesis

Hipótesis de investigación

H_1. Existirán diferencias en el desempeño de pruebas que evalúan FE "calientes" entre preescolares con distinto genotipo MAOA.
H_2. Existirán diferencias en los puntajes del Inventario de FE BRIEF-P en preescolares con distinto genotipo MAOA.
H_3. Los preescolares con genotipo de baja actividad transcripcional obtendrán resultados más eficientes que los de genotipo de alta actividad transcripcional en las pruebas de funciones ejecutivas "calientes" y en el puntaje del Inventario BRIEF-P.
H_4. Existirá una interacción del polimorfismo uVNTR MAOA y el sexo, y esto afectará la ejecución de tareas de funciones ejecutivas "calientes" y el puntaje del Inventario BRIEF-P.

Hipótesis Estadísticas

H_1. Existirán diferencias estadísticamente significativas entre el desempeño de tareas de funciones ejecutivas "calientes" de preescolares con distinto genotipo ($p < .05$)
H_2. Existirán diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes del BRIEF-P de preescolares con distinto genotipo ($p < .05$).
H_3. Los preescolares con genotipo de baja actividad transcripcional obtendrán resultados significativamente más eficientes que los de genotipo de alta actividad transcripcional en las pruebas de funciones ejecutivas "calientes" y en los puntajes del BRIEF-P ($p < .05$).
H_4. La interacción de polimorfismo uVNTR MAOA y el sexo será estadísticamente significativa y afectará la ejecución de tareas de funciones ejecutivas "calientes" y los puntajes del BRIEF-P ($p < .05$).

6.4 Variables

Variables organísmicas independientes

- Sexo: Femenino o Masculino
- Polimorfismo uVNTR MAOA
  1. Alelo de *Baja actividad transcripcional*
     Alelo 1 correspondiente a 3 repeticiones en la región promotora del gen
     Alelo 4 correspondiente a 5 repeticiones en la región promotora del gen
  2. Alelo de *Alta actividad transcripcional*
     Alelo 3 correspondiente a 4 repeticiones en la región promotora del gen

Variables dependientes

- Desempeño de las pruebas neuropsicológicas de FE "calientes":
  Tarea de la Apuesta "Costo-Beneficio", Demora de la Gratificación y Demora del Regalo.

- Puntajes del Inventario de Funciones Ejecutivas en Preescolares (BRIEF-P):
  1. *Escalas Clínicas*
     Inhibición
     Cambio
     Control Emocional
     Memoria de Trabajo (MT)
     Planeación/Organización (P/O)
  2. *Índices*
     Índice General de Control Inhibitorio (IGCH)
     Índice de Flexibilidad (IF)
     Índice de Metacognición Emergente (IME)
     Índice Global Ejecutivo (IGE)

Variables de control

- Edad: 3 años a 5 años 11 meses.

6.5 Tipo de estudio y diseño

Estudio: Correlacional-Causal
Diseño: No experimental
Transversal

6.6 Muestra

Por las características de la investigación se seleccionó una muestra no probabilística, se evaluaron a ciento veinticinco participantes de entre 3 y 5 años 11 meses (x̄edad ± DE= 4.20±.842 años), estudiantes de preescolar de un colegio privado, 70 del sexo femenino (x̄edad ± DE= 4.24±.824 años) y 55 del sexo masculino (x̄edad ± DE= 4.14±.824 años). Debido a que el gen de la MAO está ligado al cromosoma *X*, los participantes de sexo masculino por tener sólo un cromosoma *X* son *hemicigotos*, es decir, que sólo cuentan con un alelo y son clasificados en preescolares (Tabla 4):

1. Portadores de un alelo de baja actividad transcripcional (Hemicigotos 1)
2. Portadores de un alelo de alta actividad transcripcional (Hemicigotos 3)

Las participantes de sexo femenino al contar con dos cromosomas *X* pueden ser *homocigotos* o *heterocigotos*, por lo que son clasificadas en (Tabla 4):

1. Portadores de dos alelos de baja actividad transcripcional (Homocigotos 11)
2. Portadores de dos alelos de alta actividad transcripcional (Homocigotos 33)
3. Portadores de un alelo de alta y uno de baja actividad transcripcional (Heterocigotos 13 ó 34).

Tabla 4. Diseño sobre la clasificación de hombres y mujeres de acuerdo a su genotipo

Clasificación	**Mujeres** **Homocigotos/Heterocigoto**	**Hombres** **Hemicigoto**
Baja Actividad Transcripcional	Homocigoto 11	Hemicigoto 1
Baja y Alta Actividad Transcripcional	Heterocigoto 13 ó 34	
Alta Actividad Transcripcional	Homocigoto 33	Hemicigoto 3

Todos los participantes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- No presentar alguna alteración neurológica y/o psiquiátrica.
- No tener antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia.
- Tener una visión normal o corregida.
- Contar con la aprobación de los padres para su participación en el estudio.

6.7 Instrumentos

Cuestionario de datos generales e historia clínica

Es un cuestionario donde se obtienen los datos generales del preescolar (nombre completo, fecha de nacimiento, grado escolar, teléfono y nombre del padre). También cuenta con diversas preguntas sobre antecedentes familiares de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Pruebas psicológicas

a) Pruebas neuropsicológicas de funciones ejecutivas "calientes"

- ***Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para Preescolares*** (Ostrosky et al., 2009).

Se trata de un instrumento estandarizado en población mexicana que agrupa un número importante de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de las funciones ejecutivas en

niños de entre 3 y 6 años 11 meses. Las 16 pruebas que integran a la batería se dividen en 3 factores (Tabla 5):

Tabla 5. Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para Preescolares.

Inhibición	Flexibilidad	Memoria de Trabajo
Stroop Ángel Diablo	Categorización (DCCS)	Cubos de Corsi en regresión
Stroop Día Noche	Cajones	Hora de la comida
Puño-Dedo	Falsa Creencia	Dígitos en Regresión
Demora de la Gratificación	Falsa Creencia de Lugar	Cartero
Demora del Regalo	Absurdos	
Costo-Beneficio	Laberintos	

Lista de las tareas que conforman a cada factor de la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para Preescolares (Ostrosky et al., 2009). Las pruebas en **negrillas** son las que se tomaron para el presente estudio.

De las anteriores sólo se tomaron las pruebas que incluyeran componentes *afectivos motivacionales,* es decir, que tuvieran elementos que motivaran al niño a obtener una consecuencia emocional, por ejemplo, dulces como premio. Las pruebas son las siguientes:

1. Tarea de la Apuesta "Costo-Beneficio"

Esta prueba neuropsicológica es una adaptación para niños en edad preescolar de la prueba de cartas de Iowa, desarrollada para estudiar la impulsividad y toma de decisiones. El objetivo es acumular la mayor cantidad de puntos escogiendo tarjetas a las que les corresponde un posible castigo. La prueba consiste en cuatro bloques de cartas, dos bloques de cartas de refuerzo y dos bloques de cartas consecuencia. Al preescolar se le da a escoger entre los dos bloques de cartas de refuerzo, el bloque A ofrece un dulce y el bloque B ofrece 2 dulces, al seleccionar alguno de estos inmediatamente se abre el bloque de cartas consecuencia correspondiente. Las cartas A no ofrecen grandes refuerzos pero a la larga son ventajosas, es decir, hacen ganar más dulces. Las cartas B ofrecen refuerzo grandes pero son desventajosas a la larga, ya que la carta consecuencia correspondiente conlleva un castigo más elevado y quita mayor número de dulces.

2. Demora de la Gratificación

Evalúa la capacidad de control inhibitorio y toma de decisiones; examina la capacidad de los niños de inhibir una respuesta predominante y poder elegir opciones que le den beneficios a largo plazo. Al niño se le da la opción de escoger entre un reforzador pequeño (1 dulce) en ese momento o un reforzador grande (4 dulces) después de un minuto. Se registra la opción preferida y si cambia o no de opinión.

3. Demora del Regalo

A los niños se les dice que van a recibir un regalo por que hicieron los demás juegos bien. El experimentador voltea la silla del niño y pide al pequeño que fije su vista en un punto por un tiempo para que pueda envolver el regalo y pueda ser una gran sorpresa. Se envuelve el regalo ruidosamente durante un periodo de 30 segundos. Se registra las veces que voltea de reojo (1 punto) y completamente (2 puntos), así como el tiempo en que volteó completamente por primera vez.

Las puntuaciones de cada prueba tienen una media de 10 y una desviación estándar de 3, y son transformaciones de los puntajes crudos. Las puntuaciones de los individuos están de acuerdo a los puntajes de una muestra normativa.

b) Inventario de Funciones Ejecutivas en preescolares

- **Inventario de Funciones Ejecutivas en Preescolares *(Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preeschool Version, BRIEF-P)*** (Gioa, Espy & Isquith, 2003).

Este cuestionario fue traducido al español y adaptado para población mexicana por el Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, UNAM (Ostrosky et al., 2009). Es un cuestionario para padres, maestros u otros cuidadores de niños en edad preescolar que permite a los profesionales evaluar las conductas relacionadas a las funciones ejecutivas en la casa y en ambientes preescolares. Está diseñado para niños de entre 2 a 5 años 11 meses. Contiene 63 reactivos donde se obtienen escalas clínicas que miden diferentes aspectos de las funciones ejecutivas (Tabla 6):

Tabla 6. Ejemplos de reactivos de Inventario de FE en Preescolares (BRIEF-P) (Gioa et al., 2003)

Escala Clínica	Reactivos	Ejemplo de Reactivos
Inhibición	16	Es impulsivo (a) Actúa bruscamente o fuera de control
Cambio	10	Se altera por algún cambio en los planes o rutina Se altera con nuevas situaciones
Control Emocional	10	Su humor cambia frecuentemente Presenta arranques explosivos de enojo
Memoria de Trabajo (MT)	17	Cambia rápidamente de tema de conversación Tiene dificultades para recordar las cosas, aún cuando ha pasado un breve tiempo.
Planeación/Organización (P/O)	10	Presta demasiada atención a pequeños detalles de alguna situación y pierde la idea principal. Cuando se le pide que limpie, coloca las cosas de manera desorganizada.

De estas cinco escalas clínicas se obtienen tres índices sobresalientes:

1. Índice General de Control inhibitorio (IGCH): Brinda información sobre la habilidad del niño de regular sus acciones, respuestas y emociones mediante el control inhibitorio. El control inhibitorio es fundamental para la resolución de problemas de manera eficiente que permiten la autorregulación del organismo en su ambiente. Está conformado por las escalas de *Inhibición y Control Emocional*.

2. Índice de Flexibilidad (IF): representa la habilidad de los niños de moverse de manera flexible a través de las acciones, respuestas, emociones y la conducta. Se integra por las escalas de *Cambio y de Control Emocional*. La flexibilidad es un componente importante para el regulación de la conducta, y de la misma forma para modular su reacciones emocionales de acuerdo a los demandas de ambiente.

3. Índice de Metacognición Emergente (IMC): representa la habilidad de iniciar, planear, organizar, implementar y resolver problemas orientados en un futuro. Este índice es interpretado como la habilidad de los niños para manejar cognoscitivamente pruebas y usar información de la memoria de trabajo para guiar su ejecución o conducta. El IMC se relaciona directamente con la habilidad de los niños para resolver activamente

problemas e implementar planes conductuales en una variedad de contextos. Se compone por las escalas de *Memoria de Trabajo (MT) y de Planeación/Organización (P/O).*

De estos tres índices se obtiene el Índice Global Ejecutivo (IGE) que es el puntaje total de la suma de las cinco escalas clínicas del BRIEF-P.

El BRIEF-P es una prueba que se completa entre 10 y 15 minutos. Cada reactivo se debe contestar de acuerdo 3 categorías: nunca, algunas veces o siempre, que corresponden a una escala de nunca-1, algunas veces-2 y siempre-3. La suma de los puntajes crudos de cada escala e índice se convierte a puntajes T, para representar el nivel de funcionamiento ejecutivo reportado por los padres. Estos puntajes tienen una media de 50 y una desviación estándar de 10, y son transformaciones de los puntajes crudos de las escalas clínicas, de los tres índices y del IGE. Las puntuaciones T proveen información sobre los puntajes de los individuos de acuerdo a los puntajes de una muestra normativa.

6.8 Escenario

La toma de muestra del ADN y las pruebas de ejecución se aplicaron individualmente en el aula de una escuela privada, libre de ruido y de otras posibles distracciones.

6.9 Procedimiento

Después de conseguir la autorización del centro escolar para llevar a cabo el estudio, se informó a los padres o tutores en una junta y por escrito del trabajo que iba a realizarse y se entregó una carta para solicitar su consentimiento sobre la participación de sus hijos en el estudio. Una vez obtenida la aprobación, se les envió un cuestionario para descartar que los niños seleccionados no cumplieran con algún criterio de inclusión.

Los niños que no tuvieron el consentimiento de participación o que no cumplieron con los criterios de inclusión no formaron parte del estudio.

El procedimiento del estudio se dividió en tres fases: a) Aplicación de pruebas neuropsicológicas de funciones ejecutivas "calientes" b) Envío de cuestionario BRIEF-P a los padres o tutores y c) Obtención de la muestra de ADN.

a) *Aplicación de Pruebas Neuropsicológicas de Funciones Ejecutivas "calientes".*

Se aplicaron todas las pruebas de FE "calientes" en el siguiente orden:

1. Demora de la Gratificación
2. Tarea de la Apuesta "Costo-Beneficio"
3. Demora del Regalo

b) Se envió a los padres o tutores en sobres sellados, el cuestionario BRIEF-P que debían regresar contestado.

c) *Obtención de muestra biológica de raspado bucal.*

El segundo día a todos los participantes se les tomó la muestra de las células del epitelio bucal por medio de un cepillo de raspado bucal, para la obtención del ADN. Las células fueron obtenidas frotando la parte interna de las mejillas con cepillos estériles en seco. Después el cepillo fue colocado en un tubo de almacenaje y conservado a 4 ^{o}C. hasta su procesamiento.

La extracción y análisis de ADN se hizo en colaboración de la M. en C. Beatriz Camarena Medellín, Investigador del Departamento de Genética Psiquiátrica del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRF).

6.10 Análisis de genética

Con las muestras de ADN de las células del epitelio bucal se realizó el análisis de los genotipos. Este se llevó a cabo por medio del *proceso estándar* el cual consiste en lo siguiente:

a) Fase de Extracción del ADN

Esta fase consiste en aislar el ADN de las demás sustancias contenidas en las células del epitelio bucal. Para poder aislar el ADN se utilizó el kit "*DNA Purification from a Buccal Brush Using the Gentra Puregen Buccal Cell"* realizando lo siguiente:

Las células del epitelio bucal contenidas en el cepillo bucal fueron colocados en los tubos de almacenaje y fueron lisadas con 300 µl de la solución de lisis celular para romper las membranas y dejar libre el ADN. Además fueron tratadas con proteinasa K (enzima que rompe las proteínas) (15mg/ml o 15 µl) y se le dejó en baño seco con agitación (*Termomixer-Ependorff*) por 24 hrs. a 55°C; después cada tubo de almacenaje se centrifugó a 14 000 rpm para que los residuos de las células se asentaran en el fondo del tubo, se tomó el cepillo con pinzas esterilizadas, se presionó el cepillo en las paredes del tubo para dejar la mayor cantidad de ADN posible adentro y se retiró el cepillo. Una vez teniendo la muestra de células en el tubo, se agregó 100 µl de solución de precipitación de proteínas, esto para poder eliminar todas las proteínas de la muestra. Se colocó el tubo de almacenaje en el vórtex (agitador) durante 20 segundos para que la solución de precipitación de proteínas se uniera a las proteínas logrando que se aglomeraran y cayeran por precipitación al fondo del tubo. Los tubos se incubaron por 5 minutos en hielo, para consolidar la precipitación de las proteínas. De nuevo, se centrifugaron los tubos por 3 minutos a 14 000 rpm. Por decantación, la solución sobrante se vació en un tubo nuevo quedando aquí únicamente membranas y ADN, logrando así, eliminar a las proteínas de las células.

En el tubo nuevo con la muestra, se vertió 300 µl de solución de isopropanol (2-propanol) que es un solvente orgánico que se une a los lípidos (membrana) para eliminarlos, a la vez, deshidrata y precipita el ADN al fondo del tubo. La muestra se agitó 50 veces en un *Agitador Vanimix*. Una vez hecho esto, quedó un *pellet* de ADN almacenado al fondo del tubo, se retiró la solución de isopropanol cuidando que el pellet quedará en el fondo del tubo para luego ser lavado con etanol al 70%. Para poder secar el etanol, los tubos se colocaron de 10 a 15 minutos en una centrífuga conectada a una bomba de vacío (*Hetovac*). Una vez secado el etanol, se aplicó 20 µl de solución de hidratación al ADN, y se le dejó en baño seco con agitación (*Termomixer-Ependorff*) por 1 hr a 65°C. Por último que realizó la cuantificación del ADN y el análisis de integridad a través de electroforesis en geles de agarosa.

b) Amplificación del polimorfismo MAOA/uVNTR

- *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*

Se utilizó un PCR en punto final. El PCR (del inglés *Polymerase Chain Reaction)* es un método que permite la amplificación de un fragmento de ADN (e.i. generar número n de copias del fragmento de la cadena de ADN molde) comprendido entre dos secuencias de cebadores o *primers.* Los cebadores son oligonucleótidos o pedazos de ADN polimerasa que es la enzima que se encargan de unir a los nucleótidos con su letra complementaria permitiendo la réplica del ADN (Ménsua, 2003). El PCR en punto final lleva a cabo la síntesis en serie de un determinado fragmento de ADN al final de un número determinado de ciclos.

En la cadena de ADN (cadena molde) se colocan dos cebadores en la región diana del ADN que se va estudiar, uno se coloca a partir de 5' y el otro de 3', de esta manera se delimita el inicio y el término de la zona de transcripción, en este caso el gen de la MAO. Para comenzar a transcribir se establece un tiempo para que el cebador corra y se detenga cuando el tiempo termine, transcribiendo sólo la región de interés. El anterior procedimiento arrojará 4 cadenas, 2 molde y 2 copias, las dos copias se someten al mismo procedimiento de transcripción obteniendo en total 6 cadenas de nucleótidos que se aumentarán o amplificarán sistemáticamente de manera exponencial.

Polimorfismo uVNTR MAO (Sabol et al., 1998).

La colocación del par de cebadores se realizó en la siguiente manera:
Sense orientation : 5'- ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG- 3'
Este delimita donde comenzará a amplificar
Antisense orientation: 5'- GAA CGG ACG CTC CAT TCG GA- 3'
Delimita donde debe de terminar de amplificar.

Para la reacción de PCR se empleó KCl 50 mM, Tris (pH 8.3) 10 mM, $MgCl_2$ 1.5 mM, gelatina 100 ug/ml, dNTP (desoxinucleótidos) 1 mM de cada uno, 200 nM de cada cebador, 0.5 U de Taq polimerasa (Perkin-Elmer Cetus) y 100 ng de DNA genómico, en un volumen final de 25

μl. Se programaron 35 ciclos de amplificación (94°C por 1 minuto, 62°C por 1 minuto, 72°C por 1 minuto) con un tiempo de extensión final de 10 min a 72°C.

- *Chequeo de la amplificación*

Para corroborar si verdaderamente el gen de nuestro interés se encontraba en el fragmento amplificado, 3 μl del producto de amplificación se mezclaron con 2 μl de colorante de electroforesis y se corrieron en geles de agarosa al 0.8% en buffer TAE 1X. Finalmente el gel fue teñido en bromuro de etidio a una concentración de 0.5 μg/ml por 15 minutos. El tamaño del fragmento amplificado es de 488 pb.

- *Genotipificación*

10 μl del producto amplificado es mezclado con 8 μl de colorante de electroforesis y cargado en un gel de agarosa metaphor al 3% en TBE 1X a 110 volts. De esta manera se puede identificar el tamaño de los fragmentos. El patrón de bandas es el siguiente (Figura 8):

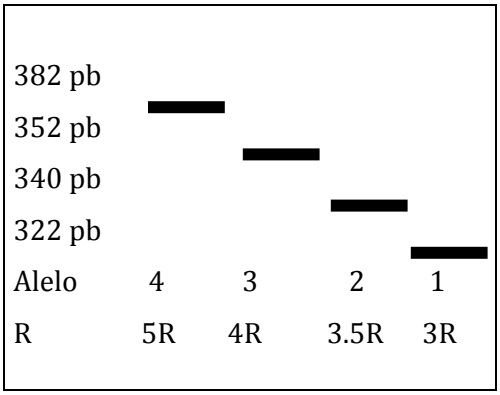

Figura 8. Patrón de bandas que indica la variabilidad genotípica asociada al polimorfismo uVNTR MAOA. R es el número de repeticiones de la secuencia de 30 pb de la región promotora del gen MAOA.

6.11 Consideraciones Éticas

Se informó a los padres o tutores sobre los principales objetivos del estudio en una junta y se solicitó su consentimiento en una carta donde se detallaba el proceso de la investigación. Por otro lado, a cada uno de los niños se le invitó a participar en el estudio, los pequeños que no

consintieron su participación no fueron incluidos en la muestra. En caso de requerirlo, los padres recibieron un informe sobre la evaluación de su hijo, además, se aseguró la confidencialidad de la información personal obtenida en el estudio. Para realizar la extracción del ADN de las células del epitelio bucal, todo el material utilizado fue nuevo y estéril.

Capítulo 7. Resultados

"Cuando el misterio es demasiado impresionante, es imposible desobedecer"

Antoine de Saint-Exupéry

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 17 para Windows.

La secuenciación y análisis del ADN demostraron la existencia de tres distintos alelos en esta muestra de la población: Alelo 1 (3R) (51.3%), alelo 3 (4R) (47.4%) y alelo 4 (5R) (1.3%). Los alelos 1 y 4 corresponden a una actividad transcripcional baja, mientras que el alelo 3 corresponde a una actividad alta.

Debido a que el gen de la MAOA está ligado al cromosoma *X*, las mujeres al contar con dos cromosomas *X*, pueden ser heterocigotos y no es posible saber cuál de los dos alelos está inactivado por lo que no pueden ser caracterizadas con certeza funcionalmente como correspondientes a una expresión de alta o de baja actividad transcripcional (Nordquist & Oreland, 2007). De esta forma se llevaron a cabo las siguientes 2 estrategias de análisis:

Estrategia 1. Para saber cómo es el comportamiento de los grupos de Alta y Baja Actividad Transcripcional, sólo se tomaron en cuenta a los varones y mujeres con alelos hemicigotos/homocigotos, dejando afuera del análisis a las mujeres heterocigotos (Fossella et al., 2002). Quedando dos grupos de comparación: Baja Actividad y Alta Actividad. El grupo de Baja estuvo conformado por los preescolares hemicigotos/homocigotos que cuentan con alelo 1 y el grupo de Alta por los preescolares hemicigotos/homocigotos que cuentan con alelo 3. La prueba *Chi cuadrada* (χ^2) no arrojó diferencias en las frecuencias de los genotipos asociados a Alta o Baja Actividad Transcripcional, ni en la frecuencias observadas de hombres y mujeres ($\chi^2 1$=.674, p=.518) (Tabla 6).

Los grupos de baja y alta actividad transcripcional corresponden respectivamente al 36.4% y 63.6% del total de participantes varones (N=55) y el 43.6% y 56.4 % del total de mujeres participantes (N=39).

Tabla 6. Frecuencia de Hombres y Mujeres de acuerdo a su Actividad Transcripcional

Actividad Transcripcional X Sexo	Femenino ♂	Masculino ♀	*N* *%*
Baja Actividad n	"Homocigotos 11" 17	"Hemicigotos 1" 20	*37* *(39.4%)*
Alta Actividad n	"Homocigotos 33" 22	"Hemicigotos 3" 35	*57* *(60.6%)*
N *%*	*39* *(41.5%)*	*55* *(58.5%)*	*94* *(100%)*

Se realizó un análisis de varianza factorial (ANOVA factorial) -para datos ordinales- y una prueba *Chi cuadrada* (χ^2) -para datos categóricos- para indicar la diferencia entre grupos por Actividad Transcripcional y por Sexo en la ejecución de tareas de FE "calientes" y en las puntuaciones obtenidas del BRIEF-P, además para determinar si existía interacción entre las variables Actividad Transcripcional X Sexo.

Dentro de las tareas de FE "calientes" se observaron diferencias significativas en la eficiencia de la prueba Tarea de la Apuesta (e.i. el número de dulces ganados al final de la prueba). De acuerdo a la Actividad Transcripcional se mostraron diferencias significativas entre el grupo de Baja Actividad vs. grupo de Alta Actividad ($F[3,90]=4.56$, $p=.035$). Se pudo observar, que el grupo de los portadores del genotipo asociado a Baja Actividad (10.39±2.96) tuvieron una ejecución más eficiente que el grupo de Alta Actividad (8.95.±2.95) (Tabla 7). No se encontraron diferencias por Sexo ($F[3,90]=.035$, $p=.085$). No se observó interacción entre las variables Actividad Transcripcional X Sexo ($F[3,90]=.3.03$, $p=.931$).

La prueba Demora del Regalo no presentó diferencias significativas en los puntajes de aciertos por Actividad Transcripcional ($F[3,90]=1.92$, $p=1.76$), ni por Sexo ($F[3,90]=1.76$, $p=.186$) y tampoco hubo interacción de Actividad Transcripcional X Sexo ($F[3,90]=1.11$, $p=.295$) probablemente a que no hay suficiente varianza en los datos (Tabla 7).

El análisis de χ^2 para la prueba Demora de la Gratificación reveló que la variable Actividad Transcripcional no está relacionada con la elección de los participantes (Pocos dulces-Ahora vs. Muchos Dulces-Después) ($\chi^2 1=.001$, $p=.576$). La variable Sexo se encontró relacionada con la elección de los participantes ($\chi^2 1=4.45$, $p=.048$), mientras que para las mujeres fue

indistinto la opción a escoger, los varones con mayor frecuencia prefirieron escoger la opción 2: esperar más tiempo y obtener más dulces (Figura 9).

Dentro del cuestionario BRIEF-P (puntuaciones T con $\bar{x}$±DE=50±10), no se encontraron diferencias significativas en ninguno de sus índices y escalas, ni para el factor Actividad Transcripcional, ni para Sexo. Tampoco se observó interacción entre las variables Actividad Transcripcional X Sexo. Sin embargo, se observa una tendencia de los portadores del genotipo asociado a Alta Actividad Transcripcional en presentar puntajes más altos en comparación a los de Baja Actividad Transcripcional (Figura 10 y Tabla 8).

Tabla 7. ANOVA factorial de Tarea de la Apuesta "Costo –Beneficio" y Demora de la Gratificación

N 94		**Baja n= 37**	**Alta n=57**	**Actividad Transcripcional (p)**	**Sexo (p)**	**Actividad Transcripcional X Sexo (p)**
Costo Beneficio	♀	11± 3.51	9.59± 2.84	. 035*	.085	.931
	♂	9.84± 2.34	8.54± 2.99			
	T	**10.39 ± 2.96**	**8.95 ± 2.95**			
Demora del Regalo	♀	11.41± 2.42	11.18± 3.01	.176	.186	.295
	♂	11.22± 2.43	9.54± 3.82			
	T	**11.31 ± 2.39**	**10.18 ± 3.95**			

Muestra los datos descriptivos de dos de las tareas de FE "calientes". En la tarea de la Apuesta "Costo-Beneficio" se indica la media y desviación estándar ($\bar{x}$±DE) del total de dulces ganados, mientras que en Demora del Regalo se observa el total de aciertos ($\bar{x}$±DE). De acuerdo a la ANOVA factorial únicamente se observan diferencias significativas en la tarea de la Apuesta "Costo-Beneficio" por Actividad Transcripcional ($F(3,90)=4.56$, $p=.035$).

*$p \leq .05$

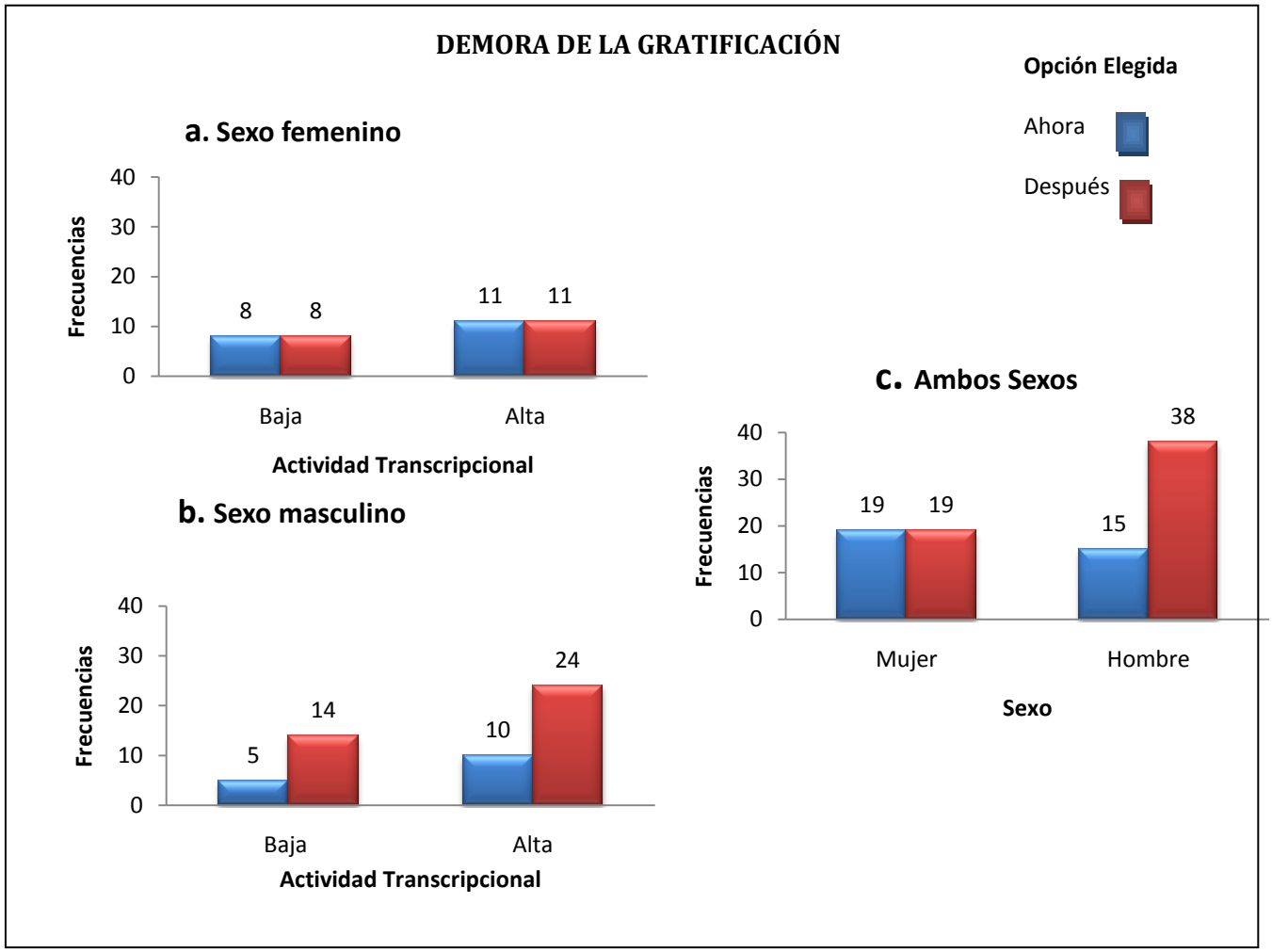

Figura 9. Muestra la frecuencia de elección de la opción 1 "Pocos dulces–Ahora" y opción 2 "Muchos dulces–Después" en la prueba de Demora de la Gratificación. La prueba χ^2 revela que sólo la variable Sexo se relaciona con la opción elegida (p=.048). Mientras que las mujeres (a) independientemente a su Actividad Transcripcional asociada, no muestran una preferencia, los hombres (b, c) independientemente de su Actividad Transcripcional, prefieren escoger la opción 2.

Tabla 8. Datos descriptivos (x̄±DE) de los grupos de Alta y Baja Actividad Transcripcional en el Inventario de FE para Preescolares (BRIEF-P).

N 125	**Baja n= 37**	**Alta n=57**	**Actividad Transcripcional (p)**	**Sexo (p)**	**Actividad Transcripcional X Sexo (p)**
Inhibición	50.52 ± 6.65	52.91 ± 9.58	. 178	.782	.694
Cambio	48.36 ± 7.62	50.61 ± 8.51	.140	.243	.461
Control Emocional	52.52 ± 9.29	55.64 ± 12.11	.191	.558	.605
Memoria de Trabajo	51.97 ± 10.97	53.52 ± 11.53	.442	1	.330
Plan/Org	48.11 ±10.37	50. 35 ± 9.62	.294	.115	.333
ICH	51.08 ± 7.71	54.56 ± 10.96	.101	.186	.295
IF	50.25 ± 7.73	53.33 ± 10.13	.097	.670	.441
IMC	49.61 ± 9.11	52.12 ± 10.69	.212	.928	.401
IGE	50.47 ± 8.61	53.14 ± 9.53	.129	.977	.329

La prueba ANOVA factorial no arrojó diferencias por Actividad Transcripcional, ni por Sexo, ni interacción entre Actividad Transcripcional x Sexo en ninguna de las escalas e índices que lo conforman.

*p≤.05

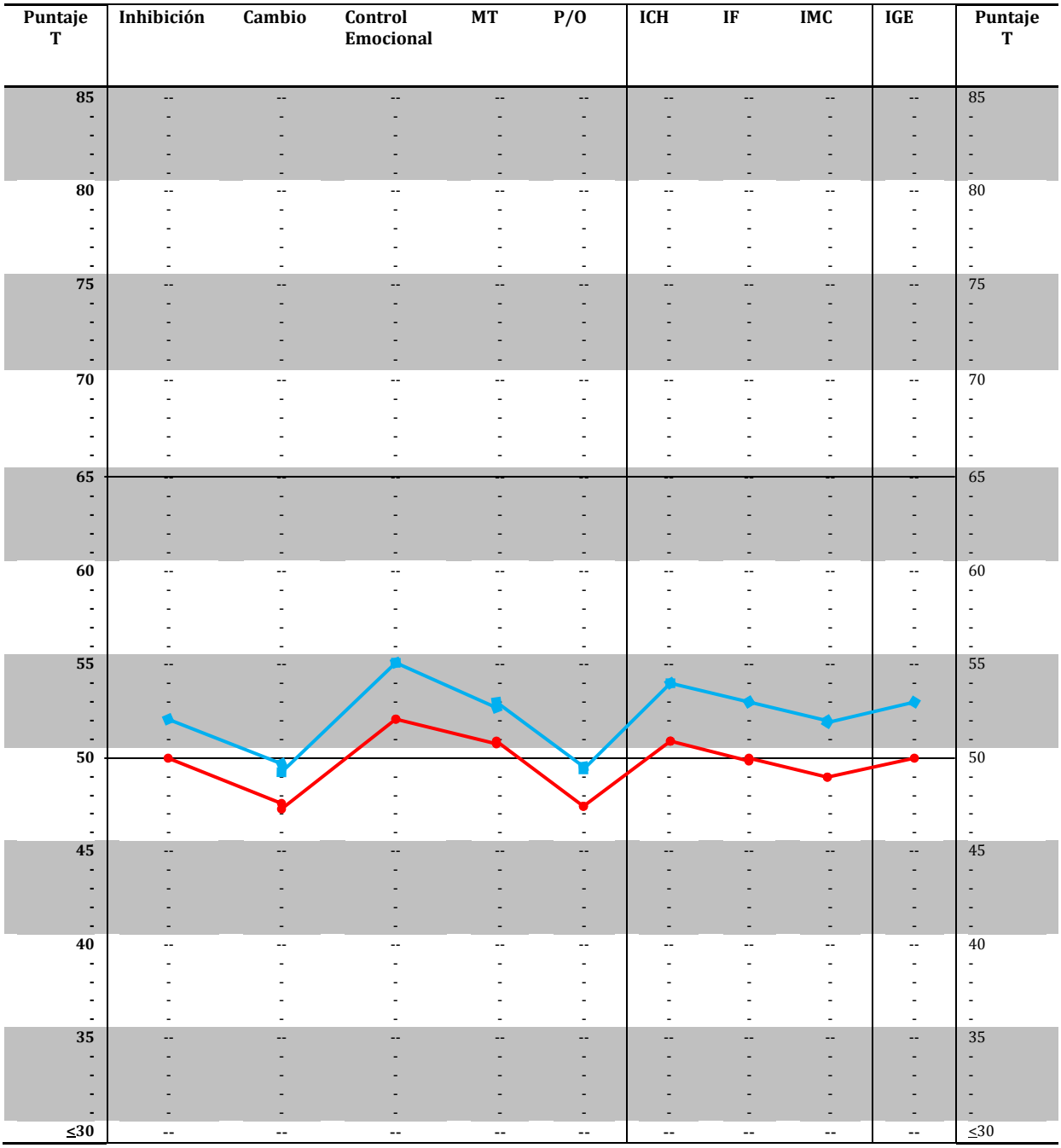

Figura 10. Perfil del Inventario BRIEF–P. Se observa que, aunque las diferencias no son significativas, los portadores de alelos asociados a Alta Actividad Transcripcional obtienen mayores puntajes en la prueba.

Actividad Transcripcional: Baja Actividad ●—● Alta Actividad ◆—◆

Estrategia 2. Todos los participantes fueron incluidos en un mismo análisis. Se hizo un análisis funcional de discriminación, para poder diferenciar a los grupos y clasificar a las mujeres heterocigotos como pertenecientes al grupo de alta o de baja actividad transcripcional. Para dicho proceso a las mujeres se les clasificó en tres grupos conformados por participantes:

1. Homocigotos portadores de alelos de baja actividad transcripcional (alelo 1).
2. Homocigotos portadores de alelos de alta actividad transcripcional (alelo 3).
3. Heterocigotos portadores de un alelo de baja y uno de alta (Alelos 13 o 34).

Se consiguió distinguir significativamente (Wilk's λ=0.920; F [2,67]=3.73, p= 0.039) entre el grupo *homocigoto de alta actividad* vs. *homocigoto de baja actividad* y *heterocigoto,* sin embargo, no se consiguió diferenciar entre el *homocigoto de baja actividad* vs. *heterocigoto*, al no verse esta diferencia, para propósitos del presente análisis, se agrupó a las mujeres *heterocigotos* con el grupo *homocigoto de baja actividad* de acuerdo a lo que se ha hecho en estudios previos (Fan et al., 2003; Frazzetto et al., 2007). A partir de esta clasificación se formaron dos grupos de comparación para el análisis: el de Baja Actividad Transcripcional conformado por *hemicigoto/homocigoto de baja actividad y heterocigotos;* y el de Alta Actividad Transcripcional por *hemicigoto/homocigoto de alta actividad.* La prueba *Chi cuadrada* (χ^2) detectó la presencia de diferencias significativas en las frecuencias genotípicas asociadas a Alta y Baja Actividad Transcripcional ($\chi^2 1$=12.88, p=.001) (Tabla 9).

Tabla 9. Frecuencia de Hombres y Mujeres de acuerdo a su Actividad Transcripcional-Baja o Alta-

Actividad Transcripcional X Sexo	Femenino ♂	Masculino ♀	*N* *%*
Baja Actividad	"Homocigotos 11" "Heterocigotos 13 ó 34"	"Hemicigotos 1"	*68*
n	48	20	*(54.4%)*
Alta Actividad	"Homocigotos 33"	"Hemicigotos 3"	*57*
n	22	35	*(45.6%)*
N	*70*	*55*	*125*
%	*(56%)*	*(44%)*	*(100%)*

Las mujeres heterocigotos (13 ó 34) forman parte del grupo de Baja Actividad debido a que al hacer un análisis discriminante no se diferenciaron de los participantes homocigotos con genotipo asociado a baja actividad.

Los grupos de Baja y Alta Actividad Transcripcional corresponden respectivamente al 36.4% y 63.6% del total de participantes varones (N=55) y el 68.6% y 31.4 % del total de mujeres participantes (N=70).

Para conocer cómo era la eficiencia y comportamiento de los grupos de acuerdo a su genotipo en las tareas de funciones ejecutivas "calientes" y en el Inventario de FE (BRIEF-P), se realizó una prueba *ANOVA factorial* -para datos ordinales- y una prueba *Chi cuadrada* (χ^2) -para datos categóricos- y así poder examinar las diferencias entre los grupos por Actividad Transcripcional, por Sexo y por interacción Actividad Transcripcional x Sexo.

Dentro de las tareas de FE "calientes" no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de la Apuesta "Costo-Beneficio" ($F[3,121]=3.191$, $p=.070$) observándose que portadores del genotipo asociado con Baja Actividad tienden a ser más eficientes y ganar más dulces en la prueba en comparación a los de Alta Actividad (Tabla 10). La prueba de Demora del Regalo no arrojó diferencias significativas ni por Actividad Transcripcional ($F[3,121]=1.124$, $p=.291$), ni por Sexo $F[3,121]=.850$, $p=.359$), ni se presentó interacción Actividad Transcripcional x Sexo ($F[3,121]=3.47$, $p=.065$). Al analizar los datos de la tarea de Demora de la Gratificación, la prueba χ^2 no arrojó evidencia de que la variable Actividad Transcripcional esté relacionada con la elección de los participantes ($\chi^2_1=.961$, $p=.363$), pero si la variable Sexo ($\chi^2_1=8.292$, $p=.003$) (Figura 11).

De acuerdo al cuestionario BRIEF-P, ni en sus escalas ni índices, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables de interés: Actividad Transcripcional, Sexo y Actividad Transcripcional x Sexo. Se observa una tendencia de los participantes portadores del genotipo asociado a Alta Actividad Transcripcional en obtener puntajes mayores que los de Baja Actividad Transcripcional (Figura 12 y Tabla 11).

Tabla 10. ANOVA factorial de Tarea de la Apuesta "Costo Beneficio" y Demora de la Gratificación

N 125		Baja n= 68	Alta n=57	Actividad Transcripcional (p)	Sexo (p)	Actividad Transcripcional X Sexo (p)
Costo Beneficio	♀	10.28± 2.76	9.59± 2.84	.070	.140	.624
	♂	9.75± 2.31	8.54± 2.99			
	T	**10.12 ± 2.63**	**8.95 ± 2.95**			
Demora del Regalo	♀	10.71± 2.67	11.18± 3.01	.291	.359	.065
	♂	11.26± 2.37	9.54± 3.82			
	T	**10.87 ± 2.59**	**10.18 ± 3.95**			

Datos descriptivos de tareas de funciones ejecutivas "calientes". En la tarea de la Apuesta "Costo-Beneficio" se indica $\bar{x}$±DE del total de dulces ganados, mientras que en Demora del Regalo se observa el total de aciertos ($\bar{x}$±DE). No se observan diferencias significativas en ninguna de las Tareas de FE "calientes".
*p≤.05

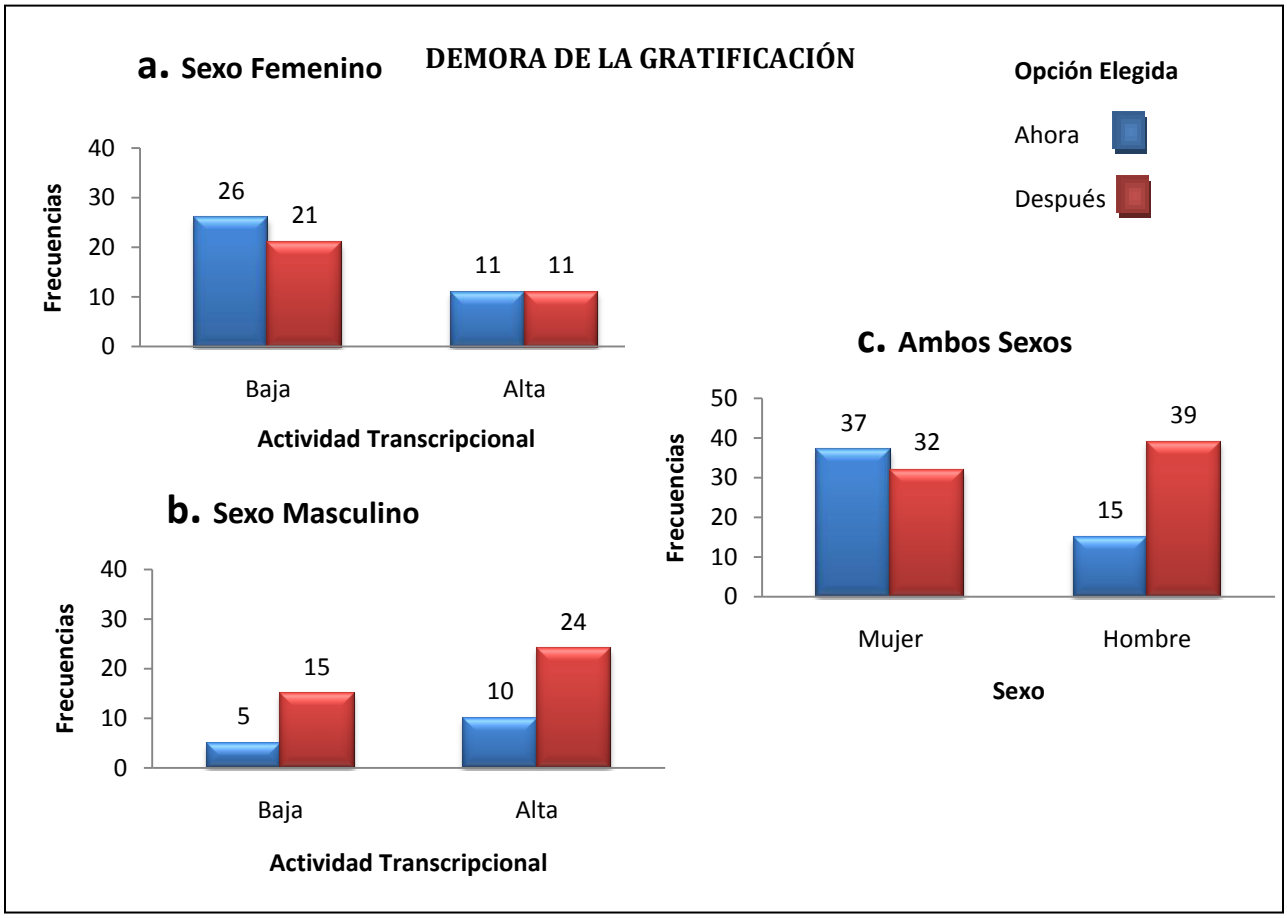

Figura 11. Muestra la frecuencia de elección de la opción 1 "Pocos dulces–Ahora" y opción 2 "Muchos dulces–Después" en la prueba de Demora de la Gratificación. La prueba revela que sólo la variable Sexo se relaciona con la elección de los participantes (p=.003). Los hombres (b, c) independientemente de su Actividad Transcripcional, prefieren escoger la opción 2.

Tabla 11. Datos descriptivos ($\bar{x}$±DE) de los grupos de Alta y Baja Actividad Transcripcional en el Inventario de FE para Preescolares (BRIEF-P).

N 125	**Baja n= 68**	**Alta n=57**	**Actividad Transcripcional (p)**	**Sexo (p)**	**Actividad Transcripcional X Sexo (p)**
Inhibición	51.86 ± 10.12	52.91 ± 9.58	. 444	.501	.990
Cambio	48.50 ± 7.62	50.61 ± 8.51	.151	.445	.182
Control Emocional	51.60 ± 10.37	55.64 ± 12.11	.109	.540	.593
Memoria de Trabajo	53.69 ± 12.19	53.52 ± 11.53	.988	.656	.545
Plan/Org	49.45±11,06	50. 35 ± 9.62	.981	.239	.602
ICH	51.77 ± 9.51	54.56 ± 10.96	.165	.961	.912
IF	50.00 ± 9.18	53.33 ± 10.13	.076	.816	.282
IMC	51.63 ± 11.27	52.12 ± 10.69	.755	.713	.608
IGE	51.55 ± 10.46	53.14 ± 9.53	.374	.798	.468

La prueba ANOVA factorial no arrojó diferencias por Actividad Transcripcional, ni por Sexo, ni interacción entre Actividad Transcripcional x Sexo en ninguna de las escalas e índices que lo conforman.

*p≤.05

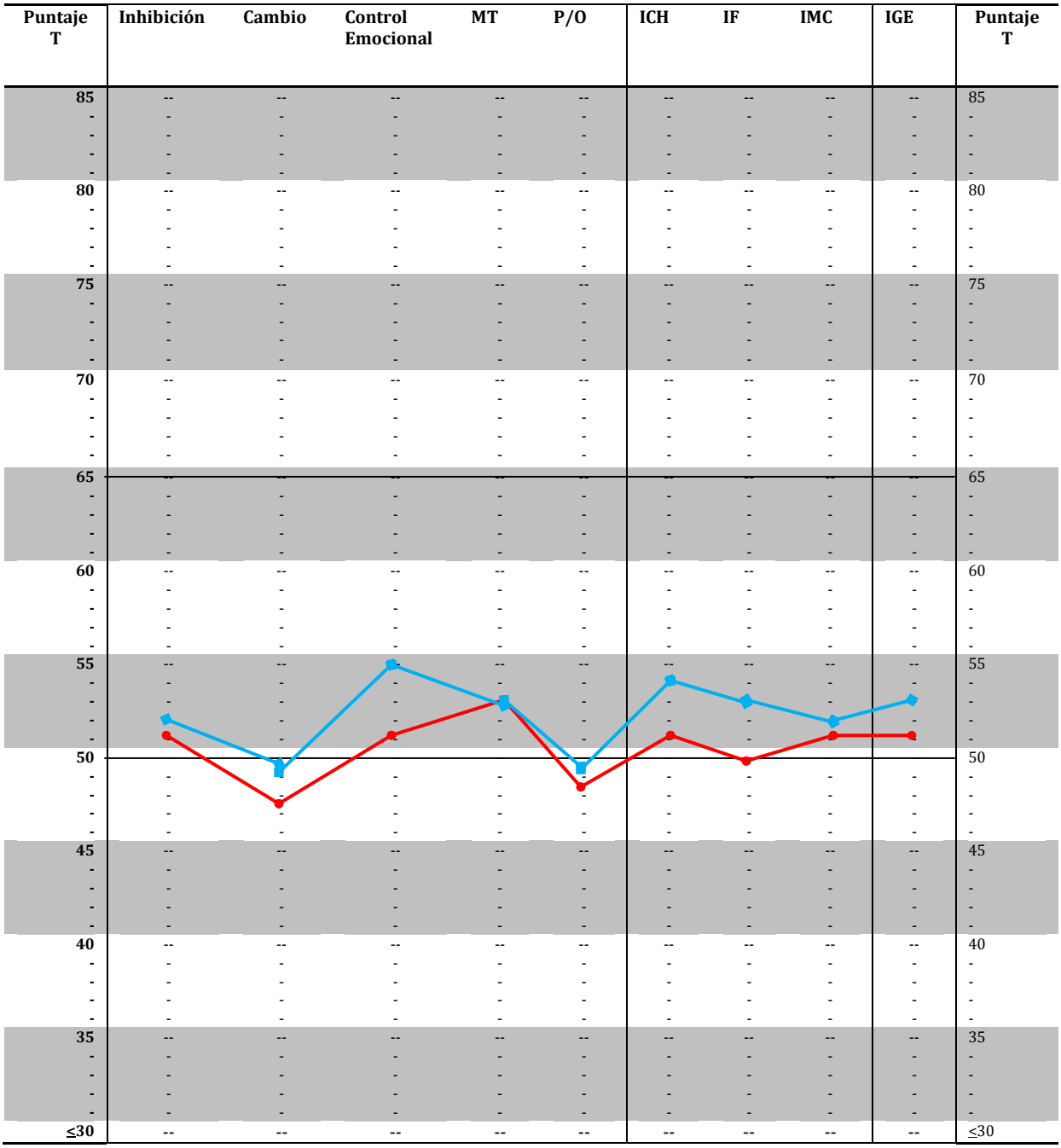

Figura 12. Perfil del Inventario BRIEF–P. No se observaron diferencias significativas, pero los portadores de alelos asociados a Alta Actividad Transcripcional obtienen mayores puntajes en la prueba.

Actividad Transcripcional: Baja Actividad Alta Actividad

Capítulo 8. Discusión y Conclusión

"El conocimiento de los objetos es el conocimiento del propio pensamiento"

Pablo Fernández Christlieb

8.1 Discusión

Recientemente y de manera limitada, algunos procesos de las Funciones Ejecutivas (FE) se han estudiado desde su desarrollo neuroanatómico, su función cognoscitiva, dimorfismo sexual y diferencias individuales atribuidas a componentes genéticos y al ambiente, a partir de edades tempranas hasta la adultez; sin embargo, las investigaciones se han enfocado en las FE asociadas al sistema ejecutivo "frío" olvidando que las FE forman parte de un sistema interactivo que integra los aspectos "fríos" o cognoscitivos de la memoria de trabajo, la abstracción o el control inhibitorio y los aspectos "calientes" o emocionales de la inhibición, del control de impulsos o de la toma de decisiones (Hongwanishkul et al., 2005; Kerr & Zelazo, 2004; Zelazo & Cunninhang, 2007). El objetivo de la presente investigación fue estudiar la relación del polimorfismo uVNTR MAOA y las FE "calientes" en preescolares sanos.

La emergencia de las FE durante la infancia implica el desarrollo de una serie de capacidades que han de permitir al niño: mantener información, manipularla y actuar en función de ésta; autorregular su conducta para lograr actuar de forma reflexiva y no impulsiva (García-Molina et al., 2009) y que de esta manera se adquieran capacidades cognoscitivas y sociales que permitan que el niño adapte su comportamiento a los cambios generados en el entorno. Las FE "calientes" son esenciales para que se produzcan estas conductas, en especial las actitudes prosociales como: la regulación emocional, la toma de decisiones y la inhibición de respuestas (Kerr & Zelazo, 2004). Frecuentemente a las FE "calientes" se les relaciona con el funcionamiento de la COF y CPFM, ya que estas áreas están implicadas en la regulación emocional y reciben importantes aferencias del sistema serotoninérgico (5HT) (Anderson et al., 2002; Carlson, 20005*a*; Cavada et al., 2000; Domesick, 1988; Kringelbach & Rolls, 2004; Tekin & Cummings, 2002). Este sistema se ha asociado con control de impulsos y la conducta emocional (Bizot et al., 1988; Clark et al., 2004; Winstaley et al., 2004; Poulos et al; 1996; Cherek & Lane, 2001). Por este motivo se estudió un polimorfismo del gen MAO (uVNTR

MAOA) encargado del metabolismo de la 5HT en el cerebro con el objetivo de conocer la influencia de este gen en tareas de FE "calientes".

Se encontraron presentes 3 alelos distintos, el alelo 1 (51.3%) y 4 (1.3%) asociados a una Baja Actividad Transcripcional y el alelo 3 (47.4%) asociado a una Alta Actividad Transcripcional. De acuerdo al estudio realizado por Sabol et al. (1998) la variación genética se relaciona con la variación étnica/racial de la población; los alelos 1 y 3 son los que se presentan con más frecuencia en la población en general, mientras que los alelos 2 y 4 son de baja frecuencia. Éstos últimos se presentan con mayor frecuencia en población blanca no hispana. Los alelos que se presentan en la población hispana-latina son los alelos 1 y 3. Los hallazgos del presente estudio concuerdan con el estudio de Sabol y colaboradores.

Se sabe que la expresión diferencial o fenotipo cognoscitivo puede depender de la variación genética del polimorfismo uVNTR MAOA (Cerasa et al., 2010; Diamond, et al., 2004; Egan et al., 2001; Lane et al., 2008;), estudios con adultos han hallado que los portadores de alelos de alta actividad tienen una alta expresión de la enzima MAO y una menor concentración de aminas en el cerebro; estas personas cometen mayor número de errores durante tareas que incluyen procesos de inhibición asociados con el funcionamiento de la CPF (Passamonti et al., 2006). Estudios en toma de riesgo -asociado con la actividad de zonas prefrontales, como la COF y CPFM, que además, recibe importantes proyecciones serotoninérgicas- encuentran que los portadores de alta actividad se caracterizan por obtener menores beneficios de sus elecciones (Frydman, et al., 2010; Zhong, et al., 2009). También se ha visto una expresión diferente en el procesamiento afectivo y de la personalidad, los portadores del alelo de baja actividad transcripcional puntúan significativamente menor en una evaluación de agresión e impulsividad (Manuck et al., 2000).

En el presente estudio, las mediciones sobre FE realizadas, tanto neuropsicológicas (Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas en Preescolares) como ecológicas (BRIEF-P), sólo en la *Estrategia 1* (no incluidas las heterocigoto) se presentó una expresión diferencial en la ejecución de la tarea de la Apuesta "Costo-Beneficio" (prueba que demanda la toma de decisiones y el control de impulsos, donde el objetivo es acumular la mayor cantidad de dulces escogiendo tarjetas que les corresponde un probable castigo). La toma de decisiones riesgosa y las pruebas que se utilizan para evaluarlas son conocidas por su relación con la actividad de

la COF y CPFM, las cuales presentan una densa inervación serotoninérgica (Anderson et al., 2002; Krain et al., 2006; Meyer-Lindenberg et al., 2006). En este trabajo, los participantes portadores del polimorfismo de Baja Actividad Transcripcional (asociado con mayor cantidad de 5HT intracelular) obtuvieron resultados significativamente mejores que los portadores del polimorfismo asociado a Alta Actividad. Esto quiere decir, que tendían a escoger mayor cantidad de cartas benéficas (e.i. que sólo brindaban un reforzador pequeño e inmediato y que además, estaban asociadas a castigos pequeños) para a largo plazo conseguir un beneficio seguro (irse con los dulces). Estudios de toma de riesgo, por un lado, reportan que los portadores de alelo de alta actividad se caracterizan por una apuesta arriesgada en comparación a los sujetos con alelo de baja (Zhong et al., 2009) y por el otro, encuentran que los portadores de alelos de baja actividad manifiestan más elecciones riesgosas, sin embargo, obtienen una ganancia igual a la de los portadores de alta actividad que muestran significativamente menor número de respuestas riesgosas en una tarea de apuesta (Frydman et al., 2010).

Los hallazgos de la presente investigación concuerdan con los estudios previos, ya que muestran que los preescolares portadores de Baja Actividad son más eficientes en el sentido de ganar más dulces, sin embargo, los hallazgos deben tomarse con cuidado debido a que no podemos asegurar que los niños discriminaban la respuesta óptima cuando ésta era ventajosa y traía consigo algún beneficio seguro, es decir, sabemos que existe una tendencia de elección, pero no sabemos si los niños establecían una verdadera estrategia como lo hacen los adultos para conseguir el beneficio.

El paradigma de demora del reforzador ha sido utilizado para investigar la relación de la 5HT con la toma de decisiones, dada la asociación entre la impulsividad y una reducida función de la 5HT (Soubrie, 1986 en Clark, Cools & Robbins, 2004). Probablemente, la variación genética de Alta Actividad Transcripcional al manifestar una actividad serotoninérgica intracelular menor en las zonas prefrontales afecta la habilidad para seleccionar el mecanismo más adecuado y favorable para elaborar preferencias sobre una opción benéfica. Esta asociación del funcionamiento de la 5HT en zonas prefrontales y la variación genética también se pudo haber relacionado con la ejecución en la tarea de Demora de Regalo (tarea de control inhibitorio con el objetivo de que el niño sea capaz de inhibir la curiosidad de voltear cuando se envuelve un regalo ruidosamente) ya que la toma de decisiones se determina no sólo por el

riesgo o beneficio, también en términos de magnitud del reforzador o el castigo, la probabilidad de recibir un reforzador o un castigo y la demora del reforzador o el castigo (Clark, Cools & Robbins, 2004). En la Estrategia 1, en la tarea de Demora del Regalo aunque los datos no fueron significativos se observó una tendencia donde los participantes de Baja Actividad Transcripcional lograron mejores resultados en la prueba, es decir, lograban inhibir la intención de voltear antes de tiempo para poder obtener el reforzador. Con esto se cumplen en parte las hipótesis de investigación: H_1 que plantea que existen diferencias en la ejecución de pruebas de FE "calientes" entre los portadores de genotipos distintos; y la H_3 que plantea que los participantes portadores de alelos de Baja Actividad Transcripcional obtendrían resultados más eficientes en las tareas de FE "calientes". Sin embargo, ambas hipótesis no se cumplieron en el caso de la Tarea de Demora de la Gratificación (que evalúa el control inhibitorio; al pequeño se le da a escoger entre pocos dulces ahorita o muchos después) ya que la Actividad Transcripcional no se relacionó con la elección de los participantes.

De acuerdo a la $H_{2,}$ que propone la existencia de diferencias en los puntajes del Inventario de FE BRIEF-P en preescolares con distinto genotipo MAOA, no se cumple la hipótesis de investigación. Se esperaría que al menos en las escalas de inhibición y control emocional, así como los índices que las contienen, presentaran cambios en relación a la Actividad Transcripcional. El inventario propone a la Inhibición como la capacidad de control de impulsos y conducta, además de una apropiada modulación de la conducta de acuerdo al contexto y al Control Emocional como la habilidad de modular las respuestas emocionales apropiadamente de acuerdo a las demandas del ambiente. Ambas FE se ven involucradas en el funcionamiento de la COF y CPFM y por tanto en el procesamiento afectivo y conducta social; los puntajes tanto de los participantes de Alta como de Baja Actividad se encuentran dentro de la media esperada, prediciendo que los individuos en la vida real, independientemente al alelo portado y a la actividad transcripcional asociada, pueden guiar, dirigir y manejar aspectos cognoscitivos, emocionales y conductuales, particularmente para la resolución de problemas de una manera eficiente (Ardila & Ostrosky-Solís, 2008; Gioia et al., 2003; Isquith et al., 2005). Sin embargo, el BRIEF-P es una escala que es aplicada a padres convirtiéndose en una medición indirecta y poco objetiva porque no presenta un control sobre la deseabilidad social y posiblemente los padres contestan de acuerdo a lo que esperan de sus hijos y no la realidad, por lo que es importante tomar los hallazgos con cautela.

De acuerdo a la H_4, no se presentó interacción del Sexo X Actividad Transcripcional y por tanto, no afectaron la ejecución ni de las tareas neuropsicológicas de FE "calientes", ni la expresión de las FE en un ambiente cotidiano medido por el inventario BRIEF; por tanto se rechaza la hipótesis de investigación.

Con excepción de la prueba de Demora de la Gratificación donde sí se presenta una relación del sexo con la elección; los hombres parecen tener preferencia por la opción "Después-Muchos Dulces" independientemente de la Actividad Transcripcional asociada, hablándonos de una mayor autorregulación por esta parte de la muestra. Una posible explicación es que dentro de la CPF existe un desarrollo selectivo y específico, los cambios regionales se llevan a cabo de acuerdo a la edad y el sexo, al parecer, las regiones orbitofrontales se desarrollan primero en varones que en mujeres (Clark & Goldman-Rackic, 1989; Kerr & Zelazo, 2004), todo esto sugiere que los varones a esta edad pueden ser más eficientes en actividades relacionadas al área, en este caso, en la prueba de Demora de la Gratificación. Sin embargo, estas explicaciones no se pueden confirmar, porque en las demás pruebas de FE emocionales y de los índices del Inventario de FE que incluyen control inhibitorio y control emocional no se encontró relación con el sexo.

Existen estudios que sugieren que el efecto genético se observa específicamente en la expresión de la actividad cerebral y no en la expresión cognoscitiva o conductual (Cerasa et al., 2008; Fan et al., 2003) probablemente, es por esto, que no se observan diferencias de acuerdo a la Actividad Transcripcional en todas las pruebas de FE "calientes" o en el inventario de FE. En relación a esto, se podría concluir que los genes están asociados al funcionamiento biológico involucrado en diversos procesos como el pensamiento, las emociones y la conducta, sin embargo, el cómo se manifiestan éstos en los diversos contextos en los que se desenvuelve una persona, podrían estar siendo modulados por la interacción del gen con otras variables como el ambiente, los estilos parentales, la educación o la interacción con otros genes. Las anteriores variables son de suma importancia para entender al organismo. Lo anterior no quiere decir que el uso de genes candidatos sea innecesario o poco funcional, al contrario, es una aproximación inicial valiosa para la comprensión y mejor conocimiento del desarrollo individual de ciertos dominios cognoscitivos, conductuales y emocionales.

Se esperaba obtener los mismos resultados tanto en el estrategia 1 como en la 2, los estudios de expresión han demostrado que en las mujeres el gen de la MAO muestran una inactivación de una de las X mostrando una expresión monoalélica (Nordquist & Oreland, 2007) y debido a esto las mujeres heterocigoto se han caracterizado funcionalmente como de baja actividad (Fan et al., 2003; Frazzeto et al., 2007). En la tarea "Costo-Beneficio", en la estrategia 1 se presentaron diferencias significativas entre los grupos con distinta Actividad Transcripcional, estas diferencias no se observaron en la estrategia 2, sugiriéndose que las mujeres heterocigotos no se pueden caracterizar funcionalmente correspondientes a una baja actividad transcripcional. Meyer-Lindenberge et al. (2006) encontraron que las mujeres heterocigotos mostraron una actividad intermedia en el sistema límbico en comparación a las otras dos variantes homocigotas. Estos hallazgos apuntan a que las mujeres heterocigotos al tener esta variación alélica se les podría asociar una actividad enzimática intermedia (Frazzetto et al., 2007), por lo que en futuros estudios sería interesante estudiar la influencia de la inactivación de la *X,* y ver si existe alguna expresión intermedia conductual, cognoscitiva o emocional asociada a las mujeres portadoras de un alelo de alta y uno de baja.

También es importante tomar en cuenta que de acuerdo a la edad, se observa un decremento gradual de la actividad cerebral debida a la pérdida normal de sinapsis a lo largo del desarrollo, haciendo que la activación de regiones frontales se vuelva más focalizada y eficiente a través del tiempo (Casey et al., 1997). Por tanto, en la edad preescolar todavía no existe una especialización de la actividad cortical y mucho menos de la CPF afectando la neurotransmisión, la actividad cerebral y adyacentemente la eficiencia cognoscitiva (Casey et al., 2000). En este sentido, posiblemente los circuitos monoaminérgicos al no estar bien especializados no pueden expresarse de la manera esperada como en los adultos. Para un conocimiento más exacto y profundo sobre el mecanismo del gen MAOA y su asociación con la actividad neuronal, en específico de la CPF en edades tempranas se requiere de más estudios.

8.2 Conclusión

En conclusión, sabemos que los genes influyen en la expresión de proteínas que afectan los sistemas de neurotransmisión que determinan el funcionamiento del SNC. Nuestros hallazgos apoyan el uso de genes candidatos como una primera aproximación para la comprensión y

mejor conocimiento del desarrollo individual de ciertos dominios cognoscitivos, conductuales y emocionales.

Aunque se esperaban diferencias en la eficiencia y expresión de FE entre grupos con diferente actividad transcripcional, sólo las tareas relacionadas al paradigma de demora del reforzador, en específico las que implican toma de decisiones riesgosas (Costo-Beneficio) se vieron relacionadas con el gen MAOA; los portadores de alelos de Baja Actividad Transcripcional son más eficientes logrando obtener un beneficio, esto se puede deber a que expresan baja actividad enzimática y una alta actividad 5HT intracelular en la CPF.

De esta manera, se puede concluir que la tarea de la Apuesta "Costo Beneficio" muestra una asociación con la expresión de polimorfismo uVNTR MAOA, ya que probablemente al ser una tarea de toma de decisiones riesgosa o "caliente", podría estar en función de la COF y la CPFM, y del neurotransmisor emocional la serotonina, de acuerdo a lo reportado en población adulta. Por su parte, las emociones son un factor clave en la toma de decisiones y el control de impulsos apuntando que "Costo-Beneficio" es una tarea emocional (Bechara & Damasio, 2005; Bechara, Damasio, Tranel & Damasio, 1997; Bechara, 2000; Bechara, Tranel & Damasio, 2000*a;* Bechara et al., 2000*b*; Flores & Ostrosky-Solís, 2008). Estas características sugieren que la ejecución de esta prueba se vincula de mayor manera con el polimorfismo uVNTR MAOA haciéndola más sensible a su expresión diferencial (Krain, Wilson, Arbuckle, Castellanos & Milham, 2006).

El presente trabajo es un primer acercamiento para conocer la expresión del gen a tempranas edades y permite comparar los hallazgos con la expresión del gen en muestras adultas.

8.3 Limitaciones y Sugerencias

Como limitación podemos nombrar en primer lugar que la Prueba de Demora del Regalo aunque es una medida de FE "calientes" no presentó evidencia de estar relacionado con el polimorfismo uVNTR MAOA debido, probablemente, a la poca de varianza presentada en los datos. Por este motivo, para futuros estudios se propone ampliar la muestra que permita aumentar la varianza de los datos esperando que se exprese una mejor claridad en los resultados.

Por otro lado, se observa una gran limitación en la utilización de la escala BRIEF-P que es una escala que se aplica a los padres por lo que se corre el riesgo que contesten de acuerdo a lo que esperan de sus hijos y no la realidad, convirtiéndose en una medición poco objetiva. Además, diversos estudios sobre la relación de genes con dominios conductuales o cognoscitivos evaluados mediante escalas muestran datos inconsistentes o insuficientes (Cerasa et al., 2008; Manuck et al., 2006) mientras que los que evalúan por medio de pruebas neuropsicológicas reportan datos más contundentes (Cerasa et al., 2008; Fan et al., 2003; Frydman et al., 2010; Passamonti et al., 2006; Zhong et al., 2009). Se propone para futuros estudios ampliar el número de pruebas neuropsicológicas que evalúen FE "calientes" que brinden resultados más amplios y claros sobre la relación del polimorfismo MAOA y las FE emocionales.

En tercer lugar, los hallazgos en la *Estrategia 2* podrían sugerir que las mujeres heterocigotos al tener esta variación alélica (e.i. un alelo de alta y uno de baja) se les podría asociar una actividad enzimática intermedia (Frazzetto et al., 2007), por lo que en futuros estudios sería interesante estudiar la influencia de la inactivación de la *X,* y ver si existe alguna expresión conductual, cognoscitiva o emocional significativamente distinta que la de las homocigotos de alta y de baja actividad transcripcional.

Finalmente, independientemente a que sabemos sobre el mantenimiento de la densidad axonal serotoninérgica en la CPF durante el desarrollo (Lambe et al., 2000), existe una falta de especialización de la función del SNC, en específico de la CPF en los niños, ya que la actividad cerebral sólo se expresa de una forma similar pero no igual que los adultos (Casey et al., 1997; Casey et al., 2000). Posiblemente por esto, no existen suficientes estudios interesados en el análisis de la expresión del gen MAOA en población preescolar sana. Desde esta perspectiva, para un conocimiento más exacto y profundo sobre el mecanismo del gen MAOA y su asociación con la actividad neuronal, en específico de la CPF y su influencia en la conducta a edades tempranas se requiere de más estudios que puedan describir y explicar la expresión del gen a estas edades y su diferencia con los adultos.

III. Referencias

Afifi, A.K., & Bergman, R.A. (2001). Neuroanatomía Funcional: Texto y atlas. México: Mc Graw Hill Interamericana.

Anderson, I.M., Clark, L., Eliott, R., Kulkarni, B., Williams, S.R. & Deakin, J.F. (2002). 5-HT(2C) receptor activation by m-chlorophenylpiperazine detected in humans with fMRI. *Neuroreport, 13*, 1547–1551.

Anokhin, A., Heath, A. & Myers, E. (2004). Genetics, prefrontal cortex, and cognitive control: a twin study of event-related brain potentials in a response inhibition task. *Neuroscience Letters, 368*(3), 314-318.

Ardila, A (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition, 68*, 92–99.

Ardila, A., & Ostrosky-Solís, F. (2008). Desarrollo Histórico de las Funciones Ejecutivas. Revista *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8* (1), 1-21.

Aylward, G.P. (1997). Infant and Early Neuropsychology. Nueva York: Plenum Press

Barkley, R.A. (1997). ADHD and the nature of self control. Nueva York: The Guilford Press

Bechara, A. & Damasio, A.R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economics Behavior, 52*, 336-372.

Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous stategy. *Science, 275*, 1293-1294.

Bechara, A., Damasio, A., Damasio, H. & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition, 50*, 7-15.

Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A.R. (2000b). Emotion, decision making and orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex, 10*, 295-307.

Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. & Lee, G. (1999). Different Contributions of the Human Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making. *Journal of Neuroscience, 19*(13), 5473-5481.

Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000a). Characterization of the decision making-deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain, 123*, 2189-2202.

Berlin, H.A., Rolls, E.T., Kischka, U. (2004). Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain, 127*, 1108 –1126.

Berman, F.B., Ostrem, J.L., Randolph, C., Gold, J., Goldberg, E.T., Coppola, R.,…Weinberger, D.R. (1995). Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia, 33* (8), 1027-1046.

Betisa, B.P.N. & Fernández, G.S. (2007). Repercusiones forenses del daño en el córtex prefrontal ventromedial. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense, 7*, 127-145.

Bizot, J.C., Thiebot, M.H., Le Bihan, C., Soubrie, P., & Simon, P. (1988). Effects of imipramine-like drugs and serotonin uptake blockers on delay of reward in rats: possible implications in the behavioral mechanism of action of antidepressants. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics, 246*, 1144–1151.

Buckholtz, J.W., Callicott, J.H., Kolachana, B., Hariri, A.R., Goldberg, T.E., Genderson, M., Egan, M.F., Mattay, V.S., Weinberger, D.R. & Meyer-Lindenberg, A. (2008). Genetic variation in MAOA modulates ventromedial prefrontal circuitry mediating individual differences in human personality. *Molecular Psychiatry 13*, 313–324.

Capilla, A., Romero, D., Maestú, F., Campo, P, Fernández, S., González-Marqués, J.,…Ortiz, T. (2004). Emergencia y desarrollo cerebral de las funciones ejecutivas. *Actas Españolas de Psiquiatría, 32* (2), 377-383.

Carlson, R.N. (2005a). Fisiología de la Conducta (8va ed.). Madrid: Pearson Educación.

Carlson, S.M. & Wang, T.S. (2007). Inhibitory control and emotion regulation in preschool children. *Cognitive Development, 22*, 489–510.

Carlson, S.M. (2005b). Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Developmental Neuropsychology. 28*(2), 595–616

Carlson.S.M., Moses, L.J. & Breton, C. (2002). How Specific is the Relation between Executive Function and Theory of Mind? Contributions of Inhibitory Control and Working Memory. *Infant and Child Development. 11*, 73–92.

Carlson.S.M., Moses, L.J. (2001). Individual Differences in Inhibitory Control and Children's Theory of Mind. *Child Development,72* (4), 1032-1053.

Casey, B.J., Giedd, J.N., Thomas, K.M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology, 54*, 241-257.

Casey, B.J., Trainor, R.J., Orendi, J.L., Schubert, A.B., Nystrom, L.E., Giedd, J.N., Castellanos, F.X., Haxby, J.V., Noll, D.C., Cohen, J.D., Forman, S.D., Dahl, R.E., Rapoport, J.L. (1997). A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. *J Cognitive Neuroscience, 9* (6), 835–847.

Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J.S., Milham, M.P. & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences, 10* (3), 117-123.

Cavada, C., Compañy, T., Tejedor J., Curz-Rizzolo, R. & Reinoso-Suárez, F. (2000). The anatomical connections of the Macaque Monkey Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex, 10*, 220-242.

Cerasa, A., Gioia, M.C., Fera, F., Passamonti, L., Liguori, A., Lanza, P., Muglia, M., Magariello, A. & Quattrone, A. (2008). Ventro-lateral prefrontal activity during working memory is modulated by MAO A genetic variation. *Brain Research, 1201*, 114-121.

Cherek, D.R., & Lane, S.D. (2000). Fenfluramine effects on impulsivity in a sample of adults with and without history of conduct disorder. *Psychopharmacology, 152*, 149–156.

Cherek, D.R., & Lane, S.D. (2001). Acute effects of D-fenfluramine on simultaneous measures of aggressive escape and impulsive responses of adult males with and without a history of conduct disorder. *Psychopharmacology, 157*, 221–227.

Chow, T. W. & Cummings, J. L. (1999). *Frontal subcortical circuits*. En B. Miller & J. L. Cummings (Eds.), The human frontal lobes, functions and disorders (pp 3-27). New York: The Guilford Press.

Clark, L., Cools, R., & Robbins, T. W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision-making and reversal learning. *Brain and Cognition, 55*, 41-53.

Clark, A.S. & Goldman-Rakic, P.S. (1989).Gonadal hormones influence the emergence of cortical function in nonhuman primates. *Behavioral Neuroscience, 103*(6), 1287-1295

Cowan, W.M., Fawcett, J.W, O'Leary, D.D & Stanfield, B.B. (1984). Regressive events in neurogenesis. *Science, 225*, 1258 - 1265

Craig, G & Baucum, D. (2001). *Teorías y métodos de investigación*. En Desarrollo Psicológico (8ª ed.). México: Pearson Educación.

Crockett, M.J., Clark, L., Tabibnia, G., Lieberman, M.D., & Robbins, T.W. (2008). Serotonin Modulates Behavioral Reactions to Unfairness. *Science, 320* (5884): 1739. doi: 10.1126/science.1155577

Cummings, J. L. & Miller, B. (1999). *Conceptual and clinical aspects of frontal lobe.* En B. Miller & J. L. Cummings (Eds.), The human frontal lobes, functions and disorders (pp 12-24). New York: The Guilford Press.

Dalley, J.F., Cardinal, R.N., Robbins, T.W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 28*, 771–784

Damasio, A. (1998). El error de Descartes. Chile: Editorial Andres Bello.

Das, M., Das Bhowmik, A., Sinha, S., Chattopadhyay, A., Chaudhuri, K., Singh, M. & Mukhopadhyay, K. (2006). MAOA promoter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in indian children. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 141* (6), 637-642.

Davidson, M.C., Amso, D., Anderson, L.C & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence form manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia, 44*, 2037-2078.

Diamond, A. (2002). *Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: Cognitive functions, anatomy, and biochemistry*. En D.T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), Principles of frontal lobe function (pp.466–503). London, UK: Oxford University Press.

Diamond, A. (2006). *The early development of executive functions*. En E. Bialystok & F. Craik (Eds.), Lifespan Cognition: Mechanisms of Change (pp. 70-95). NY: Oxford University Press

Diamond, A., Kirkham, N Z., & Amso, D. (2002). Conditions under which young children can hold two rules in mind and inhibit a prepotent response. *Developmental Psychology, 38*, 352–362.

Dibbets, P. & Jolles, J. (2006). The Switch Task for Children: Measuring mental flexibility in young children. *Cognitive Development, 21*, 60–71.

DiGiovanni, G., DiMatteo, V., Espositio, E. (2008). Serotonine-dopamine interaction: experimental evidence and therapeutic relevance. Hungría: Elsevier

Domesick, V.B. (1988). *Neuroanatomical Organization of Dopamine Neurons in the Ventral Tegmental Area*. En Kalivas, P.W. & Nemeroff, C.B. (Eds.) The Mesocorticolimbic Dopamine System (pp.11-25). NY: Annals of the New York Academy Science vol. 537.

Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicot, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D. & Weinberger, D.E. (2001). Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science, 98*, 6917-6022.

Eisenberg, N., Hofer, C., & Vaughan, J. (2007). *Effortful control and its socioemotional consequences*. En J. Gross (Ed.), Handbook of emotion regulation (pp. 287-306). New York: Guilford.

Fallgatter, A.J. & Herrmann, M.J. (2001): Electrophysiological assessment of impulsive behaviour in healthy subjects. Neuropsycologia, 39, 328 –333.

Fan, J., Fossella, J., Sommer, T., Wu, Y. & Posner, M. (2003). Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proceedings of the Natural Academy of Science, 100* (12), 7406–7411.

Feldman, R.S., Meyer, J.S., & Quenzer, L.F. (1997). *Neurotransmitter Systems*. En Principles of Neuropsychopharmacology (pp. 345-389). Senderland, Masschusetts: Sinauer Associates Inc.

Flores, J. (2006). Neuropsicología de los lóbulos frontales. Tabasco, México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud.

Flores-Lázaro, J., & Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de los Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8* (1), 47-58.

Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, JM., Pfaff, DW., & Posner, MI. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience, 3,* 1471- 2202.

Frazzetto, G., Di Lorenzo, G., Carola, V., Proietti, L., Sokolowska, E., Siracusano, A., Gross, C. & Troisi, A. (2007). Early Trauma and Increased Risk for Physical Aggression during Adulthood: The Moderating Role of MAOA Genotype. *PLoS ONE, 2* (5), e486. doi:10.1371/journal.pone.0000486

Frydman, C., Camerer, C., Bossaerts, P. & Rangel, A. (2010). MAOA-L carriers are better at making optimal financial decisions under risk. *Proceedings of the Royal Society B*. doi:10.1098/rspb.2010.2304

Fuster, D. (2008b). The Relation between Executive Functioning and Emotion Regulation in Young Children. *The Penn State McNair Journal, 15*, 35-53.

Fuster, J. M. (2002). The frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology, 31*, 373–385.

Fuster, J.M. (2008a). The prefrontal cortex (4th Edition). China: Elsevier Academic Press

Gallinat, J., Bajbouj, M, Sander, T., Schlattmann, P., Xu, K., Ferro, E.F., Goldman, D., and Winterer, G. (2003). Association of the G1947A COMT (Val108/158Met) Gene Polymorphism with Prefrontal P300 during Information Processing. *Biological Phychiatry, 54*, 40–48

García-Molina, A., Enseñat-Cantallops, A., Tirapu-Ustárroz, J., & Roig-Rovira, T. (2009).Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Revista de Neurología, 48* (8), 435-440.

Gerstadt, C.L., Hong, Y.J., Diamond, A. (1994). The relation-ship between cognition and action: performance of children 3.5.7 years old on a Stroop-like day-night test. *Cognition, 53*, 129-153.

Geurts, M.H., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H. & Sergeant, J.A. (2005). ADHD subtypes: do they differ in their executive functioning profile? *Archives of Clinical Neuropsychology, 20*, 457–477

Gioia, G.A., Espy, K.A. & Isquith, P.K. (2003). Behavior Rating Inventory of Executive Function, Preschool Version (BRIEF-P). Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., Hayashi, K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Neuroscience, 21*, 8174–8179.

Goldeberg, E. (2002). El cerebro ejecutivo. Lóbulos frontales y mente civilizada. Barcelona. Editorial Crítica.

Goldman-Rakic, P.S. (1984). The frontal lobes: uncharted provinces of the brain. *Trends in Neuroscience, 7*, 425-429

Goldstein, J.M., Seidman, L.J., Horton, N.J., Makris, N.K., Kennedy, D.N., Caviness Jr., V.S., Faraone, S.V., Tsuang, M.T. (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex, 11*, 490–497.

Gorwood, P. & Hamon, M. (2006). Psychopharmacogenetics. EU: Springer.

Happaney, K., Zelazo, P.D. & Stuss, D.T. (2004). Development of orbitofrontal function: Current themes and future directions. *Brain and Cognition, 55*, 1-10.

Holub, A. (2008). *The Structure of Impulsivity in Pathological Gambling.* Tesis Doctoral. University of Galgary. Galgary, Alberta.

Hongwanishkul, D., Happaney, K., Lee, W.S.C. & Zelazo, P.D. (2005). Assessment of hot and cool executive funcition in young children. Age related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology, 28* (2), 617-644.

Horn, N.R., Dolan, M., Eliott, R., Deakin, J.F., & Woodruff, P.W. (2003): Response inhibition and impulsivity: An fMRI study. *Neuropsychologia, 41*, 1959 –1966.

Huijbregts, S.C.J., Warren A.J., de Sonneville, L.M.J. & Swaab-Barneveld, H. (2008). Hot and Cool Forms of Inhibitory Control and Externalizing Behavior in Children of Mothers who Smoked during Pregnancy: An Exploratory Study. *J Abnormal Child Psychology, 36,* 323–333

Iniesta, R., Guinó, E. & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria, 19* (4), 333-41

Isquith,P.K., Crawford,J.S., Espy, K.A., & Gioia, G.A. (2005). Assessment of executive function in preschool-aged children. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews, 11*, 209–215.

Jones S, Martin R & Pilbeam D. (1992). *The Cambridge encyclopedia of human evolution*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Kaufer, D (1999). *The Dorsolateral and cingulated cortex*. En B. Miller & J. L. Cummings (Eds.), The human frontal lobes, functions and disorders (pp 44-58). New York: The Guilford Press.

Kerr, A. & Zelazo, P.D. (2004). Development of ‘‘hot’’ executive function: The children’s gambling task. *Brain and Cognition, 55*, 148–157.

Krain, A.L., Wilson, A.M., Arbuckle, R., Castellanos, F.X. & Milham, M.P. (2006).Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making. *Neuroimage, 32*(1),477-84.

Kringelbach, M.L. & Rolls, E.T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology, 72*, 341-372.

Lambe, E.K., Krimer, L.S., & Goldman-Rackic. (2000). Differential Postnatal Development of Catecholamine and Serotonin Inputs to Identified Neurons in Prefrontal Cortex of Rhesus Monkey. *The Journal of Neuroscience, 20*(23), 8780–8787.

Lane, HY., Liu, YC., Huang, CL., Hsieh, Cl., Chang, YL., Chang, L., Chang, YC., & Chang, WH. (2008). Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults. *J Psychiatry Neuroscience, 33*(1),47-53

Lenroot, R.K., Gogtay, N., Greenstein, D.K., Molloy, W.E., Wallace, G.L., Clasen, L.S.,…Giedd, J.N. (2007). Sexual dimorphism of brain development trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage, 36*, 1065-1073.

Lesch, K.P. (2006). *Genetics of Anxiety and Related Disorders*. En Gorwood, P. & Hamon, M. (Eds). Psychopharmacogenetics (pp 25-39). EU: Springer.

Lezak, M. D. & Loring D. W. (2004). *Basic Concepts*. En Neuropsychological assessment (4ta ed.). NY: Oxford University Press.

Mabbot, D.J., Noseworthy, M., Bouffet, E., Laughlin, S., & Rockel, C. (2006). White matter growth as mechanism of cognitive development in children. *Neuroimage, 33*, 936-946.

Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., & Robbins, T. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain, 125*, 624-639

Manuck, S.B., Flory, J.D., Ferrell, R.E., Mann, J.J., & Muldoon, M.F. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research, 95* (1), 9-23.

Masunami, T., Okazaki, S., Maekawa, H. (2009). Decision-making patterns and sensitivity to reward and punishment in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology, 72,* 283-288.

Ménusa, J.L. (2003). Genética: Problemas y ejercicios resueltos. Madrid: Pearson Pretince-Hall.

Meyer-Lindenberg A., Buckholtz, J.W., Kolachana, B.A.R.H, Pezawas, L., Blasi, G.,Wabnitz. A., Honea, R., Verchinski, B., Callicott, J.H. et al (2006) Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci USA, 103*, 6269–6274

Miller, B. & Cummings, J. L. (1999). The human frontal lobes, functions and disorders. New York: The Guilford Press.

Mischel, W., Shoda, Y., & Rodriguez, M. (1989). Delay of gratification in children. *Science, 244*, 933-938.

Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., Howerter, A. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex ''Frontal Lobe'' Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology, 41*, 49–100.

Müller, U., Zelazo, P.D. & Imrisek, S. (2005). Executive function and children's understanding offalse belief: how specific is the relation? *Cognitive Development, 20*, 173–189.

Nordquist, N., & Oreland, L. (2007). Monoallelic expression of MAOA in skin fibroblasts. *J Neural Transmission, 114*, 713–716.

Ostrosky, F. & Ardila, A. (1991). Diagnóstico del daño cerebral. Enfoque Neuropsicológico. México: Trillas.

Ostrosky, F., Lozano, A., Aguilera, E., Betancourt, B., Brito, D., Cano, S., Figueroa, F., Granados, D. & Rodríguez, G. (2009). Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas en Preescolares. *En prensa.*

Ostrosky, F., Lozano, A., Aguilera, E., Betancourt, B., Brito, D., Cano, S., Figueroa, F., Granados, D. & Rodríguez, G. (2009). Estandarización en población mexicana del Inventario de Funciones Ejecutivas en Preescolares: Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preeschool Version. *En prensa.*

Pai, C.Y., Chou, S.L. & Huang, F.F.Y (2007). Assessment of the role of a functional VNTR polymorphism in MAOA gene promoter: a preliminary study. *Forensic Science Journal, 6* (2), 37-43

Passamonti, L., Fera, F., Magariello, A., Cerasa, A., Gioia, M.C., Muglia, M.,…Quattrone, A. (2006). Monoamine Oxidase-A Genetic Variations Influence Brain Activity Associated with Inhibitory Control: New Insight into the Neural Correlates of Impulsivity. *Biological Psychiatry, 59*, 334–340.

Piñeiro, A.M., Cervantes, J.J., Ramírez, M.J., Ontiveros, M.P. & Ostrosky, F. (2008). Evaluación de las funciones ejecutivas, inteligencia e impulsividad en mujeres con trastorno límite de la personalidad (TLP). *Revista Colombiana de Psicología, 17*: 105-114

Poulos, C.X., Parker, J.L., Le AD (1996) Dexfenfluramine and 8-OHDPAT modulate impulsivity in a delay-of-reward paradigm: implications for a correspondence with alcohol consumption. *Behavioural pharmacology, 7*, 395–399.

Prencipe, A. & Zelazo, P.D. (2005). Development of Affective Decision Making for Self and Other. Evidence for the Integration of First- and Third-Person Perspectives. *Psychological Science, 16*(7), 501-505.

Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodriguez K. M., Williamson, A. & Acker J. D. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging, 25*, 377–396.

Rivera, S.M. (2008). *Interacción Genético-Ambientales y Riesgo de Depresión: Análisis transversal del Estudio Predict-Gene*. Tesis Doctoral. Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz". Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada, España.

Robbins, T.W. & Arnsten, A.F.T. (2009). The Neuropsychopharmacology of Fronto-Executive Function: Monoaminergic Modulation. *Annual Review of Neuroscience, 32*, 267–287.

Sabol S.Z., Hu S., Hamer, D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *J Human Genetics, 103*, 273-9.

Seretti, A. & Artioli, P. (2006). *Major Depressive Disorders*. En Gorwood, P. & Hamon, M. (Eds). Psychopharmacogenetics (pp 45-65). EU: Springer.

Shi, J.C., Chen, K., & Ridd, M.J. (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci, 22*, 197–217

Siever, L.J. (2008). Neurobiología de la agresividad y la violencia. *Am J Psychiatry, 165*, 429-442.

Stuss, D.T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cognition, 20* (1), 8-23.

Tekin, S & Cummings, J.L. (2002). Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *Journal of Psychosomatic Research, 53*, 647–654

Thompson, C., Barresi, J., & Moore, C. (1997). The Development of Future-Oriented Prudence and Altruism in Preschoolers. Cognitive Development, 12, 199-212.

Thompson, P., Cannon, T.D., Narr, K.L, van Erp, T., Poutanen, V.P, Huttunen, M., Lönnqvist, J., Standertskjöld-Nordenstam, K.G., Kaprio, J., Khaledy, M., Dail, R., Zoumalan, C.I. & Toga, A.W. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience, 4* (12), 1253-1258.

Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes J.M., & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología, 34* (7), 673-685

Trujillo, N., & Pineda, P.A. (2008). Función Ejecutiva en la Investigación de los Trastornos del Comportamiento del Niño y del Adolescente. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8 (1)*, 77-94

Veenstra-VanderWeele, J., Anderson, G.M. & Cook Jr, E.H (2000).Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *European Journal of Pharmacology, 410*,165–181

Verdejo-García, A., Lawrence, A.J., Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 32*, 777–810

Winstanley, C.A., Dalley, J.W., Theobald, D.E. & Robbins, T.W. (2004). Fractionating Impulsivity: Contrasting Effects of Central 5-HT: Depletion on Different Measures of Impulsive Behavior. *Neuropsychopharmacology, 29*, 1331–1343

Zelazo, P. D., & Frye, D. (1998). Cognitive complexity and control: II The development of executive function in childhood. *Current Directions in Psychological Science, 7(4),* 121–126.

Zelazo, P.D, Müller, U., Frye, D. & Marcovitch, S. (2003). The development of executive function in early childhood. Monographs of the Society for Research in Child Development, 68 (3), 1-14.

Zelazo, P.D. & Cunningham, W.A. (2007).*Executive Function: Mechanisms underlying emotional regulation.* En Gross, J. (Ed.), Handbook of emotion regulation (pp. 135-158). New York: Guilford.

Zelazo, P.D., Carter, A., Reznick, J.S. & Frye, D. (1997). Early development of executive function: A problem-solving framework. *Review of General Psychology, 1,* 198–226.

Zelazo, P.D., Qu, L., & Müller, U. (2002). *Hot and Cool Aspects of Executive Function: Relations in Early Development.* En Schneider, W., Schumann-Hengsteler, R., Sodian, B (Eds.). Young children's cognitive development: interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability and theory of mind (pp 71-94). USA: Lawrance Erlbaum Associates, Inc.

Zhong, S., Israel, S., Xue, H., Ebstein, R.P., Chew, H.S. (2009). Monoamine Oxidase A Gene (MAOA) Associated with Attitude Towards Longshot Risks. *PLoSONE* *4*(12): e8516.doi:10.1371/journal.pone.0008516.