



# Universidad Nacional Autónoma de México

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DIMISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

INTERACCIÓN DEL TEMPERAMENTO Y EL POLIMORFISMO  
DE LA MAO-A SOBRE LA INHIBICIÓN EN NIÑOS DE 3 A 7 AÑOS

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA PRESENTA:

ELSA CARMEN AGUILERA LAZARO

DIRECTOR DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET  
REVISOR DE TESIS: DRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN

SINODALES: DR. OCTAVIO CÉSAR GARCÍA GONZÁLEZ  
DRA. ALICIA ELVIRA VELEZ GARCÍA  
LIC. ASUCENA LOZANO GUTIÉRREZ



MEXICO, D.F. 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **Agradecimientos**

### ***A mi alma mater la UNAM:***

- A la UNAM por regalarme la oportunidad de ser un miembro de elite en la sociedad.
- A la Dra. Feggy Ostrosky Shejet por permitirme ser parte de su equipo de trabajo, y mostrarme que hay otras formas de hacer psicología, mi desarrollo académico alcanzó un nivel integral y profesional gracias a usted. A nivel personal le agradezco todo el apoyo y los consejos, ha sido un gran ejemplo de fortaleza, valor, y seguridad, gracias por hacerme parte de su familia académica.
- A la Dra. Gabriela Orozco Calderón por su compromiso, por ser más que una maestra para mí, por ser mi compañera y mi amiga. Gracias por tus amenazas, tus enojos y presiones que al final solo estuvieron cargados de mucho interés en verme crecer.
- A la Dra. Alicia Vélez por su compromiso en la realización de esta tesis, por todos los buenos consejos, gracias.
- A la Lic. Azucena Lozano por su dedicación con este trabajo, por ayudarme de inmediato cada vez que lo necesitaba aún con todo el trabajo que tenía, gracias por todo.
- Al Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, UNAM, a todo el equipo de trabajo; en especial a las “Funcioncitas”: Brenda, Sofía, Fabiola, Geraldine, Azucena, Daniel, Susana y Diana por su compromiso con el proyecto, porque a pesar de las desveladas y el cansancio logramos terminar el proyecto, sin su trabajo esta tesis no habría sido posible.
- A mis compañeros y amigos del laboratorio, Lupis, Karla, Cesar, Gaby, por llenar mis días de trabajo de risas, consejos y apoyo, cada uno contribuyó de manera importante y particular al desarrollo de esta tesis.
- Gracias a todos los integrantes del laboratorio, los que algún día estuvieron y se fueron, que con su trabajo fueron enseñándome como hacer investigación.

### ***A mi Familia:***

- A mi papá por haber dado su vida trabajando para que yo tuviera siempre lo mejor, por creer que podía lograrlo.
- A mi mamá por tu incondicional apoyo, por el cansancio, por las tristezas, por nunca darte por vencida, por qué no importo cuán difícil se veían las cosas tu siempre estuviste ahí para escucharme darme un consejo y decirme que podía hacerlo. Gracias a ti, hoy soy lo que soy, gracias a tu enorme corazón, a tus eternos cuidados y tu perseverancia, hoy puedo estar aquí y decirte que todo valió la pena, el sueño se cumplió, lo veíamos tan lejos cuando era niña, pero llegamos a la meta siempre juntas, gracias mamita por regalarme tu vida.
- A mi hermano porque siempre he podido contar contigo, por cuidarme y protegerme, por enseñarme que en la vida debes buscar hacer lo mejor y no solo hacerlo bien. Por abrir mi camino y ayudarme a recorrerlo tantas veces, sin ti el éxito no sería nada.
- A mis abuelos por regalarme una infancia llena de amor y sonrisas. Papi gracias por todo tu cariño, por las pequeñas lecciones de vida que supiste darnos aún a los más pequeños, se te extraña cada día. Mami gracias por sentirte orgullosa con cada éxito, por recordarme cada día con tu esfuerzo, que la vida debe estar llena de trabajo constante, solo así es posible lograr lo que uno desea.
- A mis tías, Chela, Natis, Ana, Lili, Esther, Irma, Lupe, María, y mi tío Manuel, por que directa o indirectamente me han ayudado económicamente pero principalmente con todo su interés en mi carrera, por escucharme, por preocuparse por mí, por cada consejo, sin ustedes nada de esto habría sido posible.
- A la familia Ortiz Vertíz, por brindarme la confianza de entrar a su casa aún sin conocer mi trabajo, Mónica, Héctor, Ma. Fernanda, Mariano, gracias por permitirme ayudarlos, y porque a su vez ustedes también me han ayudado de distintas formas, con ustedes he comenzado la siguiente parte de mi vida, la profesional.

### ***A mis amigos:***

- A Brenda, porque sin ti yo no estaría aquí, por toda la ayuda en esta tesis, y en mi carrera universitaria. Por intentar no dejarme caer, pero sobre todo por levantarme cuando no pude mas, por estar siempre ahí no importando nada, por darme tanto apoyo y tanto cariño, por ser mi sostén, por no dejarme perder la meta fijada, por creer que podía hacerlo y por demostrarme tantas veces lo importante y valiosa que soy, gracias porque estuviste en los mejores momentos y por quedarte en los peores. Gracias amiga por hacerme parte de ti y de tu hermosa familia, gracias también a tus papas, Sr. José Luis y Sra. Luz María por permitirme compartir tantas veces con ustedes, no encuentro la manera de agradecerles haberme hecho sentir parte de su familia.
- A Rebeca y Alejandra, quien mejor que ustedes para entender todos esos momentos de estrés, de angustia, de preocupación y desesperación, gracias por ser un gran equipo, por jalar todas para el mismo lado y ayudarnos a crecer juntas.
- A Alma y Pam, porque después de tanto tiempo de conocernos siguen estando ahí para mí, sin ustedes los momentos difíciles me habrían ganado la pelea, gracias por siempre creer que soy más fuerte que las adversidades, pero sobre todo por recordármelo cada día.
- A Efraín por acompañarme en todo este proceso y por enseñarme que querer no siempre es poder pero que bien vale la pena intentarlo.

<b>Índice</b>	
<b>Resumen</b> .....	1
<b>Introducción</b> .....	3
<b>Capítulo I. Funciones Ejecutivas</b> .....	6
1.1 Desarrollo de las funciones ejecutivas.....	13
1.2 Aproximaciones teóricas al estudio de las funciones ejecutivas.....	16
1.3 Medición neuropsicológica de la inhibición en niños en edad preescolar.....	19
1.4 Diferencias individuales en el desarrollo de las funciones ejecutivas e inhibición.....	24
<b>Capítulo II. Genética de las funciones ejecutivas</b> .....	30
2.1 Conceptos generales de genética.....	30
2.2 Genética de la neuroquímica de las funciones ejecutivas e inhibición.	33
2.2 Gen de la MAO-A/uVNTR e inhibición.....	44

<b>Capítulo III. Temperamento</b> .....	50
3.1 Conceptos generales de temperamento.....	50
3.2 Bases biológicas del temperamento.....	53
3.3 Modelos de temperamento.....	55
3.3.1 Modelos de temperamento en niños.....	55
3.2 Estudios de temperamento genética e inhibición.....	60
<b>Capítulo IV. Planteamiento y Justificación del problema</b> .....	65
<b>Capítulo V. Método</b> .....	68
Pregunta de investigación.....	68
Objetivos.....	68
Hipótesis.....	69
Variables.....	70
Tipo de estudio y diseño.....	70
Muestra.....	71
Instrumentos.....	72
Escenario.....	78
Procedimiento.....	79
Análisis de datos.....	84
<b>Capítulo VI. Resultados</b> .....	89

<b>Capítulo VII. Discusión y Conclusión.....</b>	<b>103</b>
7.1 Discusión.....	103
7.2 Conclusión.....	110
7.3 Limitaciones y sugerencias.....	114
<b>Referencias.....</b>	<b>117</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>136</b>
<b>Glosario.....</b>	<b>137</b>

## Resumen

El desarrollo de las funciones ejecutivas, en particular de la inhibición, está influenciado no solo por procesos cerebrales madurativos, sino también por las diferencias individuales como el tipo de temperamento y los genes. Estas diferencias en la infancia proveen la capacidad para regular la conducta, facilitando o inhibiendo su expresión. La presencia de ciertos rasgos temperamentales como la extroversión, aunados a la presencia de ciertos genes, como el gen que codifica para la enzima Monoaminoxidasa (MAO-A/uVNTR), encargada de degradar neurotransmisores como la dopamina y la serotonina, en su variación Monoaminoxidasa de alta actividad transcripcional (MAO-A/uVNTR H), encargada de degradar de manera más rápida a los neurotransmisores antes mencionados, han sido asociados con desempeños bajos en tareas encargadas de evaluar inhibición. El objetivo del presente estudio fue explorar la interacción de las diferencias individuales, en el tipo de temperamento y genética provista por el estudio de la enzima MAO-A/uVNTR en el desempeño de tareas de inhibición en niños en edad preescolar.

Se evaluaron a 146 niños de 3 a 7 años utilizando cuatro pruebas de funciones ejecutivas que miden inhibición. Además del cuestionario sobre conducta infantil (CBQ versión corta), que fue respondido por los padres de los participantes para evaluar los rasgos temperamentales. Se tomó una muestra de ADN de los niños recolectada a través de células del epitelio bucal. Se dividió a los grupos por edad,

en cuatro grupos (3-4, 4-5, 5-6, 6-7 años), por el tipo de factor temperamental con dos grupos (extroversión y autocontrol) y el tipo de variación provista por el gen MAO-A/uVNTR, en dos grupos (MAO-A/uVNTR de alta y baja actividad transcripcional).

Se encontró que los niños de tres años fueron los que mostraban menores puntajes en las pruebas de inhibición. Específicamente, el grupo con el gen MAO-A/uVNTR de alta actividad y rasgos de temperamento de extroversión fue el que mostró menores puntajes en las pruebas de inhibición. No se observó una interacción significativa entre todas las variables, inhibición temperamento y genética.

En conclusión, el desarrollo de la inhibición estará dado no solo por la maduración cerebral sino también por la influencia de otros factores biológicos como el temperamento y la genética, a pesar de no encontrar una vinculación directa en este estudio, es posible plantear una probable interacción de otros genes como los receptores o transportadores de dopamina o serotonina, en otras poblaciones para futuras investigaciones.

**Palabras Clave:** Funciones Ejecutivas, Inhibición, Temperamento, MAO-A/uVNTR.

## **Introducción**

Las funciones ejecutivas se refieren a un grupo de habilidades cognoscitivas que nos permiten concentrarnos, planear, resolver problemas, inhibir respuestas, tomar decisiones, entre otras (Diamond, 2006). Su principal objetivo es la adaptación del individuo a situaciones nuevas y complejas que van más allá de conductas habituales y automáticas (Collete, Hogge, Salmon & Van der Linden, 2006). Se tratan de procesos mentales que permiten el autocontrol físico, cognoscitivo y emocional (Lezak, 1995) y son necesarias para mantener una conducta dirigida de manera efectiva (Welsh & Pennington, 1988).

El desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y la adolescencia guarda una estrecha relación con el desarrollo de los lóbulos frontales y de sus conexiones con otras estructuras corticales y subcorticales. Los primeros años de vida son cruciales ya que acontecen cambios significativos en las áreas frontales relacionados con la mielinización, el crecimiento dendrítico y celular, las nuevas conexiones sinápticas y la activación de sistemas neuroquímicos (Sastre, 2006), que conllevan cambios cognitivos importantes, sin embargo, existen características individuales que también pueden estar implicadas en estos cambios, como es el temperamento (Wolfe & Bell, 2007), que está definido como la constitución básica que corresponde a un componente biológico influenciado entre otros por la herencia, las diferencias individuales en la manera en que cada

persona responde ante cierta situación y la capacidad que tendrá de autorregular su conducta (Putman & Rothbart, 2006).

Estudios recientes en otras disciplinas científicas han generado que la neuropsicología busque enfoques multidisciplinarios que integren descripciones más completas acerca de cómo se desarrollan las funciones ejecutivas. Por ejemplo, estudios basados en la relación entre genes y la conducta basados en el temperamento han sido asociados a las funciones ejecutivas de la corteza prefrontal, actuando como reguladores conductuales o de supresión de comportamientos impulsivos.

Las aproximaciones al estudio de la relación entre el componente genético a nivel de los receptores y los distintos factores temperamentales, así como con la optima ejecución en funciones ejecutivas, parte del estudio de aminas biogénicas como la dopamina, por sus efectos reforzadores asociados a rasgos temperamentales de búsqueda de la novedad (Ebstein, et al. 1996), y la serotonina encargada de la regulación del estado de ánimo y el control de impulsos, ambas vinculadas con la inhibición.

A partir del estudio del genoma humano se han determinado ciertos genes que podrían interactuar en el comportamiento del ser humano, de manera particular se han propuesto genes que intervienen en la regulación y modificación de los procesos cognitivos y emocionales, este es el caso del polimorfismo MAO-A/u *VTNR*. Este gen se encarga de codificar la enzima que regula la degradación de

dopamina, conocida como MAO-A, en particular en su isoforma MAO-A/uVNTR (Passamonti, et. al., 2006). Esta enzima se puede presentar a su vez en MAO-A/uVNTR H (*High*) ó de alta actividad transcripcional y MAO-A/uVNTR L (*Low*) ó de baja actividad transcripcional (y lo que hacen es degradar en mayor o menor proporción al neurotransmisor); la presencia de esta variación en cualquiera de sus formas ha sido asociada con la presencia o falta de capacidades de autocontrol, en comportamientos con tendencias impulsivas, así como con conductas de riesgo y agresión (Manuck, Flory, Ferrell, Mann & Muldon, 2000). Sin embargo hasta el momento no existe un estudio de desarrollo humano que integre al gen MAO-A/uVNTR con el temperamento y la conducta inhibitoria de forma integrada, es por esto que el objetivo del presente estudio fue exponer los resultados de la interacción de las isoformas (Ver Glosario) de la enzima MAO-A/uVNTR y el factor temperamental medido con el Cuestionario de Temperamento, en el desempeño de tareas de inhibición evaluadas mediante la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para Niños en Edad Preescolar (Ostrosky, et.al., en prensa) en niños sanos.

## Capítulo I. Funciones Ejecutivas

Los lóbulos frontales representan un sistema complejo de organización, ejecución y control de toda la actividad, entre ellas la motora y la intelectual (Luria, 1986). Diversos autores han destacado el papel que desempeñan los lóbulos frontales para el mantenimiento de procesos de control más complejos de la conducta humana incluida las funciones ejecutivas (Lezak, 1994; Stuss & Alexander, 2000).

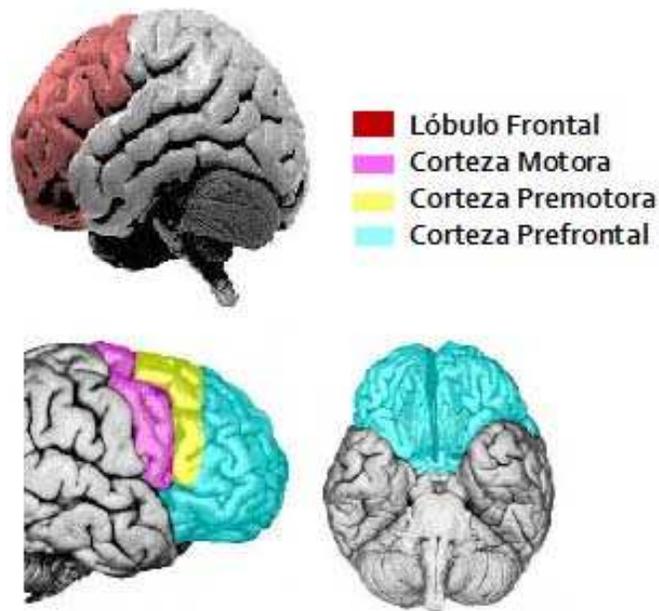
El lóbulo frontal está dividido en tres regiones o cortezas, *la Corteza Motora* relacionada con la ejecución del movimiento, *la Corteza Premotora* involucrada con la organización del movimiento, situada en una zona inmediatamente rostral a la corteza motora primaria; y *la Corteza Prefrontal*, se sitúa de manera rostral a la corteza motora de asociación (Fig.1.1); esta región del cerebro está menos implicada en el control del movimiento y más en la elaboración de planes y estrategias (Carlson, 2005a).

Las funciones dadas por el lóbulo frontal pueden resumirse en cinco importantes grupos:

- a) El movimiento voluntario.
- b) El lenguaje expresivo o habla y la prosodia motora.
- c) Los procesos cognitivos necesarios para el cálculo, la atención y la memoria.
- d) El comportamiento, la motivación.

e) Las funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas encuentran sustrato neuroanatómico en circuitos neuronales ampliamente distribuidos en los que participan entre otros la Corteza Prefrontal (Casey, Tottenham & Fosella, 2002).



**Figura 1.1** Se muestra el lóbulo frontal y las regiones del mismo, Corteza Motora, Corteza Premotora y Corteza Prefrontal.

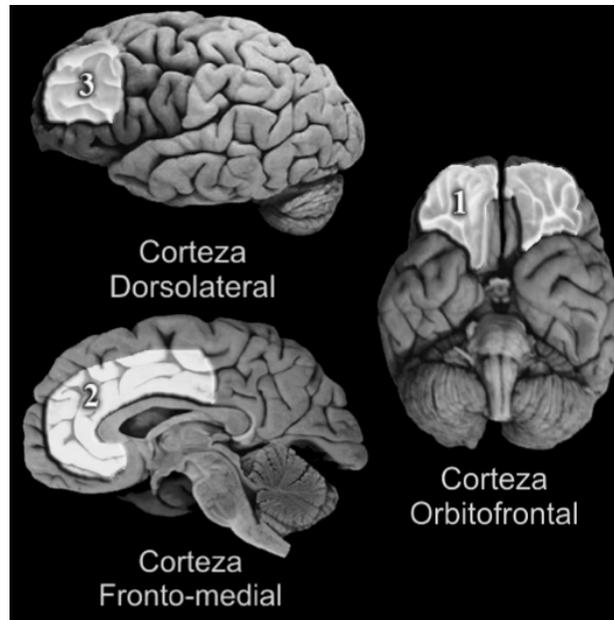
Anatómica y funcionalmente la Corteza Prefrontal se puede dividir a su vez en tres grandes áreas: Corteza Orbital, Corteza Fronto-Medial y Corteza Dorsolateral prefrontal (Fig. 1.2).

1.- **Corteza Orbital:** Se encuentra en la base de los lóbulos frontales, por encima de las orbitas oculares, recibe información desde el sistema límbico y olfatorio

(Fuster, 2002). Participa en la regulación de las emociones, de las conductas afectivas y sociales, así como en la toma de decisiones basadas en estados afectivos (Damasio, 1998), además de estar involucrada en el procesamiento de la información relacionada con la recompensa, permitiendo la detección de cambios en las condiciones de reforzamiento, necesarios para realizar ajustes y/o cambios durante el desarrollo de una conducta (Elliot, Dolan & Frith, 2000).

2.- **Corteza Fronto-Medial:** Se localiza en la región medial de los lóbulos frontales, en la mitad anterior del cíngulo, incluye tanto regiones de la corteza premotora, prefrontal (medial) y del sistema límbico; soporta procesos como inhibición detección y solución de conflictos al igual que la regulación y el esfuerzo atencional, además de participar en la regulación de la agresión y de los estados motivacionales (Fuster, 2002).

3.- **Corteza Dorsolateral Prefrontal:** Ubicada en la porción más anterior de la corteza prefrontal, se relaciona con funciones de alto nivel, soporta los procesos más cognitivos como son las funciones ejecutivas: planeación, abstracción, memoria de trabajo, fluidez, solución de problemas complejos, flexibilidad mental, lenguaje, atención, así como en el monitoreo y la manipulación de la actividad (Fuster 2002; Stuss & Levine, 2002).



**Figura 1.2** Divisiones funcionales de la Corteza Prefrontal: 1.Corteza Orbitofrontal, 2. Corteza Prefrontal Fronto Medial, 3.Corteza Prefrontal Dorsolateral (tomado y adaptado de Fuster, 2002).

La corteza prefrontal incluye casi una cuarta parte de toda la corteza cerebral y se localiza en las superficies lateral, medial e inferior del lóbulo frontal (García, Enseñat, Tirapú & Roig, 2009); se encuentra estrechamente relacionada con las zonas de la región límbica, y por medio de esta, con otros sistemas como la amígdala. Debido a estas relaciones la corteza frontal recibe información sobre los diversos cambios que se producen en el organismo participando directamente en la regulación de estados emocionales.

La corteza prefrontal representa un sistema de coordinación y selección de múltiples procesos de las diversas opciones de conducta y de estrategias con que cuenta el ser humano para poder proceder exitosamente en la vida cotidiana. La capacidad de realizar tareas múltiples es una de sus características además de

permitir la guía de la conducta basada en estados internos y representaciones hacia la obtención de metas que solo se pueden conseguir por medio de procedimientos o reglas; puede mantener patrones de activación que representan metas y puede seleccionar coordinar y secuenciar los medios para obtenerlas (Carlson, 2005a).

La corteza prefrontal por tanto soportará las funciones ejecutivas, que se definen como un proceso o una serie de procesos cuyo principal objetivo es facilitar la adaptación a situaciones nuevas, operando por medio de la modulación o el control de habilidades cognitivas, mediante el mantenimiento de la información en línea (memoria de trabajo), la activación de recursos atencionales, la inhibición de respuestas apropiadas (ante ciertas circunstancias) y el propio monitoreo de la conducta con respecto a los estados motivacionales o afectivos (Robbins, 1998). Las funciones ejecutivas permiten organizar nuestro comportamiento con el fin de lograr una meta a largo plazo, regular nuestras emociones y en general, regular nuestro comportamiento (Goldeberg, 2001).

Aunque se ha identificado y estudiado un número importante de ellas, no existe una función ejecutiva unitaria, aunque sí diferentes procesos que convergen en un concepto general de funciones ejecutivas (Stuss & Alexander, 2000). Entre las más estudiadas se encuentran:

- *Planeación*, que es la habilidad de anticipar el resultado de la respuesta a fin de solucionar un problema (Papazian, Alfonso & Luzondo, 2006).
- *Inhibición*, es la habilidad de suprimir una respuesta dominante y automática, siendo regulada por un autocontrol emocional y motor.
- *Memoria de trabajo*, se define como un sistema que permite mantener y manipular la información de manera temporal (Tirapu, Muñoz, Pelegrín & Albéniz, 2005).
- *Flexibilidad mental*, se trata de la capacidad para cambiar un patrón de respuestas ante una situación que así lo demanda y de adaptarse a nuevas circunstancias (Diamond, Barnett, Thomas & Munro, 2007).
- *Toma de decisiones*, se trata de un proceso mental que depende de la edad, con capacidad ilimitada para la toma de decisiones ante problemas que implican, primero, los procesos de informar acerca de la decisión, los tipos de errores cometidos, y los riesgos que implica (Davidson, 1991).
- *Abstracción*, es la capacidad de deducir o inducir lógicamente factores que no son presentados explícitamente al individuo.

- *Mentalización*, se refiere a la capacidad de darse cuenta de los pensamientos y motivaciones del otro y de anticipar el sentir de los demás en determinadas circunstancias (Goldberg, 2001).

Estas funciones van incrementando su complejidad conforme el organismo crece y madura, acorde a las demandas ambientales y al desarrollo neurológico de la corteza prefrontal, cambiando con la edad, desarrollándose progresivamente desde el nacimiento; sin embargo su desarrollo máximo continuará durante la adolescencia y aún durante la adultez temprana, para luego declinar con el envejecimiento (Rosseli, Jurado & Matute, 2008).

El desarrollo de las funciones ejecutivas será decisivo en cuanto al rendimiento social y académico (Sastre, 2006), es por ello que la alteración de estas funciones puede limitar la capacidad del individuo para mantener una vida independiente y productiva aún si otras habilidades cognitivas se encuentran intactas (Lezak, 1994).

## **1.1 Desarrollo de las Funciones Ejecutivas**

La corteza prefrontal es una de las estructuras que más conexiones mantiene con el resto de las regiones tanto corticales como subcorticales, por ello el desarrollo de las funciones frontales o ejecutivas no depende solo de la maduración de la corteza prefrontal, sino de la integridad y madurez de todas las áreas cerebrales de las que recibe información (Capilla, et al., 2004).

El desarrollo de las funciones ejecutivas es un proceso multiestadio, es decir, maduran de distintas maneras y en distintos momentos temporales, de manera análoga al desarrollo cerebral (Stuss, 1992). Existiendo tres estadios en su desarrollo, a los 6 años, a los 10 años y en la adolescencia (de los 12 años en adelante), que serían los momentos en los que consistentemente se observa la maduración de dichas funciones (Welsh, Pennington & Groisser, 1991), provistas por la óptima interacción y desarrollo de otras áreas cerebrales.

Gran parte de los estudios que utilizan pruebas neuropsicológicas, convergen en apuntar que las funciones ejecutivas comienzan a consolidarse a los 6 años de edad momento en el cual el individuo es capaz de llevar a cabo un comportamiento estratégico y planificado, habilidad que continua durante la infancia y parte de la adolescencia (Anderson, 2001).

Sin embargo, otros estudios en los que se han utilizado pruebas que requieren para su ejecución habilidades básicas de memoria de trabajo e inhibición, marcan el surgimiento de las funciones ejecutivas a edades más tempranas, encontrando indicios de ellas ya en el primer año de vida, e importantes avances entre los 3 y 5 años (Capilla et al., 2004).

Durante el primer año de vida los niños han logrado fijar su atención sobre un mismo objeto, son capaces de crear una representación mental de los objetos y de identificar su ubicación manteniendo esa información en mente. La conducta de los niños de esta edad, se caracteriza por una tendencia a repetir respuestas previas (Goldman-Rakic, 1988; Capilla et. al., 2004). En la tarea A-no-B, se coloca al niño frente a dos pantallas opacas A y B, ante su mirada se oculta un juguete tras una de las pantallas (A) para luego incitar al niño a buscarlo; tras diversos ensayos, y ante la mirada del niño, se esconde el juguete ahora en la pantalla (B). Ante intervalos inferiores a 2-3 segundos, desde que se oculta el juguete hasta que se permite al niño recuperarlo, la mayoría de los bebés con edades comprendidas entre los 8 y 12 meses no tiene dificultades para realizar esta tarea, buscan el juguete en la pantalla B; sin embargo, ante demoras más largas, insisten en buscar el juguete tras la pantalla A, a pesar de que ésta ya no sea la ubicación correcta del mismo, observando dificultades en la capacidad de control inhibitorio y el desvanecimiento de la información (localización del juguete) tras la demora (García, Enseñat, Tirapu & Roig, 2009).

Entre los dos y los dos años y medio, los niños comienzan a ser capaces de resolver conflictos simples como la planeación y secuenciación, comenzando a surgir el lenguaje (Berger, Kofman, Livneh & Henik, 2007). El periodo de edad comprendido entre los 3 y 5 años es un momento de importantes cambios cerebrales y cognitivos relacionados con las Funciones Ejecutivas, los niños comienzan a tener éxito en tareas diseñadas para evaluar las funciones frontales, incluyendo la memoria de trabajo, la inhibición, la planeación y el cambio de foco atencional (Berger, Kofman, Livneh & Henik, 2007), además de emerger la capacidad de actuar de forma flexible, así como de orientarse hacia el futuro.

Es hacia los tres años, cuando es posible observar los primeros indicios de regulación de la conducta a través de mecanismos internos, siendo hasta los cuatro años cuando se de la capacidad de evaluación y autorregulación de los propios procesos cognitivos (metacognición). El desarrollo, y posterior consolidación de la metacognición influirá directamente en la habilidad del niño para resolver los problemas que se le plantean (Kochanska, Aksan, Penney & Boldt, 2007).

Entre los 4 y los 6 años, los niños mejoran notoriamente en la resolución de conflictos entre respuestas atencionales y motoras, la demora de la recompensa y el mantenimiento en la tarea ante la presencia de distractores.

A los seis años se observa la adquisición de capacidades mayores para demorar la gratificación, controlar deliberadamente la conducta impulsiva, usar sistemas de reglas de alto orden para tomar decisiones y alcanzar niveles más altos de conciencia emocional (Lewis & Todd, 2007).

A los siete años, el control atencional, emocional y las habilidades verbales del niño han sido desarrollados (Schultz, et al. 2009), la ejecución en tareas de inhibición, memoria de trabajo, flexibilidad y comprensión de reglas se vuelve más eficiente, el tiempo de respuesta es menor además de mostrar menos errores y mayor control inhibitorio en tareas que así lo requieren.

## **1.2 Aproximaciones teóricas al estudio de las funciones ejecutivas**

Dentro del estudio del desarrollo de las funciones ejecutivas se han teorizado distintos modelos que permiten agruparlas, determinando su aparición en el desarrollo del ser humano así como en una habilidad clara y explícita que permita realizar un estudio cognitivo más particular.

Los estudios publicados en la literatura apuntan a que es posible diferenciar dos fases en el desarrollo de las funciones ejecutivas. En una primera fase, que comprendería los tres primeros años de vida, en el que emergen las capacidades básicas que posteriormente han de permitir un adecuado control ejecutivo, entre ellas, formas simples de inhibición, una mayor capacidad de mantenimiento y manipulación de la información; que en coordinación permitirán al niño imponer un

relativo control cognitivo sobre su conducta; antes del tercer año, gran parte de las habilidades básicas necesarias para realizar tareas ejecutivas ya habrán emergido (García et.al., 2009).

La segunda fase se caracteriza por un proceso de integración en el cual se coordinarían las capacidades básicas que previamente han emergido. Esta fase está dada alrededor del tercer y quinto año, produciéndose un importante desarrollo de las habilidades cognitivas que constituyen el núcleo de las funciones ejecutivas, lo que permite al niño mantener, manipular y transformar información a fin de autorregular y adaptar su conducta a los cambios del entorno (García et. al., 2009).

Algunos modelos enfocados al surgimiento funcional de las funciones ejecutivas, como el de Miyake en el 2000, quien plantea a la flexibilidad (cambio cognitivo – *shifting*), la memoria de trabajo y la inhibición, como habilidades básicas para poder llevar a cabo una conducta ejecutiva; en este orden insinúa procesos base del sistema ejecutivo la memoria de trabajo y la inhibición. La memoria de trabajo implica a su vez inhibición, porque requiere de ignorar información irrelevante y de prestar atención a la información relevante. Al igual que en el cambio cognitivo o flexibilidad donde se requiere de suprimir una acción o pensamiento que se tiende a realizar y cambiarlo por uno distinto. Por su parte la memoria de trabajo implicaría a su vez la capacidad de mantener la atención en un estado controlado para mantener el pensamiento activo o en algunos casos, suprimir las representaciones de la memoria de trabajo (Miyake, et al., 2000). De manera que

a pesar de plantear funciones ejecutivas como base para el óptimo desarrollo de las demás, todas deberán mantener una relación entre sí para alcanzar el objetivo de las funciones ejecutivas, poder resolver problemas y adaptarse a nuevas situaciones (Barkley, 1997; Carlson, 2005b, Diamond, 2006, Miyake et al., 2000).

Las funciones ejecutivas estarán reguladas por la modulación o el control de habilidades cognitivas, que nos permitirán concentrarnos, planear, anticipar, inhibir respuestas, tomar decisiones, regulando nuestra conducta en situaciones novedosas y específicas con el fin de resolver problemas (Robbins, 1998). Diamond en el 2006, a partir de estudios con niños en edad preescolar, considera que para que estas habilidades cognitivas sean moduladas de manera eficaz deben ser desarrolladas tres funciones: *memoria de trabajo*, *inhibición*, y a partir de las dos anteriores se obtendrá la *flexibilidad cognitiva*. El primero implica la monitorización, manipulación y actualización de información; el segundo hace referencia a la capacidad para inhibir de forma deliberada o controlada la producción de respuestas predominantes automáticas cuando la situación lo requiere, y el tercero, a la habilidad para cambiar de manera flexible entre distintas operaciones mentales o esquemas. Estos tres componentes, claramente diferenciados pero no independientes, tendrán un desarrollo desigual (Diamond, 2006).

Barkley (1997), por su parte propone que las funciones ejecutivas si bien requieren del adecuado control cognitivo como la planeación, anticipación, la capacidad de cambiar el foco de atención y de mantener información en mente

para luego manipularla, no podrán ser desarrolladas hasta que la capacidad de inhibir respuestas no esté consolidada. Considerando en particular a la inhibición como fundamental para el adecuado funcionamiento de procesos cognitivos como la atención, la memoria de trabajo, la internalización del habla y la autorregulación del afecto, ejerciendo a su vez influencia sobre el sistema motor para finalmente llevar a cabo un comportamiento dirigido a una meta (Barkley, 1997). Este modelo en particular es relevante para este estudio al considerar a la inhibición y las funciones ejecutivas como vitales para dotar de dirección a las conductas de los individuos permitiendo regular su propia conducta.

### **1.3 Medición neuropsicológica de la inhibición en niños en edad preescolar**

Diferentes autores proponen la evaluación de las funciones ejecutivas atendiendo a una doble vertiente; por un lado, la evaluación clínica *cualitativa*, que utiliza como instrumento específico para la obtención de información la entrevista clínica con el paciente y con los familiares del mismo; y la evaluación clínica *cuantitativa* que se sirve de pruebas neuropsicológicas estandarizadas con una fiabilidad estadística probada. Este tipo de evaluación tiene su base, primero en el análisis de las puntuaciones obtenidas para observar si esta dentro de un determinado nivel o intervalo, que se va a considerar normal o con déficit. Y en segundo lugar, en su relación con otros factores necesarios para realizar la tarea específica que se está valorando. En tercero, en el análisis estadístico de los errores cometidos al realizar dicha tarea (Lezak, 1995; Boone, Miller & Lee, 1999; Barroso & León, 2002).

De acuerdo a las diversas clasificaciones sobre las funciones ejecutivas se han desarrollado métodos electrofisiológicos y pruebas neuropsicológicas, en población infantil y adulta, que permiten la detección y medición de dichas funciones, entre estas se encuentran una gran gama de pruebas que permiten observar el desarrollo de las distintas regiones de la corteza prefrontal.

De entre las pruebas neuropsicológicas utilizadas para la evaluación de las funciones ejecutivas en niños preescolares, están aquellas cuyo objetivo es la medición de procesos como la *inhibición*, en la que se pueden encontrar tareas de conflicto, en las que se requiere suprimir una respuesta dominante y ejecutar una alterna; y las tareas de espera en las que se requiere que el niño posponga cierta conducta a favor de un mejor resultado (Carlson, Moses & Claxton, 2004). Dentro de las tareas de conflicto están las tipo *Stroop*, que valoran factores de tipo atencional y de control inhibitorio (destacados en regiones dorsolaterales u orbitofrontales de acuerdo al tipo de prueba utilizada), evaluando la interferencia que se produce cuando se pide una respuesta mientras se inhibe otra complementaria. Implica el uso de regiones del lóbulo frontal, en particular de regiones dorsolaterales, para inhibir estímulos interfirientes adaptando las conductas a situaciones poco usuales (Perret, 1974). Dentro de esta se utilizan tareas como la prueba *Stroop Día/Noche* (Gerstadt, Hong & Diamond, 1994), en la que el experimentador inicia la evaluación preguntando al niño ¿cuándo es que sale el sol (en el día), y la luna (en la noche)?; en la siguiente fase se le presentan dos tarjetas, una con un sol dibujado y otra con una luna, la regla del juego, se dice al niño es: decir noche cuando vea la tarjeta con el sol, y decir día cuando

vea la tarjeta con la luna; una vez comprendida la instrucción se presentan dieciséis tarjetas (ocho soles y ocho lunas) de manera alternada. Para la evaluación se toma en cuenta el no haber roto la regla día/noche y el número de respuestas correctas (Carlson, 2005b).

Otra de las pruebas tipo *Stroop* utilizadas con frecuencia es la Tarea *Oso/Dragón* (*Bear/Dragón*) (Reed, Pien & Rothbart, 1984), en la que el experimentador utiliza dos marionetas, un oso y un dragón, usando una voz suave en el caso del oso y una voz grave en el caso del dragón; se explica al niño que estas marionetas le pedirán que haga cosas, como tocarse la nariz o levantarse de su silla, la regla del juego es que solo debe hacer lo que le pida el oso y no hacer caso a lo que le pida el dragón. Después de un periodo de práctica se presentan diez instrucciones dadas por las marionetas de forma alternada, tomando en cuenta para la evaluación, que el niño realice algún movimiento a favor de la instrucción dada, sea del oso o del dragón, y la ausencia de movimiento, proporcionando un puntaje individual por cada instrucción (Carlson, 2005b).

La tarea *Menos es Más* (*Less is More*), por su parte es una tarea que evalúa Inhibición, y que consiste en presentar al niño dos tipos de recompensa, una con dos dulces y la otra con cinco, la instrucción que se le da es: “Si deseas la recompensa de más dulces debes señalar la recompensa con menos dulces, si deseas la recompensa con menos dulces debes señalar la recompensa que tiene más dulces”, en este tipo de pruebas se obtiene un puntaje simple a favor de un autocontrol o en contra de él.

La prueba *Juego de Manos (Hand Game)* (Hughes, 1998), que al igual que otras pruebas de inhibición se encarga de determinar la habilidad para mantener en mente las reglas dadas e inhibir una respuesta, permite además observar cierto nivel de control motor fino; consta de dos etapas, en la primera los niños deben imitar los movimientos que el experimentador haga con la mano, en la segunda etapa deberá realizar los movimientos opuestos a los del experimentador, se obtienen puntajes del número de movimientos correctos realizados por el niño ante la instrucción de realizar los movimientos opuestos (Carlson, 2005b).

Como parte de las pruebas neuropsicológicas que evalúan inhibición en tareas de espera en las que se requiere que el niño posponga cierta conducta a favor de un mejor resultado, están las del retraso de la gratificación, tareas como *Demora de la Recompensa (Gift delay)* (Kochanska, et al., 1996) en la que el experimentador alaga al niño por su buen trabajo diciéndole que tiene un regalo para él, pero que olvido envolverlo, para lo cual necesita que el niño espere (tres minutos) hasta que el experimentador envuelva el regalo; se toma en cuenta el seguimiento de la instrucción y la capacidad de autorregulación en el tiempo de espera. Otra de las pruebas de autorregulación más utilizada es la tarea *Demora de la Gratificación (Delay of Gratification)* (Mischel, Shoda, Rodriguez, 1989), en la que el experimentador da a elegir al niño entre dos opciones, en la primera se encuentra un vaso con dos dulces y en la segunda se encuentra otro vaso con diez dulces, el elegir el vaso con dos dulces le proveerá de un reforzador inmediato, elegir el vaso con dos dulces lo llevara a una segunda etapa en la que el niño deberá esperar el tiempo que el experimentador le diga; en esta prueba se observan y determina la

capacidad de autorregulación e inhibición de sus propios deseos en favor del seguimiento de una instrucción y la obtención de un mejor reforzador (Carlson, 2005b) .

En general las pruebas que evalúan inhibición, tanto de conflicto o de espera, han permitido determinar que niños a partir de los 3 años presentan serias dificultades para inhibir sus respuestas o sus deseos por adquirir un reforzador, aunque sean cognitivamente capaces de realizar la acción adecuada. Esto denota que los niños de 3 años aún no adquieren un dominio efectivo de componentes afectivos, que contribuyan a la regulación de la conducta; a diferencia de niños de entre 4 y 6 años en los que observa un incremento de respuestas correctas y de supresión de conductas que no favorecen a la tarea (Carlson, Moses & Claxton, 2004; Carlson, 2005b).

## **1.4 Diferencias individuales en el desarrollo de las funciones ejecutivas e inhibición**

En el desarrollo de las funciones ejecutivas se encuentran distintas variables biológicas y ambientales involucradas, se ha postulado que la maduración de áreas cerebrales junto con la estimulación medio ambiental y ciertos factores hereditarios, podrán favorecer o dificultar su aparición y optima ejecución. Dichas funciones estarán influenciadas por el género, la edad, la práctica de ejercicios tanto físicos como mentales que favorecen la habilidad cognitiva directa o indirectamente, e incluso el aprendizaje de estrategias cognitivas utilizadas en la resolución de problemas (Garavan, et al., 2006).

Mediante la evaluación neuropsicológica y eléctrica cerebral en niños en edad preescolar y adultos con problemas de lesiones o déficits de las funciones del lóbulo frontal (específicamente en áreas prefrontales dorsolaterales y orbitofrontales), se observó que su ejecución en tareas de inhibición y toma de decisiones se veía afectada por dificultades en la regulación de sus estados emocionales, precipitando sus respuestas, anticipándose a la instrucción del evaluador, siendo incapaces de seguir instrucciones, falta de atención, además de presentar conductas que expresan ira o frustración al fallar en realizar la tarea, o simplemente al no poder ejecutar la instrucción dada tendían a distraerse. De manera particular en los niños evaluados estas conductas estaban determinadas por la edad y la maduración de otros procesos como el lenguaje, la memoria y atención, así como con otro tipo de factores neurobiológicos y ambientales.

*Factores neurobiológicos que inciden en las funciones ejecutivas, inhibición.*

Los factores neurobiológicos que pueden afectar de manera directa a los procesos de inhibición van desde los genes hasta la personalidad.

- **Genética:** Los genes tienen un gran efecto sobre las diferencias individuales de las especies. Este efecto es de suma complejidad debido a la interacción de múltiples genes con el ambiente. Sin embargo gracias a los avances en las técnicas de estudio es posible concentrarse en un solo gen y su respectivo efecto en la conducta, y conocer las asociaciones que existen entre estas dos variables, lo que permite entender su función. Son varios los genes que se han vinculado a la inhibición: *DRD4*, *DAT*, *COMT* y *MAO-A/uVNTR*.

Particularmente el gen *DRD4* (Gen de Receptor de Dopamina 4), y el gen *DAT* (Transportador de Dopamina), se les ha asociado con tres rasgos en el trastorno por déficit de atención: hiperactividad, impulsividad e inatención (Carrasco, et al., 2004); Otro ejemplo es el gen *COMT* (Cathecho-O-methyltransferasa), el cual presenta un efecto selectivo en el sistema dopaminérgico de la Corteza Prefrontal y está relacionado con el desempeño cognoscitivo observado en la evaluación de la inhibición y la memoria de trabajo (Diamond, Briand, Fossella & Gehlbach, 2004).

El gen *MAO-A/uVNTR* codifica para la producción de la enzima *MAO-A* (Monoamino Oxidasa A), encargada de la degradación no solo de dopamina sino también de serotonina, estos neurotransmisores se encuentran involucrados en tareas que evalúan la inhibición y la toma de decisiones. La presencia de este gen ha sido asociado con conductas impulsivas, hiperactividad y agresión, debido a las cualidades que presenta como regulador de neurotransmisores importantes para la autorregulación de la conducta (Green, Braet, Johnson & Bellgrove, 2008).

- **Lenguaje:** El lenguaje representa una herramienta vital en la regulación y la dirección del comportamiento, la internalización del lenguaje contribuirá al seguimiento de reglas, facilitando la resolución de problemas y el automonitoreo de la conducta, permitiendo a su vez la autorregulación emocional actuando como un factor predictivo en el desarrollo de las funciones ejecutivas y de la inhibición (Liebermann, Giesbrecht & Muller, 2007).

En particular en pruebas que evalúan inhibición y memoria de trabajo (*Dimensional Change Sort [DCCS]*, *Yes-No*, *Stroop Día/Noche*, *Simón Dice*, *Goldfish task*), se observó en niños de cuatro a seis años, la importancia en la comprensión de una regla dada, así como el hábil manejo de la misma, con el fin de suprimir una respuesta inadecuada; a través de la asociación con una prueba de lenguaje (*Peabody Picture Vocabulary Test [PPVT-III]*; Dunn & Dunn, 1959)]; encontrando que aquellos niños con un

mejor lenguaje también tendían a efectuar un mejor control de respuestas impulsivas, explicando el 39% de la varianza en las tareas empleadas (Vocate, 1987, Wolfe & Bell, 2007).

- **Temperamento:** El temperamento constituye una base biológica importante para las diferencias individuales en la forma de regulación de la conducta, valiéndose de las funciones ejecutivas para el adecuado control cognitivo que contribuirá directamente en la capacidad para autocontrolar las conductas emocionales en beneficio de una respuesta socialmente adecuada (Rothbart & Bates, 1998).

En investigaciones realizadas en niños de dos y tres años en pruebas de atención focalizada e inhibición, se pudo observar una correlación negativa entre escalas de temperamento que evaluaban *ira/frustración*, con una mejor ejecución en las tareas cognitivas, sugiriendo que aquellos niños que contaban con un mejor control cognitivo en las tareas de inhibición también tendrían fuertes habilidades para regular el enojo y la frustración en las tareas, prestando mayor atención a las mismas (Gerardi-Caulton, 2000, Wolfe & Bell, 2004).

Hacia los cinco años es cuando se observa una asociación positiva entre un adecuado control cognitivo y un tipo de temperamento que facilite un adecuado autocontrol emocional, en particular en pruebas que evalúan inhibición (*Yes-No task*) apoyado por correlaciones negativas entre la

adecuada ejecución en tareas de inhibición (*Stroop Día/Noche*) con un tipo de temperamento de extroversión (Davis, Bruce & Gunnar, 2002).

*Factores ambientales que inciden en las funciones ejecutivas, inhibición*

- **Estilos Parentales:** Los estilos de crianza y los problemas que puedan presentarse en casa constituyen los principales factores estresantes; en el caso de los niños es una de las causas por las cuales presentan tanto dificultades en el control de impulsos como en la autorregulación emocional, aunado a factores de personalidad, que se expresarán en la adaptabilidad social y en el desarrollo de habilidades cognitivas (Riggs, et al., 2006).
- **Factores socioculturales:** El género, la clase social, la raza, la religión, son en muchas ocasiones determinantes para el adecuado desarrollo de capacidades tanto cognitivas como emocionales y sociales, donde habrá entornos que promuevan al desarrollo integral de los niños, como lugares, y creencias que las dificulten, viéndose afectadas en menor o mayor medida por la interacción de distintas variables individuales, experiencias que determinarán el desarrollo de sus habilidades (Cadoret, Yates, Troughton, Woodworth, Stewart, 1995).

Estos factores han sido estudiados como parte de las diferencias individuales que afectan la capacidad de control inhibitorio, habilidades de inhibición en los individuos, siendo estos, recursos que puedan facilitar o dificultar conductas adaptativas efectivas; es por ello que diversas investigaciones han buscado entender y controlar estas variables como posibles reguladores de la conducta inhibitoria.

## Capítulo II. Genética

En la última década ha sido creciente el interés por comprender el substrato neurológico de las funciones cognitivas, incluidas entre ellas las funciones ejecutivas y específicamente dentro de éstas la Inhibición. El campo de la neuropsicología se ha encargado en desarrollar distintos métodos para su evaluación, diagnóstico y rehabilitación, utilizando distintas técnicas de neuroimagen y registros de la actividad cerebral. Investigaciones recientes, han dado paso al estudio de la genética conductual encargada de determinar como la herencia y la experiencia influyen en las diferencias individuales, buscando determinar las conexiones directas entre el comportamiento y la expresión de los genes.

### 2.1 Conceptos generales de genética

Para un mejor entendimiento de los conceptos que se utilizarán en el siguiente apartado es importante explicar de manera breve las bases y conceptos generales de genética.

Cada especie tiene un número característico de cromosomas (Ver Glosario) denominado el número diploide, los humanos tienen un número diploide de 46 cromosomas. Los principales componentes químicos de los cromosomas son el ácido desoxirribonucleico (ADN) y las proteínas, siendo el ADN el encargado de

llevar la información genética. El ADN es una molécula larga que forma una doble hélice y que contiene a los genes. Cada cadena de la hélice es una molécula lineal formada por subunidades llamadas nucleótidos. En el ADN hay cuatro nucleótidos diferentes, cada nucleótido del ADN tiene una de las cuatro bases nitrogenadas, A (Adenina), G (Guanina), T (Tiamina) o C (Citosina), una desoxirribosa (un azúcar) y un grupo fosfato, constituyendo el código genético. Las cadenas de ADN son complementarias entre sí, de tal manera que la doble hélice consta de los pares de bases A=T ó G=C. Esta relación sirve de base tanto para la replicación del ADN como para la expresión de los genes (Klug, Cummings & Spencer, 2006).

Un gen es la mínima porción del ADN que codifica para una proteína sea de tipo estructural (p. ej., colágeno y queratina) o de tipo funcional (p. ej., una hormona o una enzima). Todo rasgo como el color de los ojos, el cabello, la piel o la inteligencia dependen de la acción de por lo menos un gen con dos copias homólogas, que se denominan alelos. Un alelo es cada una de las formas alternativas de un gen que se diferencian en su secuencia de bases nitrogenadas (Ver Glosario). El ser humano por ser un mamífero diploide (que posee un número doble de cromosomas) tiene dos alelos de cada gen, uno de ellos heredado por su padre y el otro de la madre. Si la persona hereda el mismo alelo tanto de su padre como de su madre se dice que es *Homocigoto* para ese gen. Si hereda alelos diferentes de cada padre, entonces se dice que es *Heterocigoto* para ese gen. Cada par de alelos se ubicará en un mismo lugar del cromosoma (Klug, Cummings & Spencer, 2006).

La transmisión genética se dará de dos formas, fenotípicamente que son los rasgos observables (p ej., color de ojos), y genotípicamente que es la dotación de alelos del organismo, es decir los genes que lo constituyen.

Para el estudio de un gen particular, la mayoría de investigadores se han centrado en genes que codifican para proteínas implicadas, de alguna forma, en las vías de neurotransmisión del sistema nervioso central. La mayoría de estos estudios están centrados en polimorfismos funcionales (que son las múltiples formas que tiene un mismo gen), variaciones en la secuencia de ADN que alteran la expresión y/o el funcionamiento del producto genético (Levinson, 2006).

Los genes que codifican para los sistemas de neurotransmisión Serotoninérgico, Dopaminérgico, y GABAérgico se encuentran entre los más estudiados. Dentro de estos sistemas, los genes codificadores de enzimas limitantes de la síntesis de neurotransmisores (como las enzimas triptófano hidroxilasa 1 (TPH1), transportadores, como el transportador de serotonina (SERT) o los receptores de dopamina DRD3 y DRD4 y enzimas metabolizadoras (como la Monoaminoxidasa/MAOA) y la Catecol-O-metil transferasa (COMT), han sido ampliamente analizados y vinculados a las Funciones Ejecutivas y la Inhibición (Levinson, 2006).

## 2.2 Genética y neuroquímica de las funciones ejecutivas e inhibición

Los genes obedecen a factores bioquímicos y ambientales que regulan el funcionamiento cerebral; y están involucrados en la síntesis de algunos neurotransmisores. Los neurotransmisores son sustancias químicas producidas por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o perdurable, por medio de la ocupación de receptores específicos. Los neurotransmisores se encuentran en todo el cerebro y determinan en gran medida las acciones y respuestas tanto físicas como conductuales dadas por el ser humano (Brailowsky, 2009).

Se han descrito varios tipos de neurotransmisores entre ellos, la Acetilcolina, los Aminoácidos, y las Monoaminas. Las Monoaminas incluyen al grupo de las Catecolaminas (Dopamina, Noradrenalina y Adrenalina) y a las Indolaminas (Serotonina). Cada grupo de neurotransmisores tiene una actividad particular, están encargados de modular la función de la actividad cerebral aumentándola o disminuyéndola (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

Las investigaciones bioquímicas del desarrollo de las funciones ejecutivas se han centrado sobre todo en las vías de neurotransmisión Monoaminérgicas, principalmente en las de *Serotonina* y *Dopamina*. Ello se debe en gran parte, al papel que desempeñan como mecanismo de acción en regiones prefrontales, y por otra, a su implicación en la mediación de respuestas impulsivas, de inhibición y autorregulación (Diamond, Briand, Fossella & Gehlbach, 2004).

La *Dopamina* es un neurotransmisor de gran importancia en el cerebro, es sintetizada a partir del aminoácido L-Tirosina, y existen mecanismos que regulan de manera muy precisa su síntesis y liberación, es el caso de la L-dopa y dopamina que se constituyen como los productos metabólicos de la síntesis del neurotransmisor, ésta es liberada al espacio sináptico y recapturada para producir otro tipo de moléculas.

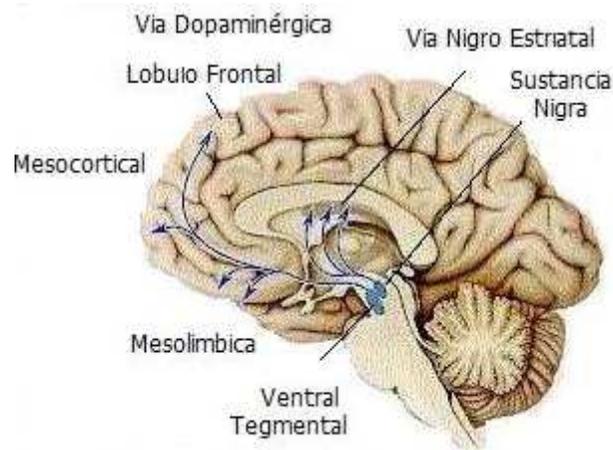
Se han identificado 5 tipos de receptores dopaminérgicos, divididos en dos familias  $D_1$  y  $D_2$  ; donde los receptores  $D_1$  están relacionados con efectos activadores y los receptores  $D_2$  con efectos inhibidores en el sistema nervioso. Los receptores de la familia  $D_1$  contienen los subtipos  $D_1$  y  $D_5$ , y los subtipos pertenecientes a la familia  $D_2$  contienen a los receptores  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$ .

Los receptores dopaminérgicos se encuentran ampliamente distribuidos en diversas áreas del sistema nervioso central, aunque de manera diferencial de acuerdo al subtipo (Bahena, Flores, Arias & 2000). Los receptores tipo  $D_2$  se encuentran en la corteza prefrontal, el cuerpo estriado, núcleo accumbens, en el núcleo accumbens e hipotálamo se encuentran los subtipos  $D_3$ , y predominantemente en la corteza prefrontal los subtipos  $D_4$  (Aboitiz & Shroter, 2006).

Existen tres sistemas o circuitos dopaminérgicos en el cerebro: Mesolímbico, Mesocortical y Nigroestriado (Fig. 2.1). El sistema Mesolímbico se origina en neuronas situadas en la región Ventral del tegmento mesocefálico, haciendo sinapsis en el sistema límbico, amígdala y núcleo accumbens, conectándose con los núcleos basales y la corteza prefrontal. La frecuencia y la descarga de estas neuronas aumentan en respuesta a una recompensa inesperada y disminuyen cuando se omite la recompensa esperada (Schultz, 1998).

El sistema Mesocortical se origina en la región ventral del tegmento mesocefálico y proyecta a la corteza prefrontal, lóbulo parietal y temporal. Estas neuronas están involucradas en el control motor, la atención y con funciones ejecutivas como la inhibición y la memoria de trabajo (Goldman-Rakic, 1996). Cuando existe una disminución de la dopamina en las sinapsis a nivel de la corteza prefrontal, se producen alteraciones en la ejecución de conductas que involucran a estas funciones (Sagvolden, Johansen, Aese & Russell, 2005).

El sistema Nigroestriado se origina en neuronas de la parte compacta de la sustancia negra proyectando al núcleo caudado, putamen (Papazian, Alfonso & Luzondo, 2006) y corteza prefrontal. Este sistema tendrá un papel primordial en la integración neuronal y en el soporte de la actividad motora (Rebollo & Montiel, 2006).



**Figura 2.1** *Vías Dopaminérgicas. La imagen ejemplifica las vías Mesolímbica, Mesocortical y Nigroestriado, señalando algunas regiones de paso de la dopamina en el cerebro.*

Estos sistemas constituyen los principales circuitos dopaminérgicos involucrados en la regulación de la conducta, facilitando procesos tanto cognitivos como emocionales. Específicamente al sistema Mesolímbico-cortical se le atribuye la integración de procesos emocionales y motivacionales, involucrados en el adecuado desarrollo de mecanismos inhibitorios; el deterioro de este sistema produce fallas en la inhibición conductual y el autocontrol (Rebollo & Montiel, 2006).

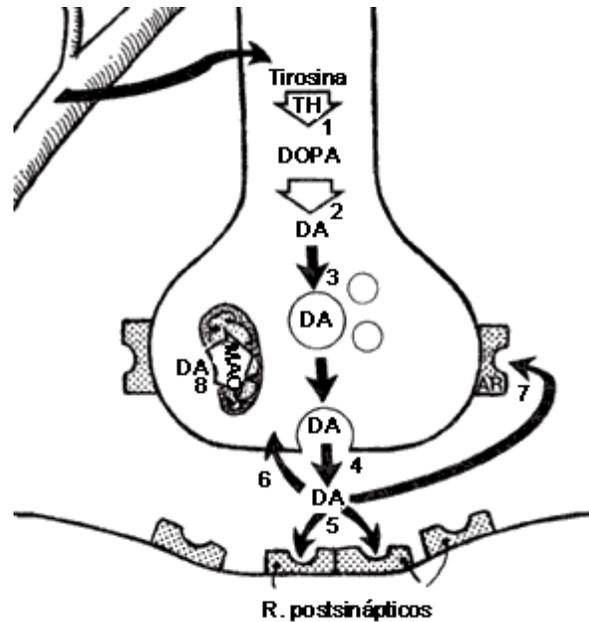
El estudio de los sistemas y receptores dopaminérgicos ha generado gran interés, debido a que la alteración en su transmisión ha sido relacionada, directa o indirectamente con trastornos severos como por ejemplo, la enfermedad de parkinson, la esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la adicción a ciertas drogas; todos estos vinculados con deterioros en las funciones ejecutivas y la inhibición (Bahena, Flores & Arias, 2000).

Particularmente la actividad cerebral de la dopamina se ha involucrado a un adecuado desarrollo y manifestación de inhibición y memoria de trabajo. Por ejemplo el aumento en las concentraciones de dopamina se ha postulado produce hiperexcitabilidad psicomotora e hiperactividad, promoviendo la búsqueda de novedad, facilitando el esfuerzo y la motivación para el aprendizaje (Salas, et al., 2008). Por otro lado, su disminución es la responsable de los déficits observados en la capacidad de inhibición conductual impidiendo aplicar adecuadamente las funciones ejecutivas, como la misma inhibición, planeación, memoria de trabajo y toma de decisiones. En estudios de casos clínicos se observó que sujetos hombres adultos con déficits inhibitorios tendían a tomar decisiones más arriesgadas y poco analizadas, actuaban de manera impulsiva e incluso agresiva, distribuían y gastaban el dinero de manera arrebatada, organizaban de manera deficiente sus tareas laborales, mostrando una capacidad reducida para desarrollar un trabajo independiente, sin supervisión, les costaba trabajo terminar proyectos, y en general su aprendizaje en el ámbito educativo y ocupacional era significativamente más lento que las personas sin este déficit (Miranda, Jarque & Soriano, 1999).

En condiciones normales la dopamina liberada en el espacio sináptico se une a receptores dopaminérgicos de ciertas neuronas para transmitir su mensaje, mientras que el transportador dopaminérgico (*DAT*) la recaptura para posteriormente ser reciclada o destruida. En el interior de la neurona es degradada por enzimas como la Cathecol O Metil transferasa (*COMT*) o por la Monoaminoxidasa (*MAO*) en particular por la isoforma *MAO-A* (Fig. 2.2). La

dopamina que no es degradada por las enzimas es reempacada en vesículas para su reutilización (McGeer, Eccles & McGeer, 1987).

Las personas con déficits inhibitorios a nivel conductual pueden sufrir alteraciones en el gen de los receptores de la Dopamina (e.g. *DRD4*, *DRD5*), o en el gen de los transportadores de dopamina (*DAT1*), generando receptores menos sensibles o transportadores muy eficaces que absorben la dopamina tan rápidamente que no dejan al neurotransmisor tiempo suficiente para adherirse a los receptores de una neurona vecina; promoviendo un proceso de transmisión de dopamina defectuoso. En una investigación con niños hiperactivos se observó que esta población en particular tenían una mayor probabilidad de experimentar una variación particular en el gen *DAT* reciclándola de manera más rápida (Cook, et al., 1995); en otra investigación en niños que padecían TDAH, se observó una variante del gen *DRD4*, asociada con la búsqueda de la novedad (contraria a la inhibición conductual), impidiendo la adecuada transmisión de la dopamina (LaHoste, et al., 1996).



**Figura 2.2** Liberación y recaptación de dopamina en la neurona. Se ejemplifica el botón terminal neuronal donde la dopamina es liberada y receptada por los receptores dopaminérgicos en la neurona postsináptica y la recaptación y degradación en el interior de la neurona presináptica por la enzima MAO.

El sistema serotoninérgico por su parte ha sido ampliamente estudiado en depresión y otros trastornos mentales por su implicación en multitud de procesos relacionados con el desarrollo del cerebro y la plasticidad sináptica. Además, la serotonina parece jugar un papel clave en procesos tales como el sueño, el apetito, la agresividad, la ingesta de nutrientes, la locomoción, la adicción, la actividad sexual y la memoria, así como en algunos trastornos psiquiátricos (Boyer & Shannon, 2005).

Es uno de los neurotransmisores más importantes en el estudio de la conducta normal y patológica. En el cerebro de los humanos, de primates no humanos y otros mamíferos, la neurotransmisión de serotonina interviene en la regulación de la conducta emocional, la cognición y el procesamiento sensorial; esta diversidad de funciones fisiológicas se debe a que la serotonina dirige la actividad e interacción de otros sistemas de neurotransmisión como los dopaminérgicos y noradrenergicos (Cloninger, Adolfsson & Svrakic, 1996).

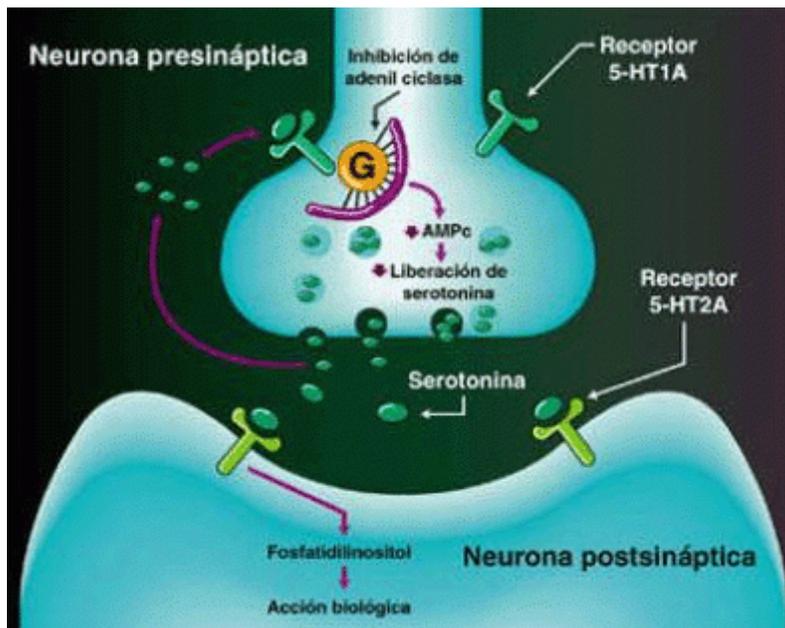
Las neuronas serotoninérgicas están distribuidas por todas las áreas del cerebro fundamentalmente en la amígdala, implicada en la regulación de las emociones, en el hipotálamo, involucrado en el control del apetito, de la libido y del sueño; y en diferentes áreas de la corteza prefrontal que participan en los procesos cognitivos superiores (Delgado & Moreno, 2006).

La *Serotonina* (también llamada 5-hidroxitriptamina, 5HT), se sintetiza a partir del aminoácido Triptófano, en dos pasos enzimáticos, En un primer paso el Triptófano se convierte en 5-hidroxitriptofano (5-HTP), mediante la enzima Triptófano Hidroxilasa. Posteriormente, la enzima 5- HTP Descarboxilasa actúa sobre el 5-HTP obteniéndose de este modo la serotonina (Fig. 2.3) (Delgado & Moreno, 2006).

Una vez realizado este proceso, las moléculas de Serotonina son inactivadas por un mecanismo de recaptación hacia el interior de la neurona presináptica, gracias al transportador de Serotonina (5-HTT o SERT); este es el principal regulador de

la actividad serotoninérgica en el espacio sináptico (Marsden, 1991). En el interior de la neurona, parte de la serotonina es almacenada de nuevo en vesículas y otra parte es metabolizada en Acido 5 Hidroxiindolacético mediante la enzima Monoaminoxidasa A (MAO-A) (Delgado & Moreno, 2006).

Tomando como base criterios farmacológicos y bioquímicos, los receptores de serotonina se clasifican en siete grupos principales; los receptores 5HT1, 5HT2, 5HT3, 5HT4, 5HT5, 5HT6, 5HT7; a su vez los receptores 5HT1 están subdivididos por 5HT1A, 5HT1B y 5HT1D; y los receptores 5HT2 están subdivididos en 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C. Los receptores de serotonina se encuentran ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso central, los receptores 5HT1A y 5HT2A muestran una mayor densidad axonal en la corteza prefrontal (Puig, Celada & Artigas, 2004).



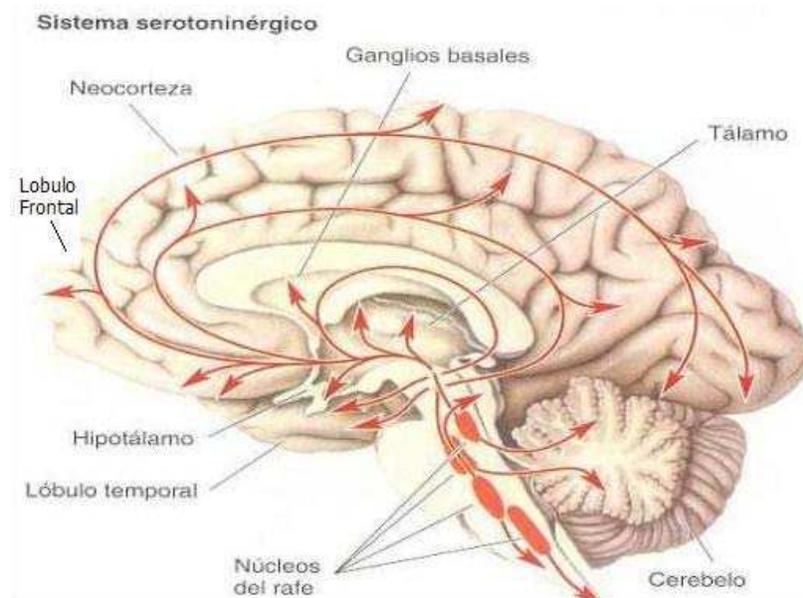
**Figura 2.3** Liberación y recaptación de serotonina en la neurona. Se ejemplifica el botón terminal neuronal donde la serotonina es liberada y receptada por los receptores de serotonina.

La alteración de las funciones ejecutivas, en particular inhibición, flexibilidad, planeación y toma de decisiones, se han relacionado con una pobre cantidad de serotonina en regiones frontales, en estudios en adultos utilizando pruebas tipo *Stroop*, se observaron alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información asociada a una degradación de serotonina rápida en el espacio sináptico, efectuada por el transportador de serotonina 5HTT en la región orbitofrontal, la cual está asociada con una adecuada inhibición y autorregulación emocional (Goldstein, et al., 2001; Volkow et al., Fowler, 2000).

En estudios utilizando *Tomografía por Emisión de Positrones* (PET), se observó que el déficit de serotonina produce una disminución del flujo sanguíneo y del metabolismo de los lóbulos frontales, este hipometabolismo produce cambios en la afectividad y la capacidad de inhibición conductual, así como con deficiencias en la toma de decisiones. El problema con la degradación y recaptación regulada de serotonina, que conduce a bajas cantidades en áreas cerebrales como los lóbulos frontales y ciertas regiones subcorticales, como los ganglios basales, núcleo caudado y la parte anterior del sistema límbico, puede producir trastornos mayores como, depresión (Castillo, Ostrosky & Nicolini, 2011). En una investigación se observó que el 50% de una muestra de adultos deprimidos mostraban deterioro intelectual en una evaluación neuropsicológica, que incluía atención, memoria, y funciones ejecutivas, originando un cuadro de pseudodemencia con resultados muy por debajo del promedio, caracterizados por pobre concentración, atención deficiente y deterioro de la memoria, problemas en planeación y organización, velocidad de procesamiento lenta y perseveraciones

en respuestas erróneas, flexibilidad del comportamiento e inhibición de respuestas lentificadas con múltiples errores espontáneos observados en la prueba *Stroop* y en el *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*; teniendo además dificultad para adquirir conceptos nuevos, pobreza de conceptos y palabras, en la prueba de denominación de Boston; así como omisiones, disminuciones de fluidez verbal por fallas en la búsqueda de la información solicitada y perseveraciones espontáneas (Starkstein & Robinson 1987).

Estas deficiencias serotoninérgicas producirían por tanto alteraciones cognitivas, deterioro atencional manifestado como errores atencionales en pruebas como el WCST, fallas en la inhibición cognoscitiva y disminución de aprendizaje (Levin, Eisenberg & Benton, 1991; Knight, 1992).



**Figura 2.4.** *Vía Serotoninérgica.* La imagen ejemplifica las vías de transmisión de serotonina en el cerebro.

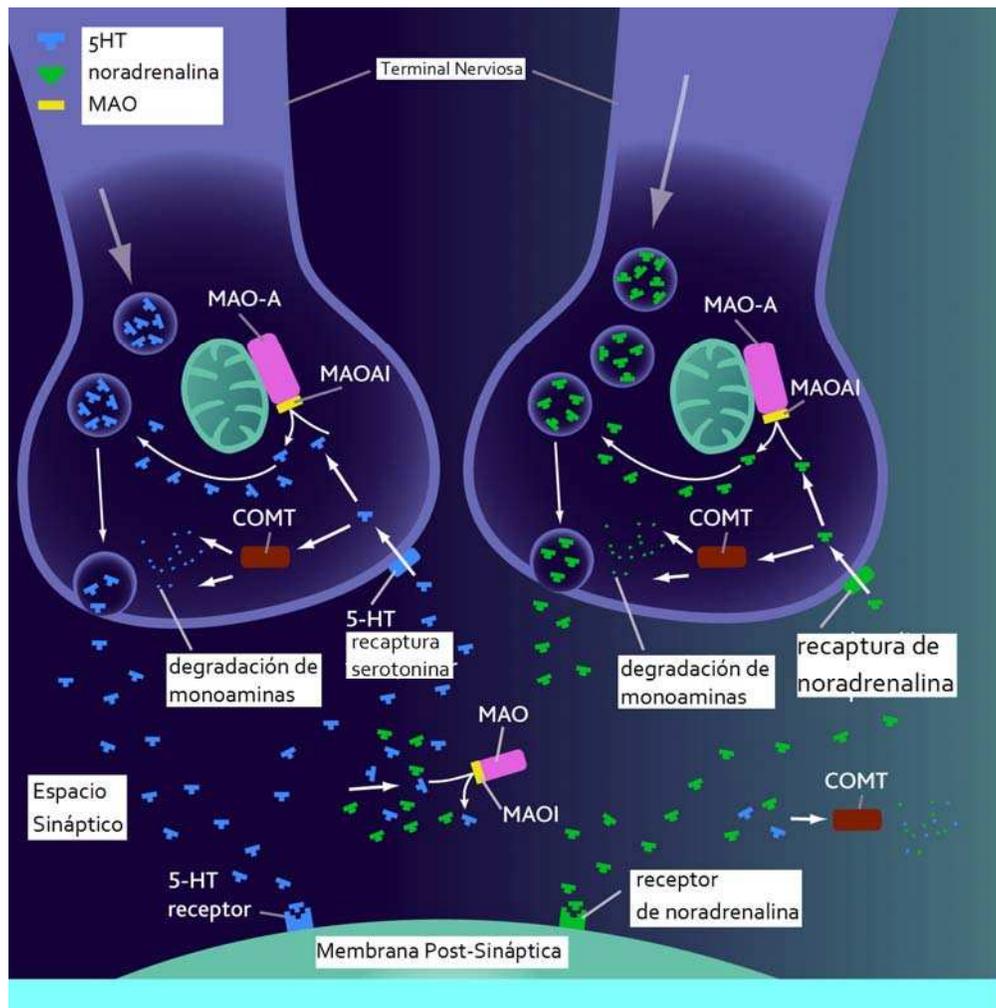
Como se explicó la adecuada degradación y recaptación de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina es primordial para el adecuado funcionamiento de distintos procesos como las funciones ejecutivas y en particular la inhibición; sin embargo dentro del sistema nervioso central existen enzimas encargadas de la degradación de varios neurotransmisores, este es el caso de la enzima MAO, que como veremos está a cargo de la regulación de serotonina y dopamina contribuyendo de manera significativa a la integración y adecuado desempeño de los procesos regulados a su vez por estos neurotransmisores.

### **2.3 Gen de la MAO-A**

De particular interés para el presente trabajo es el gen que codifica para la enzima Monoaminoxidasa (MAO-A/uVNTR), encargada de metabolizar monoaminas en especial a la dopamina y serotonina, pues como vimos anteriormente la presencia y regulación de estos neurotransmisores constituyen un factor importante para la capacidad de Inhibición conductual. Esta enzima juega un papel importante en el metabolismo, regulación y almacenamiento intracelular de estos neurotransmisores. Se encuentra en los botones terminales Monoaminérgicos y en el espacio sináptico donde destruye las cantidades excesivas de neurotransmisores (Fig. 2.5) (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

La enzima monoamino-oxidasa (MAO) es una enzima localizada en la mitocondria celular. En los humanos y otros mamíferos existen dos isoformas de esta enzima, la Monoaminoxidasa A (MAO-A) y la Monoaminoxidasa B (MAO-B), que han sido

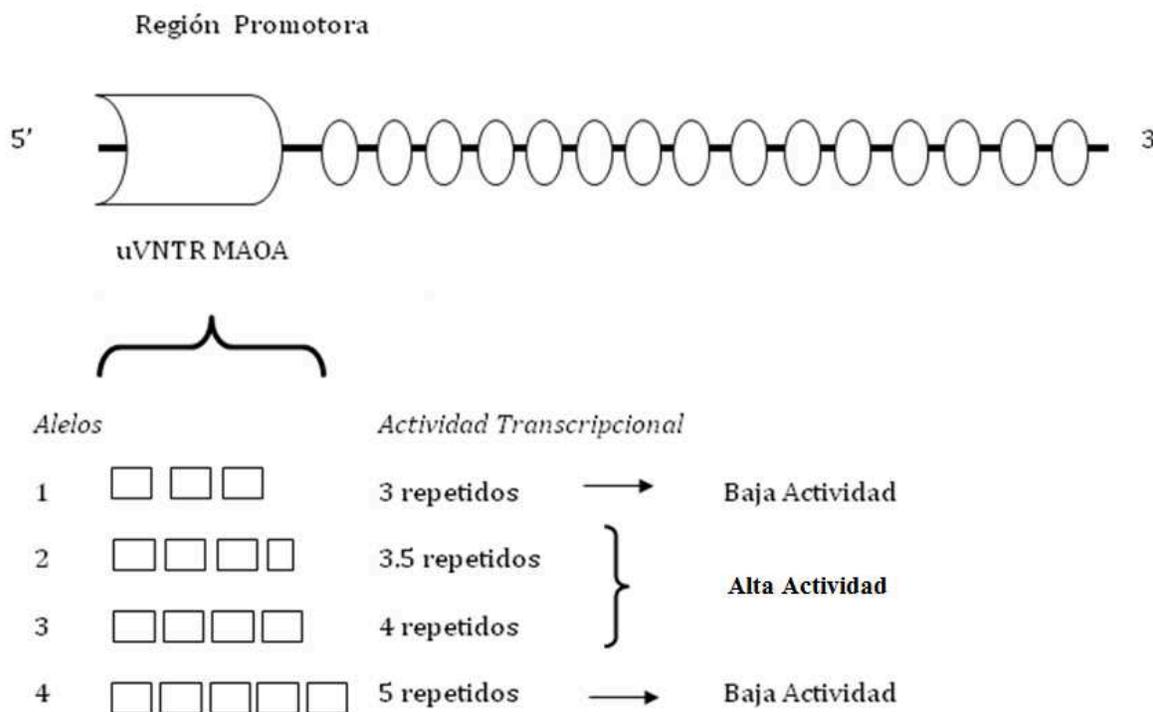
caracterizadas en base a sus propiedades bioquímicas. Aunque ambos tipos de enzimas se encuentran en el cerebro y en distintos tejidos a lo largo del cuerpo, presentan distribuciones celulares diferentes. La MAO-A metaboliza preferentemente Serotonina, Dopamina y Noradrenalina, mientras que la MAO-B actúa sobre las Feniltilaminas y la Benzilamina (Bach, et al., 1988, Berry, Jurorio & Peterson, 1994).



**Figura 2.5** Presencia de la enzima MAO-A en el espacio sináptico y dentro de la neurona.

El gen *MAO-A/uVNTR* está localizado en el brazo corto del cromosoma X entre las bandas Xp11.23 y Xp11.4 (Ozelius, et al. 1988), muy cerca del gen que codifica para la MAO-B. Se han descrito varios polimorfismos del gen que codifica para la MAO-A, uno de ellos se localiza en la región del promotor y es un número variable de repetidos en tandem (VNTR, por sus siglas en ingles) de una secuencia de 30 pares de bases (*MAO-A uVNTR*, [*u*= upstream, extremo superior en la zona promotora]); presentando distintos alelos del gen con 3, 3.5, 4 y 5 repeticiones, (Fig. 2.6) (Sabol et al., 1988).

Con dos variantes que modulan e influyen selectivamente en la transcripción de la proteína y en su actividad enzimática (Lesch, 2006): la *MAO-A/uVNTR H (High)* o de alta actividad transcripcional que consiste en 3.5 ó 4 repetidos y la *MAO-A/uVNTR L (Low)* o de baja actividad transcripcional que consiste en 3 ó 5 repetidos (Passamonti et. al. 2006).



**Figura 2.6** Representación del polimorfismo de la región promotora del gen MAO-A/uVNTR. Mostrando las cuatro variantes del gen y la actividad transcripcional correspondiente (tomado y adaptado Rivera, 2008).

Existen evidencias farmacológicas y genéticas que sugieren que variaciones en las secuencias estructurales o reguladoras del polimorfismo de MAO-A/uVNTR podrían estar asociados con variabilidad en el comportamiento y la fisiología humana (Sabol, Hu & Hamer, 1998). Evidencias farmacológicas sobre el polimorfismo MAOA/uVNTR, utilizando inhibidores de esta enzima (*IMAO*), en ratones *knock-out* con tendencias agresivas exacerbadas, han demostrado un decremento en conductas agresivas e impulsivas así como conductas sociales menos territoriales (Ferrari, et al., 2005); utilizando una cepa de ratones *knock out* MAO-A/uVNTR denominados *Tg8*, (una línea de ratones que fue generada para anular la expresión del gen MAO-A/uVNTR), muestran como características

principales un incremento significativo en conductas impulsivas y agresivas, aislamiento social, así como concentraciones elevadas de serotonina, concluyendo la importancia de la MAOA/uVNTR en la degradación de neurotransmisores como la serotonina, y que la conducta social e impulsiva con variantes de agresión se ve directamente afectado por la eliminación del gen que codifica para la enzima MAOA/uVNTR (Vishnivetskaya, Skriskaya, Seif & Popova, 2007; Scott, Bartolato, Chen & Shin, 2008).

Este polimorfismo, contribuiría, en parte, a las diferencias individuales tanto en la respuesta de las monoaminas en el sistema nervioso central, como en la cognición, y el procesamiento afectivo (Cerasa, et al., 2010), en humanos se ha relacionado con en el desempeño en tareas que evalúan funciones ejecutivas como la inhibición (Green, Braet, Johnson & Bellgrove, 2008).

En particular la expresión del polimorfismo MAO-A/uVNTR H (*Alta Actividad Transcripcional*) ha sido asociada con conductas impulsivas, en el desempeño en tareas de Inhibición, como en tareas tipo *Stroop* realizadas en adultos, donde se observó que los adultos hombres que contaban con el alelo MAO-A/uVNTR H presentaban un mayor número de respuestas incorrectas, que aquellos con el alelo MAO-A/uVNTR L (*Baja Actividad Transcripcional*). En otro estudio en adultos, utilizando pruebas que evalúan procesos de inhibición y autorregulación así como una escala de agresión, se determinó que las personas que expresan esta forma muestran más conductas impulsivas de riesgo, tienen una menor

capacidad de autoregular sus conductas contando con altos índices de agresión en las escalas (Passamonti et.al., 2006).

En un estudio de asociación entre el polimorfismo de MAO-A/uVNTR L y trastornos de la personalidad, se determinó la interacción entre la MAO-A/uVNTR H y el trastorno obsesivo compulsivo, así como con otro tipo de trastornos que afectan el óptimo desarrollo y funcionalidad de la inhibición como el TDAH; en el caso de la expresión del polimorfismo MAO-A/uVNTR L, se encontraron asociaciones con conductas de baja actividad, poca búsqueda de la novedad así como con trastornos de personalidad antisocial (Manuck et.al., 2000).

De esta forma se puede notar que el polimorfismo de MAO-A/uVNTR puede verse vinculado con las funciones ejecutivas en particular con la Inhibición y con el Temperamento como se explicará en el siguiente apartado.

## **Capítulo III. Temperamento**

Como se dijo anteriormente el temperamento constituye una de las diferencias individuales del ser humano, que pueden afectar el desarrollo de las funciones ejecutivas en particular la inhibición, existe un amplio cuerpo de literatura en población infantil, adulta y con trastornos del desarrollo, neuropsicológicos y psiquiátricos que ha vinculado el temperamento con la inhibición (Besteiro, Giraldez & Fernandez, 2002; Goldsmith, Lemery, Buss & Campos, 1999, Stallings, et al., 1996).

### **3.1 Conceptos generales de Temperamento**

A lo largo de la historia se ha observado el marcado interés por el estudio del temperamento en edades tempranas, por su atribución en la personalidad actuando como un precursor, por ser un factor heredable y por su influencia en la regulación de la conducta.

El temperamento hace referencia a una serie de características conductuales y emocionales individuales, manifestando el cómo los individuos reaccionan ante determinadas circunstancias. Suele tener una base genética, presenta correlatos biológicos identificables; y es estable a lo largo del tiempo, aunque a la par presente una cierta flexibilidad necesaria para la adaptación (Rothbart, Ahadi, Hershey & Fisher, 2001).

El temperamento se concibe como parte de un constructo fundamental en el desarrollo de la personalidad, donde funge como un factor heredable, de la personalidad de los padres, Eysenck (1967) plantea el origen y desarrollo de la personalidad a partir de la interacción funcional de cuatro factores fundamentales: el cognitivo (en particular la inteligencia), el connotativo (rasgos de carácter), el afectivo (rasgos de temperamento) y el somático (el tipo de constitución física del individuo).

Cloninger (1987) por su parte, quien junto con la teoría de Eysenck plantea un modelo psicobiológico del temperamento, lo define como la respuesta emocional automática ante experiencias internas y externas, basándose en las diferencias individuales de percepción y en otras habilidades que ha podido correlacionar con sistemas neuroquímicos y cerebrales.

Los investigadores dedicados a las patologías clínicas relacionan el temperamento con las diferencias individuales, que como tal son parte de los distintos estilos conductuales (Carey & McDevitt, 1978). Para los fisiólogos, la función del temperamento se dirige, ante todo, a la elaboración de los estímulos y la regulación de las conductas; al final, suelen definirlo como una característica básica de la autorregulación del organismo (Strelau, 1987). Otros lo han asociado con las diferencias interindividuales de las cualidades hereditarias de las personas (Buss & Plomin, 1984); mientras que para Goldsmith & Campos (1982) el concepto de temperamento está relacionado a aspectos reguladores de la

emoción, no regulan los procesos psicofisiológicos internos, sino los procesos sociales.

El término temperamento como se puede ver, ha sufrido de distintos cambios y ha sido abordado desde diversos puntos de vista, el interés en él, radica en la importancia que presenta como posible facilitador o inhibidor de conductas impulsivas o poco adaptativas (Izquierdo, 2002).

Si bien las definiciones son bastas y presentan direcciones tan divergentes en su estudio, es posible concretar concepciones actuales de temperamento utilizadas ya como líneas concretas de investigación (Lamb & Bornstein, 1987), presentándolo como:

- Un concepto amplio relacionado con las distintas dimensiones de la conducta, entendidas de manera individual.
- Un fenómeno que surge ya en la infancia y representa una especie de fundamento de la futura personalidad.
- Es relativamente estable en el tiempo, en comparación con otros componentes de la conducta, pero no puede observarse mientras no vayan cerrándose los procesos constitutivos de la personalidad.
- Puede verse modificado en sus manifestaciones por el influjo de su entorno sobre todo, por medio de las prácticas educacionales de los padres.
- Como regulador de la conducta.

### 3.2 Bases biológicas del Temperamento

Al ser heredable, el temperamento presenta distintos correlatos neurales, además de la participación de distintos sistemas neuroquímicos. Por sus características, al temperamento, se le ha relacionado principalmente con el sistema de las catecolaminas (dopamina, serotonina y noradrenalina), así como con la presencia de distintos genes (receptores y transportadores de dopamina, DRD4, DAT1 y serotnina SERT asi como con enzimas de degradación como la MAO-A) (Goldberg, 1993; Depue & Collins, 1999, Fresan, et al., 2007, Paredes, et.al, 2007; Stallings, Hewitt, Cloninger & Heath, 1996, Cloninger, Adolfsson & Svrakic, 1996, Ebstein, et.al, 1996).

El modelo psicobiológico planteado por Cloninger (1987), postula la existencia de tres rasgos básicos que conformarían al temperamento, y que conllevan un substrato biológico, siendo estos la *Búsqueda de la Novedad*, *Evitación al Daño* y la *Dependencia de la Recompensa*. En el caso de *Búsqueda de la Novedad*, se relaciona con el sistema dopaminérgico, especialmente en zonas ventrales medioencefálicas, desarrollando diversas investigaciones sobre la influencia de vías dopaminérgicas y de la codificación genética en los rasgos temperamentales, encontrando una asociación significativa entre la búsqueda de la novedad y el polimorfismo en el gen receptor *D4* de dopamina, así como con la degradación de la dopamina efectuada por la enzima *MAOA* (Ebstein, et.al., 1996, Ebstein, et al., 1998, Gallardo, Forero, Mydeu & Pueyo, 2009, Gunilla 2002, Díaz, Urraca, et al., 2006).

En el caso de las vías serotoninérgicas se han realizado diversos estudios de relación con escalas que evalúan rasgos de temperamento, encontrando una correlación significativa entre la evitación al daño y bajas concentraciones de serotonina en los receptores presinápticos (5HT1A, 5HT1D) y posinápticos (5HT2C, 5HT3) (Auerbach, et al., 1999).

Otros investigadores como Rothbart et al. (1994), asocian otro tipo de rasgos del temperamento como la Extroversión, el Autocontrol y la Afectividad Negativa, con distintos correlatos neurales, planteando la importancia de la corteza prefrontal en particular de regiones orbitofrontales y mediales, además de la interacción con el sistema límbico para la adecuada autoregulación de rasgos temperamentales como el Autocontrol y la Extroversión. Para Kochanska et al. (2000), el temperamento si bien es importante para la adecuada regulación conductual depende en gran medida de procesos atencionales implicando a la corteza prefrontal y la amígdala. Estos autores concluyen que gran parte del surgimiento, desarrollo y óptimo control de rasgos temperamentales, se dará a la par del crecimiento y maduración de distintas áreas cerebrales, siendo delimitantes el desarrollo de áreas corticales como la corteza prefrontal y la adecuada comunicación e interacción con vías subcorticales como el sistema límbico, así como la regulación de los sistemas de neurotransmisión de catecolaminas (Kagan, Reznick & Snidman, 1988; Zuckerman, 1991, Bush, Luu & Posner 2000).

### 3.3 Modelos de Temperamento

Antiguamente el temperamento era abordado como una parte esencial del constructo de la personalidad y por ello solo era estudiado de manera integral, una vez que los rasgos de carácter estaban formados y era posible determinar un tipo particular de personalidad.

Modelos subsecuentes como el de Cloninger (1987) desintegran este concepto de personalidad, en temperamento y carácter, determinando rasgos particulares para cada uno, postulando su modelo psicobiológico donde toma en cuenta factores hereditarios, pero también, la interacción con el medio ambiente en la construcción de experiencias, que como resultado estarían determinando la personalidad. Este modelo representó entre otros, un antecedente determinante en la elaboración de nuevos modelos, modelos que incluyen rasgos hereditarios y que están en constante interacción tanto con factores psicobiológicos como ambientales.

#### 3.3.1 Modelos de Temperamento en niños

Algunos otros investigadores, consideran a la niñez como el periodo ideal para ocuparse de los aspectos concernientes al temperamento (Lamb & Bornstein, 1987). Las principales cuestiones se refieren al origen del temperamento, sus modalidades, sus posibilidades de cambio y al papel que juega en el proceso, normal o anormal, del desarrollo individual. De ahí, que el temperamento se haya

convertido hoy en día en objeto de investigación dentro de la infancia y no en un apartado de la psicología de la personalidad adulta (Izquierdo, 2002).

Debido a esto se han formulado modelos basados específicamente en el desarrollo infantil, modelos que son sensibles al estudio único y exclusivo del temperamento como un factor determinante de autorregulación conductual o causante de las fallas de este.

En 1970, Thomas, Chess y Birch postularon, que parte importante en el entendimiento del temperamento en la infancia es la cualidad conductual innata de los niños y la influencia que ésta ejerce en el medio. Estos autores establecieron nueve categorías conductuales presentes desde el nacimiento: el nivel de actividad; la regularidad o ritmicidad de las funciones, principalmente las de la alimentación y el sueño; la aproximación o retirada a nuevos estímulos como alimentos, juguetes o personas; la adaptabilidad a situaciones nuevas; el umbral de respuesta a los estímulos; la intensidad de la reacción; la cualidad del humor; y la distractibilidad frente a los estímulos indeseables así como la persistencia y la capacidad de atención. Asimismo, señalaron la existencia de tres tipos temperamentales mixtos resultantes de la combinación de las categorías antes mencionadas: temperamento fácil (40% de su muestra), difícil (10%) y lento para adaptarse (15%); el porcentaje restante lo constituye la mezcla de estos tres tipos básicos.

Estos autores desarrollaron también el concepto de “*goodnes or poornes to fit*” término que hace referencia al grado (alto, bajo ó medio), en qué el tipo temperamental de un niño le permite adaptarse o no, a su ambiente.

Otro tipo de constructo para el estudio del temperamento es el de los rasgos, Goldsmith y cols. (1987) consideran que los rasgos de emotividad del niño, la actividad y la sociabilidad son dimensiones fundamentales del temperamento.

Siguiendo la línea de los rasgos temperamentales, Rothbart y cols. (2003) destacaron la autorregulación y la reactividad del niño como un elemento nuclear del temperamento. Su teoría está basada en tres componentes principales, que pueden ser observados de una forma más pura en niños de tres a siete años (Rothbart, Ellis, Rueda & Posner, 2003):

1. *Reactividad*: que constituye el estado interno del sujeto, se refiere a la velocidad, fuerza y valor (positivo o negativo) de la forma individual a la que respondemos a un estímulo novedoso del ambiente.
2. *Autorregulación*: que implica un proceso que puede modular la conducta presente en la reactividad facilitándola o inhibiéndola; estaría siendo sujeta a mecanismos como la atención, aproximación, retirada, ataque, inhibición conductual y autotranquilización. Dichos procesos pueden ser observados ya desde los primeros meses de vida.

3. *Inhibición*: es el mecanismo de autorregulación más sofisticado, refleja las diferencias individuales en la red atencional ejecutiva, definida como un conjunto de circuitos cruciales para controlar la atención y dirigirla hacia la información espacial y semántica. Esta comienza a emerger durante la última mitad del primer año de vida del niño madurando al menos durante el periodo preescolar.

Todos estos modelos buscan explicar qué es el temperamento, cómo contribuye a la capacidad de regulación de la conducta, especialmente durante la infancia, así como cuáles son los procesos o funciones que lo subyacen y por medio de los cuales es posible desarrollar un mecanismo para autorregular la propia conducta.

Conceptualmente esta interacción entre los diferentes niveles de reactividad, autorregulación e inhibición, son capaces de regular nuestras emociones y en consecuencia la forma en la que actuamos. Sin embargo, en niveles prácticos esto no es suficiente, si bien una de las funciones del temperamento como hemos visto es la capacidad de regular las emociones en favor de una conducta socialmente adaptativa, no es sino hasta que la interacción de otros procesos como los cognitivos aparecen, cuando es posible completar el sistema de autorregulación conductual.

El temperamento por tanto ejercerá una influencia no solo en la regulación de las emociones sino también en el efectivo autocontrol cognitivo; por medio de la identificación de tres factores temperamentales: 1. *Autocontrol*, que describe una constelación de estrategias cognitivas y atencionales cuya función principal es regular la conducta, gracias a la inhibición voluntaria, la modulación de respuestas y el automonitoreo; 2. *Extroversión*, en el cual se evalúan aspectos relacionados a la impulsividad, niveles de actividad y la cantidad de placer ante situaciones que implican riesgo y novedad; 3. *Afectividad Negativa*, que contempla emociones basadas en conductas antisociales, malestar, tristeza y miedo, (Rothbart 1981; Kochanska, 1995) y de la tendencia que tenga el niño a un factor en particular, siendo esto claramente observable durante los primeros años de vida.

Para fines de esta tesis será utilizado el modelo en niños planteado por Rothbart (1981), identificando los factores temperamentales propuestos.

### **3.4 Estudios de temperamento, genética e inhibición**

Diversos son los estudios realizados para conocer los procesos que permiten la regulación de la conducta, entender y controlar las diferencias individuales que facilitan o dificultan el óptimo desarrollo de distintos procesos cognitivos, así como la búsqueda de respuestas en la codificación genética. Para entender la posible asociación entre las diferencias individuales de los sujetos en el desarrollo de las funciones ejecutivas en particular de la inhibición se presentará de manera breve una serie de investigaciones en las que se busca observar la interacción entre dichas variables.

Las funciones ejecutivas como hemos visto juegan un papel importante en la capacidad de autorregulación conductual, a partir de procesos como la inhibición y mediante las diferencias individuales como se describía anteriormente. Para este estudio se han analizado dos de ellas, el temperamento y la genética. Existen diversas investigaciones que han buscado mostrar el efecto de estas variables por separado, analizando toda clase de poblaciones (niños, adolescentes, adultos, y personas con lesiones cerebrales), sin embargo muchas de ellas convergen en que la población que representaría de manera más pura estas variables es la población infantil, pues al ser variables biológicas aún no se ven tan fuertemente modificadas por el medio ambiente (Rothbart, 1986; Guerin, Gottfried, 1994, Kochanska, 1995; Caspi, 2000).

Para evaluar la asociación entre rasgos temperamentales y la ejecución en pruebas de inhibición, en niños menores a cuatro años, Gerardi-Caulton (2000), desarrolló una versión de la tarea *Stroop* (encargada de evaluar inhibición), para niños de 18 a 37 meses de edad, en la que se presentaba una tarea de conflicto espacial por medio de estímulos visuales, y se observaba la capacidad de atención de los niños en la presencia de estímulos que aparecían alternadamente en la parte derecha o izquierda de un monitor, la ejecución del niño consistió en presionar el botón que se encontraba delante de la posición del estímulo presentado. Los resultados mostraron la capacidad de inhibición de respuestas, basadas en la localización espacial de un estímulo, medido por puntajes de anticipación a la respuesta y puntajes certeros que es cuando respondían inmediatamente después de presentarse dicho estímulo. En relación con los resultados encontrados en la evaluación del temperamento se encontró que aquellos niños con mayor capacidad de inhibición conductual en la respuesta de conflicto espacial tenían puntajes altos en la escala de autocontrol. En el caso de respuestas anticipatorias en la ejecución de la tarea, se encontró una correlación negativa entre la anticipación y el factor de extroversión, es decir a mayor número de respuestas anticipadas mayores puntajes de extroversión (Rothbart, Ellis, Rueda & Posner, 2003); este estudio permite hacer un primer acercamiento a la relación entre el temperamento y la capacidad de inhibición en niños, a continuación se describirán investigaciones en población infantil de los 3 a los 7 años que buscan determinar una asociación entre los factores temperamentales y las funciones ejecutivas, entre ellas la inhibición.

En niños en edad preescolar el rápido desarrollo en áreas del cerebro como los lóbulos frontales facilita la maduración de funciones como la inhibición. En otro estudio donde se evaluaron a dieciocho niños con un media de 4.5 años, examinando la capacidad de inhibición y planeación, se buscó determinar la relación entre las ejecuciones en estas tareas y lo reportado por los maestros y los padres sobre el tipo de temperamento y el aprovechamiento escolar; encontrando que aquellos niños con rasgos de temperamento que facilitan el autocontrol y la autorregulación emocional presentaban altos puntajes en tareas de inhibición y planeación, en cambio los niños con rasgos impulsivos mostraban una pobre ejecución, además de menos interés en atender las instrucciones y mayor frustración en la realización de la tarea, siendo estos mismos niños los que mostraran menor aprovechamiento escolar (Less, 2008).

Los niños con edades de entre 3 y 5 años muestran un dramático incremento en procesos regulatorios tales como: flexibilidad, comprensión de reglas, atención ejecutiva, memoria de trabajo y control inhibitorio. Wolfe y Bell (2007), por su parte buscaron explicar la variabilidad existente de la edad y la ejecución, en tareas que evalúan las funciones antes mencionadas, en términos de diferencias individuales en temperamento, lenguaje y actividad eléctrica cerebral. Encontrando una relación directa entre la ejecución de los niños en tareas que implican inhibición de respuestas y el tipo de temperamento. De manera que los niños con menor edad (3 años) se mostraban más impulsivos para responder que los niños que tenían menor edad pero un temperamento con rasgos de autocontrol.

En un estudio en 302 gemelos de 3 a 16 meses (Goldsmith, et al., 1999), se observó la eficacia en tareas de atención ejecutiva, se evaluaron distintos rasgos temperamentales y su genética, se encontró una fuerte correlación entre los rasgos temperamentales de extroversión de *Gemelos Monocigotos* (Ver Glosario), el receptor a dopamina D4 y la eficacia en la ejecución de estas pruebas, siendo los gemelos monocigotos con rasgos de extroversión aquellos que tuvieron más problemas en la ejecución de la prueba, mostrando una mayor tendencia a la frustración y la ansiedad, así como menos atención a la tarea; de manera que al ser el temperamento un rasgo heredable, los gemelos monocigotos muestran la existencia de una influencia genética en el comportamiento, lo que sugiere de base la influencia genética del temperamento, así como las deficiencias para manejar la frustración (características del rasgo temperamental Extroversión, en presencia de un problema el mismo tipo de temperamento (Goldsmith, Lemery, Buss & Campos, 1999).

En otra investigación en niños de 4 años, utilizando pruebas de inteligencia, pruebas *Stroop* para evaluar inhibición, una escala de temperamento y el análisis del gen *DAT1* (transportador de dopamina), mediante un procedimiento de dos fases con pre y pos test, donde la primera fase pre-test, consistió en evaluar a niños de 4 y 6 años determinando un efecto significativo de la edad en las ejecuciones de los niños en pruebas tipo *Stroop*, siendo los niños de 6 años los que mostrarán mejores ejecuciones que los niños de 4; después de la primer evaluación se prosiguió a entrenar durante cinco sesiones a los niños de 4 años en pruebas de atención ejecutiva y pruebas *flankers*, que son pruebas donde se

muestran estímulos congruentes e incongruentes y se pide al sujeto que responda solo en la presencia de un estímulo incongruente, inhibiendo la distracción provocada por un estímulo congruente; en la fase final se realizó una evaluación pos test, donde se pudo observar una ejecución similar en pruebas de inhibición de los niños de 4 años con los niños de 6 años, sin embargo, los niños que mejores resultados obtuvieron y los cuales mostraban una ejecución más parecida a los niños de seis años, eran aquellos que contaban con el *alelo L corto* del gen *DAT1*, así como rasgos de temperamento considerados positivos que de acuerdo a la literatura facilitan el efectivo autocontrol de la conducta, concluyendo la heredabilidad de rasgos temperamentales (Autocontrol, Extroversión, Afectividad Negativa) y la asociación de genes en pruebas cognitivas, así como se pudo observar la capacidad de entrenamiento de funciones como la inhibición, aun en edades tempranas (Rueda, et al., 2005).

En el estudio del gen MAO-A/uVNTR, no existen investigaciones hasta el momento en niños, que evalúen funciones ejecutivas o temperamento, a pesar de que diversos autores consideran que es posible la influencia medio ambiental, temperamental y del desarrollo de la inhibición en la niñez, sobre la conducta impulsiva y agresiva en adultos, ninguno de ellos ha trabajado en esta población, de manera que los estudios encontrados en relación a la MAO-A/uVNTR e inhibición es únicamente en población adulta.

## **Capítulo IV. Planteamiento y Justificación del problema**

El estudio de las funciones ejecutivas a pesar de ser muy amplio y diverso presenta limitaciones en su interacción con otro tipo de variables como el temperamento y la genética, importantes debido a que proveen de diferencias individuales en el desarrollo de las funciones ejecutivas.

Tomar en cuenta variables como los genes, permite poner de manifiesto si la presencia de distintos genes ejerce influencias funcionales sobre la conducta y la cognición, a través de evidencia científica para entender el desarrollo no solo de funciones ejecutivas sino también de otras funciones y procesos cerebrales. Si bien su estudio en relación a genes particulares como el D4, DAT1, 5HTT, COMT (Bishop, et al., 2006; Meyer-Linderberg, et al., 2005, Barnett, et al., 2010; Barnes, et al., 2011); entre otros, se ha incrementado, es, la investigación en el polimorfismo de MAO-A/uVNTR el cual se encuentra limitado a población adolescente y adulta, dejando fuera la población infantil. La presencia de este polimorfismo se encuentra asociada a incapacidades para inhibir adecuadamente la conducta reaccionando de manera impulsiva y tomando decisiones arriesgadas y poco benéficas para el individuo, observando deficiencias en adultos de funciones ejecutivas como la inhibición, autorregulación y toma de decisiones.

Otros estudios han asociado además este polimorfismo con la presencia del maltrato físico y emocional en la infancia, lo cual conduce al adulto a presentar estas conductas impulsivas, arriesgadas e incluso violentas (Frazzetto, 2007, Buckholtz & Meyer-Linderberg, 2007, Martin, Perea, Morabet & Navarro, 2008), asociándolo en algunos casos con una personalidad antisocial (Gunilla, 2002, Diaz, et al., 2006, Gallardo, Forero, Maydeu & Pueyo, 2009), a pesar de ello no existen investigaciones que busquen la presencia del polimorfismo y su influencia funcional en la conducta, en niños.

El estudio del temperamento por su parte no es ajeno a lo antes mencionado, se ha encontrado que el tipo de temperamento fungirá como un predictor importante de la personalidad (Doherty, 1997), debido a esto su estudio se ha limitado a investigaciones con fines clínicos que buscan determinar trastornos futuros de la personalidad en adultos, como los trastornos externalizados de la conducta caracterizados por el trastorno obsesivo compulsivo, el TDAH (Díaz, et al., 2006), ó trastornos de conducta antisocial (Gallardo, Forero, Maydeu & Pueyo, 2009), sin embargo se ha relegado su estudio en ámbitos de investigación científica, en población sana y de manera particular en niños menores a los seis años; dejando de lado sus implicaciones como uno de los principales factores de las diferencias individuales en la capacidad de autorregulación conductual, así como en la contribución que pudiera tener sobre el desarrollo de funciones ejecutivas como la inhibición, primordial para lograr un adecuado autocontrol de la conducta en beneficio de una mejor respuesta.

Es por ello que para comprender y facilitar el entendimiento en el desarrollo de las funciones ejecutivas, es necesario el apoyo interdisciplinar de campos como la genética, el estudio de rasgos temperamentales (Izquierdo, 2002), y de manera particular de la neuropsicología, que busca establecer un puente entre los aspectos anatómicos del cerebro y la fisiología de los mismos evaluando los efectos funcionales de la conducta, a partir de la evaluación, la descripción, el diagnóstico, la intervención y la investigación tanto de la normalidad como de posibles alteraciones cognitivas y conductuales que se producen como resultado de una afectación funcional o estructural (Ostrosky, Ardila, 1991).

Por lo que resulta importante no dejar de lado el estudio interdisciplinar de variables que determinan las diferencias individuales entre los seres humanos, en particular para esta tesis aquellas implicadas en el desarrollo de las funciones ejecutivas, *inhibición*, como el polimorfismo *MAO-A/uVNTR* y los rasgos de temperamento como el *Autocontrol* y la *Extroversión*, que en conjunto pueden proveer a la inhibición de una óptima función.

## Capítulo V. Método

### Pregunta de Investigación

¿Existen diferencias en la ejecución de tareas de inhibición en niños de 3-7 años, de acuerdo al tipo de polimorfismo MAO-A/uVNTR y el factor temperamental?

### Objetivo General

Determinar si contar con distinto genotipo de MAO-A/uVNTR, (alta o baja actividad transcripcional) y con un tipo particular de temperamento (Extroversión y Autocontrol), está asociado con diferencias en la capacidad de inhibición en tareas neuropsicológicas en una muestra de niños de 3 a 7 años.

### Objetivos Específicos

- Describir si existen diferencias en la ejecución de niños de entre 3 y 7 años en pruebas que evalúan inhibición.
- Identificar los factores de temperamento que presentan los niños evaluados.
- Identificar la forma del polimorfismo de MAO-A/uVNTR que presentan los sujetos analizados sea MAO-A/uVNTR alta actividad transcripcional o MAO-A/uVNTR baja actividad transcripcional.
- Explorar la interacción entre el desempeño de los niños en pruebas que evalúan inhibición de acuerdo a la edad, y el tipo de polimorfismo MAO-A/uVNTR presentado y el factor temperamental.

## **Hipótesis**

### **Hipótesis de Investigación**

H1. Existirán diferencias en la ejecución de niños de 3 a 7 años en pruebas que evalúan inhibición.

H2. Existirá una interacción entre el tipo de polimorfismo MAO-A/uVNTR de alta o baja actividad transcripcional y el tipo de temperamento en la ejecución de niños de 3 a 7 años en pruebas que evalúan inhibición.

H3. Los niños con genotipo de baja actividad transcripcional y temperamento de Autocontrol obtendrán resultados más eficientes que los de genotipo de alta actividad transcripcional y temperamento de Extroversión en las pruebas de inhibición.

### **Hipótesis Estadísticas**

H1. Existirán diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de niños de 3 a 7 años en pruebas que evalúan inhibición ( $p < 0.05$ ).

H2. Existirán diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de polimorfismo MAO-A/uVNTR de alta o baja actividad transcripcional y el tipo de temperamento en la ejecución de niños de 3 a 7 años en pruebas que evalúan inhibición ( $p < 0.05$ ).

H3. Los niños con genotipo de baja actividad transcripcional y temperamento de Autocontrol obtendrán resultados significativamente más eficientes que los de genotipo de alta actividad transcripcional y temperamento de Extroversión en pruebas de inhibición ( $p < 0.05$ ).

## **Variables**

### Variables Independientes

- Edad: 3 - 7 años
- Polimorfismo MAO-A/uVNTR: *Baja Actividad Transcripcional*  
(Alelo 1 [3R] y 4 [5R])  
*Alta Actividad Transcripcional* (Alelo 3 [4R])
- Factores de Temperamento: *Extroversión, Autocontrol*

### Variables Dependientes

- Ejecución en las pruebas de Inhibición  
(Ángel/Diablo, Stroop Día/Noche, Puño/Dedo, Demora del Regalo)

## **Tipo de Estudio y Diseño**

Estudio: Correlacional-Causal

Diseño: No Experimental

Transversal

## **Muestra**

Por las características de la investigación se seleccionó una muestra no probabilística, evaluando a 146 niños de 3 a 7 años, (Media= 58 meses, DE= 11.324) estudiantes de nivel preescolar de un colegio privado de la ciudad de México, 84 del sexo femenino (Media= 59 meses, DE= 11.113) y 62 del sexo masculino (Media= 57 meses, DE= 11.630).

Todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación, los padres aceptaron que sus niños participaran en la investigación por medio de un consentimiento firmado.

## **Criterios de Inclusión**

- Niños de entre 3 y 7 años.
- Contar con la aprobación de los padres para su participación en el estudio.

## **Criterios de Exclusión**

- Presentar alguna alteración neurológica y/o psiquiátrica.
- Alteraciones prenatales perinatales y posnatales.
- Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia.
- Alteraciones visuales y auditivas.

## **Instrumentos**

### **Cuestionario de *Datos Generales e Historia Clínica***

Es un cuestionario en el que se obtuvieron los datos generales de los participantes (nombre completo, fecha de nacimiento, grado escolar, y nombre de los padres o tutores). Cuenta con diversas preguntas sobre antecedentes familiares de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

### **Pruebas Psicológicas**

#### **A). Pruebas Neuropsicológicas de Funciones Ejecutivas –Inhibición-**

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

Es una batería de pruebas neuropsicológicas utilizada para población mexicana, que abarca un rango de edad de los 3 a los 7 años, encargada de evaluar funciones ejecutivas (Tabla 5.1). Consta de 16 pruebas divididas en tres factores: inhibición, flexibilidad y memoria.

**Tabla 5.1** Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para preescolares

<b>Funciones Ejecutivas</b>	<b>Prueba</b>
<b>Inhibición</b>	<b>Ángel/Diablo</b>
	<b>Día/Noche</b>
	<b>Puño dedo</b>
	<b>Demora del regalo</b>
	Demora de la gratificación
Flexibilidad	Categorización (A)
	Categorización (B)
	Cajones
	Falsa Creencia
	Falsa Creencia de Lugar
	Absurdos
	Laberintos
Memoria de Trabajo	Hora de la Comida
	Cubos de Corsi en regresión
	Dígitos en Regresión
	Cartero

La batería fue aplicada en su totalidad sin embargo solo se utilizaron para esta tesis los resultados de las pruebas que evaluaban inhibición, descritas a continuación:

### **1.- Ángel/Diablo**

Evalúa la capacidad para inhibir una instrucción dada, se muestran al niño dos muñecos, un ángel y un diablo, se explica que estos le darán instrucciones pero que únicamente debe hacer lo que le pida el ángel e ignorar lo que le pida el diablo. Se registra el número de aciertos, movimientos parciales y errores.

## **2.-Stroop Día/Noche**

Valoran factores de tipo atencional y de inhibición evaluando la interferencia que se produce cuando se pide una respuesta mientras se inhibe otra complementaria. El evaluador inicia preguntando al niño ¿cuándo es que sale el sol (en el día), y la luna (en la noche)?; para luego mostrar dos tarjetas, una con un sol dibujado y otra con una luna, la regla del juego, se dice al niño es: decir noche cuando vea la tarjeta con el sol, y decir día cuando vea la tarjeta con la luna; una vez comprendida la instrucción se presentan dieciséis tarjetas (ocho soles y ocho lunas) de manera alternada. Registrando la respuesta dada, contabilizando aciertos, intrusiones y el tiempo que tardó en nombrar cada tarjeta.

## **3.- Puño/Dedo**

Otra de las pruebas de inhibición, se encarga de determinar la habilidad para mantener en mente las reglas dadas e inhibir una respuesta permitiendo además observar cierto nivel de control motor fino. El evaluador muestra pide al niño que al igual que él muestre su puño, luego en lugar del puño muestre su dedo índice cerrando los demás dedos, enseguida se pide que cuando el evaluador muestre su puño (se muestra) él muestre su dedo, y viceversa, al mostrar el evaluador el dedo, el niño deberá mostrar su puño. Se registra el número de aciertos errores y movimientos parciales.

#### **4.- Demora del Regalo**

La indicación que se les da a los niños, es que recibirán un regalo por que trabajaron muy bien, este regalo es una sorpresa, por lo que debe mirar a otro lado mientras el evaluador lo envuelve; el regalo es envuelto ruidosamente durante un periodo de 30 segundos, registrando el número de veces que voltea de reojo (1punto) y el número de veces que lo hace completamente (2 puntos), así como el tiempo que tardo en voltear por primera vez.

## **B). Cuestionario de Conducta Infantil (CBQ versión corta)**

(Rothbart, Ahadi, Hershey, Fisher, 2001)

Es un cuestionario hecho para padres que permite valorar el tipo de temperamento y sus componentes en niños de 3 a 7 años. Consta de 94 reactivos que componen 15 escalas, agrupadas en tres grandes factores de temperamento:

**a). Extroversión:** Implica un tipo de temperamento social pero impulsivo, que se compone por aspectos relacionados a niveles de actividad altos así como un elevado placer en presencia de situaciones que implican riesgo y novedad.

**b). Autocontrol:** Se describe como un tipo de temperamento que favorece estrategias cognitivas y atencionales cuya función principal es regular la conducta y las emociones gracias a la inhibición voluntaria, la modulación de respuestas y el automonitoreo, donde se incluyen escalas de atención, control inhibitorio, sensibilidad perceptual y placer de baja intensidad.

**c). Afectividad Negativa:** Refleja un tipo de temperamento que descrito en niveles altos muestra una variedad de estados de ánimo basados en conductas antisociales que incluyen la ira, culpa, el temor, la tristeza y el nerviosismo.

A continuación se muestran las escalas que contiene cada factor así como se muestran algunos ejemplos de los reactivos de las escalas (Tabla 5.2).

Tabla 5.2 Organización de la CBQ short Form

Factor	Escala	Ejemplos de Reactivos
<b>Extroversión</b>	<i>Nivel de Actividad</i>	Mi hijo/a: 1. Da la impresión de que siempre tiene prisa cuando se mueve de un sitio a otro.
	<i>Placer de alta Intensidad</i>	10. Le gusta jugar de forma tan salvaje y arriesgada que podría hacerse daño.
	<i>Impulsividad</i>	51. Tiende a decir lo primero que se le ocurre sin pararse a pensar sobre ello.
	<i>Timidez</i>	37. A veces es tímido/a, incluso con gente que conoce desde hace tiempo.
	<i>Aproximación</i>	6. Antes de un acontecimiento emocionante, es tanta su excitación, que tiene problemas para estarse quieto.
<b>Autocontrol</b>	<i>Focalización de la Atención</i>	71. Cuando juega con un rompecabezas o juegos de construcción, se queda concentrado en lo que está haciendo y trabaja durante mucho tiempo.
	<i>Control Inhibitorio</i>	81. Puede parar fácilmente una actividad cuando se le dice "no".
	<i>Placer de baja Intensidad</i>	65. Disfruta mirando los dibujos de los libros.
	<i>Sensibilidad perceptiva</i>	47. Se da cuenta rápidamente de cualquier detalle nuevo en el "cuarto de estar".
	<i>Sonrisa y Risa</i>	77. Sonríe mucho a la gente que quiere.
<b>Afectividad Negativa</b>	<i>Ira / Frustración</i>	30. Se siente bastante frustrado cuando se le impide hacer algo que no quiere hacer.
	<i>Malestar</i>	9. Se siente bastante incómodo cuando se moja o pasa frío.
	<i>Miedo</i>	23. Le asustan los ruidos altos.
	<i>Tristeza</i>	27. Parece sentirse triste cuando no puede finalizar alguna tarea.
	<i>Autotranquilización</i>	34. Cuando se enfada por algo, suele estar molesto durante 10 minutos o más.

*Descripción de las escalas que contiene cada factor en la prueba CBQ (Ver Anexo 1), además de mostrar ejemplos de los ítems de las escalas.*

El CBQ en su versión corta fue validado y estandarizado con una población 1,189 niños estadounidenses en edades de tres a siete años. Debido a la falta de estandarización en población mexicana se realizó un estudio estadístico de la muestra evaluada, obteniendo la Consistencia Interna del instrumento con un Alpha de Cronbach= .813, con un No. de ítems= 94.

Este cuestionario fue traducido al español y adaptado para población mexicana por el Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, UNAM (Ostrosky, et al, 2009).

### **Escenario**

Tanto las pruebas de la Batería de Funciones Ejecutivas para niños preescolares como la extracción de la muestra genética se realizaron en el aula de la escuela de los niños. Esta habitación estuvo libre de ruido y de cualquier otra distracción; además de contar con una mesa para colocar el material de las pruebas y dos sillas, una para el evaluador y otra para el evaluado.

## **Procedimiento**

Para acceder a los niños se concertó una junta con los padres por parte del equipo de investigación para explicar el objetivo y desarrollo de la investigación, así como el procedimiento de extracción de ADN, los padres que estuvieron de acuerdo con que sus niños fueran partícipes, debieron firmar una Carta de Consentimiento informado, en la cual se especificaba en qué consistía su participación, además de que sería necesaria la donación de una muestra de ADN por medio de la saliva de los niños.

El procedimiento constó en la valoración de los niños por medio de la historia clínica de cada uno, para determinar que los participantes cubrieran los criterios de inclusión. La historia clínica fue enviada a los padres con ayuda de las maestras, en sobres sellados, cada sobre contenía un formato de Historia Clínica.

Una vez con la valoración de los niños que participarían en el estudio se realizó la sesión de evaluación individual donde se aplicaba la Batería de Funciones Ejecutivas para niños Preescolares, la duración era de 40 min aprox. y se realizó en un aula del colegio durante horas escolares.

En un segundo sobre sellado se envió a los padres el Cuestionario de Conducta Infantil (CBQ short form) para la valoración del Temperamento.

### ***Procedimiento de Extracción, Tratamiento y Genotipificación de ADN***

Concluidas las evaluaciones se realizó la obtención de muestra de ADN, las células fueron obtenidas frotando la parte interna de las mejillas con cepillos estériles en seco. La extracción y análisis de ADN se hizo en colaboración de la M. en C. Beatríz Camarena Medellín y M. en IBB Alejandro Aguilar, del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRF).

La toma de muestra de saliva se realizó a través del Protocolo de Extracción de ADN de cepillos bucales. El ADN se extrajo de las células del epitelio bucal, se extrajo el cepillo del tubo y por medio del kit *“DNA Purification from a Buccal Brush Using the Genra Puregen Buccal Cell”*, se asilo el ADN.

Una vez extraído el cepillos y siguiendo las instrucciones del fabricante se aplicó 100  $\mu$ l de solución de precipitación de proteínas, la muestra se agitó durante 20 segundos con ayuda de un agitador vortex a alta velocidad dejándose después por 5 minutos en hielo, se centrifugó por 3 minutos 14 000 x g, y se rescató el sobrenadante. El sobrenadante se transfirió a un tubo que contenía 300  $\mu$ l de isopropanol, se agitó por inversión durante 2 minutos y se centrifugó a 11,000 x g por 5 minutos. El sobrenadante se tiró y se lavó el pellet con etanol al 70%, se centrifugó nuevamente por 1 minuto. Se desechó el sobrenadante y el tubo se dejó sobre un papel absorbente.

Los pellets secos se disolvieron en solución TE conteniendo 10 mM TRIS y EDTA 1 mM con un pH8.

La concentración del ADN se midió con ayuda de un nanodrop; la concentración se ajustó a 50 ng/  $\mu$ l.

### ***Amplificación del Polimorfismo MAOA/uVNTR***

La PCR es una técnica de biología molecular que sirve para amplificar un fragmento de ADN particular, generando un número n de copias del fragmento de la cadena de ADN molde. Para la realización de esta tesis se realizó PCR de punto final para amplificar el polimorfismo MAO-A/uVNTR que es un número variable de repeticiones en tándem.

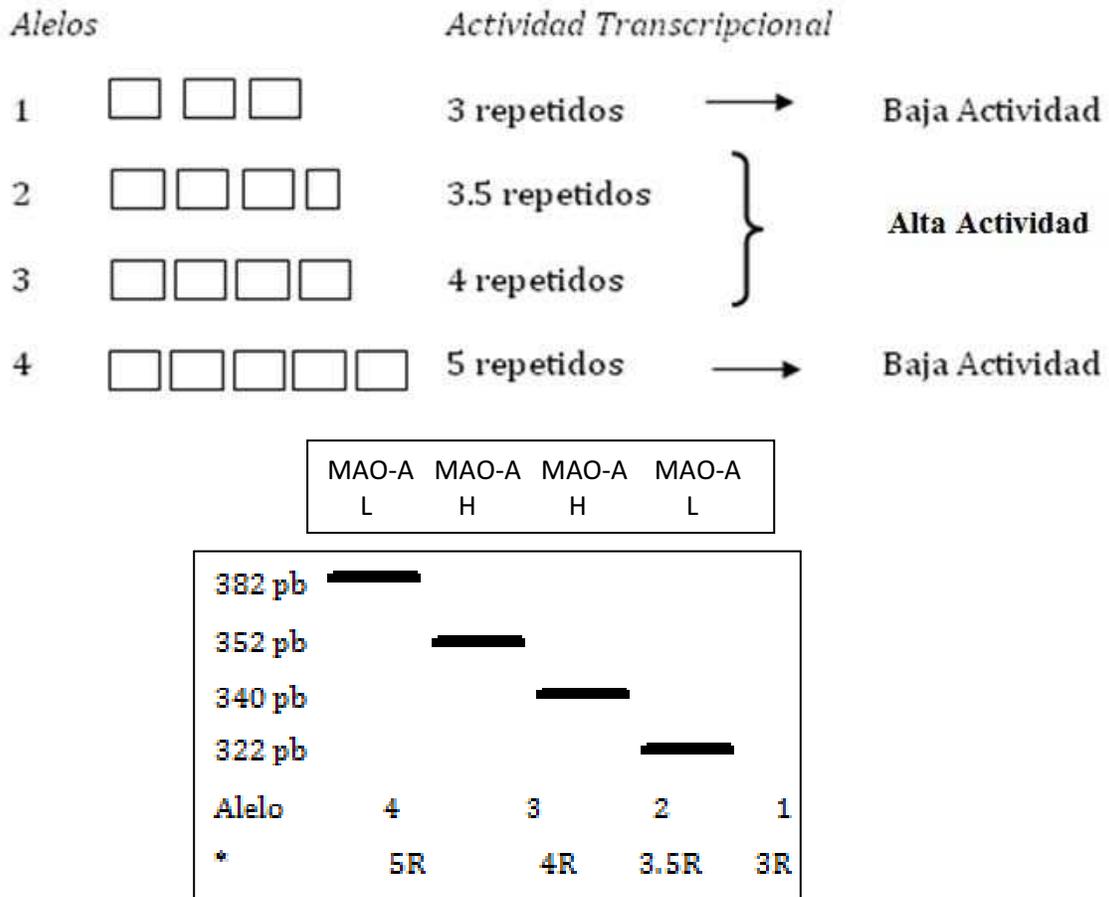
En la cadena de ADN (cadena molde), de la muestra recolectada se colocan dos cebadores o *primers*, que delimitan la zona de ADN a amplificar, cada uno de ellos es complementario a una de las dos hebras del ADN, uno se coloca a partir de 5' a 3' y el otro de 3' a 5', delimitando el inicio y el termino de la zona de transcripción, en este caso del gen de la MAO-A/uVNTR. Para comenzar a transcribir se estableció el tiempo para que el cebador corra y se detenga cuando el tiempo termine, transcribiendo solo la región de interés. El *primer* Forward (FWD) es el encargado de delimitar en donde comienza la amplificación y el *primer* Reward (RWD) delimita donde termina la amplificación, estos se localizan a

una distancia considerable antes y después del polimorfismo. Colocándolos de la siguiente manera *Sense Orientation* donde inicia la amplificación (5'-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3'), 5' y *Antisense Orientation*, donde termina de amplificar (5'-GAA CGG ACG CTC CAT TCG GA-3') (Sabol et.al., 1998).

Para amplificar se transcribe el ADN una y otra vez, hasta que se obtiene un número considerable de replicas dejando amplificada solo la región de interés. Este procedimiento arroja en un primer paso 4 cadenas de ADN, 2 molde y 2 copias, a las dos copias se les someten al mismo procedimiento de transcripción, obteniendo en total 6 cadenas de nucleótidos que se aumentarán sistemáticamente de manera exponencial hasta conseguir un número adecuado de copias.

La reacción de PCR se realizó en un volumen final de 12.5 µl conteniendo 1.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 200 µM de cada oligonucleótido, 0.2 µM de dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.25 U de Taq polimerasa "Go Taq Flexi" de Promega y 50 ng de ADN genómico. Después de 10 min. de desnaturalización a 95 °C, se realizaron 35 ciclos con las siguientes condiciones: 1 min. a 95°C, 1 min. a 62°C y 1 min. a 72°C. Se finalizó con un paso de 4 min. a 72°C. Los productos de PCR fueron analizados mediante electroforesis en geles de agarosa tipo Metaphor al 2.5% y revelados con bromuro de etidio visualizados con luz UV.

Esta técnica revela el orden específico de nucleótidos que conforman al gen, a través del número de repeticiones de los alelos determinando tanto los pares de bases como los alelos. Permitiendo la identificación del tamaño de los fragmentos, observándolo de la siguiente manera (Fig. 5.1).



**Figura 5.1** Se muestra el patrón de bandas que indica la variabilidad genotípica asociada al polimorfismo MAO-A/uVNTR. Siendo R el número de repeticiones de la secuencia de 30 pb de la región promotora del gen. Mostrando los Alelos 4 (5R), Alelo 3 (4R), Alelo 2 (3.4R) y Alelo 1 (3R).

## Análisis de Datos

### Análisis de datos Neuropsicológicos

Para las pruebas que evalúan inhibición se tomaron los siguientes puntajes mostrados en la tabla 5.3.

**Tabla 5.3** Datos Neuropsicológicos

<b>Prueba</b>	<b>Datos para el Análisis</b>
Ángel/Diablo	Sumatoria de los <i>Errores</i>
Stroop Día/Noche	Sumatoria de los <i>Aciertos</i>
Puño/Dedo	Sumatoria de <i>Errores Parciales y Completos</i>
Demora del Regalo	Sumatoria del <i>No. de veces que Volteo de Reajo y Completamente.</i>

*Se muestran los datos que serán tomados en cuenta para el análisis estadístico de las pruebas neuropsicológicas.*

Para el análisis de los datos neuropsicológicos y su interacción se utilizará el programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versión 12.0 para Windows, dividiendo el estudio en la interacción de la edad y la ejecución de los niños en las pruebas de inhibición realizando un *Análisis Factorial ANOVA*, además de un estadístico de comparaciones múltiples *PostHoc de Tukey* para conocer cuál de los grupos difiere del resto.

Una vez que se identificaron las diferencias en las ejecuciones de los niños en las pruebas de inhibición se realizará un *Análisis Multivariado de Varianzas (MANOVA)*, para conocer la interacción entre el tipo de temperamento y la actividad transcripcional de la MAO-A/uVNTR con las pruebas de Inhibición; este es un análisis estadístico que permite observar la interacción entre varias variables independientes con varias variables dependientes, dando como resultado todas las posibles interacciones.

## **Análisis de datos de Temperamento**

El Children's Behavior Questionnaire (CBQ) en su versión corta es un cuestionario con una duración de aproximadamente 40 minutos, en el que cada reactivo es respondido de acuerdo a una escala tipo Likert que va desde 1= Falso en Extremo hasta 7=Cierto en Extremo, con un puntaje NA=No aplicable, para casos en los que los padres no estén seguros de que la conducta planteada se dé en sus hijos. Se asigna un puntaje invertido donde 7 (Cierto en Extremo) se convierte en 1pto, hasta 1 (Falso en Extremo) que se convierte en 7ptos.

Los puntajes son obtenidos con base en el promedio de los reactivos Aplicables, descartando los NA; estos puntajes son clasificados de acuerdo a cada escala (Nivel de Actividad, Ira/Frustración, Aproximación/Anticipación, Atención Focalizada, Malestar, Autotranquilización, Miedo, Placer de Alta Intensidad, Impulsividad, Control Inhibitorio, Placer de Baja Intensidad, Sensibilidad Perceptiva, Tristeza, Timidez y Sonrisa/Risa), de cada factor (Extroversión, Afectividad Negativa, Autocontrol) obteniendo un puntaje total por escala y en su conjunto por factores. Para fines de esta investigación únicamente se tomarán en cuenta los puntajes obtenidos en los factores de *Autocontrol* y *Extroversión*.

Para el análisis estadístico de esta variable se utilizará la *prueba Análisis Multivariado de Varianzas (MANOVA)*, para observar la interacción con el resto de las variables.

## **Análisis Genético**

Para el análisis de la genética se formaron dos grupos de alta y baja actividad transcripcional, sin embargo es importante esclarecer cómo y por qué fue agrupada de esta manera la población de estudio.

Debido a que el gen de la MAO-A/uVNTR está Ligado al cromosoma X, las mujeres al contar con dos cromosomas X, pueden ser heterocigotas y no es posible saber cuál de los dos alelos está inactivado por lo que no pueden ser caracterizados con certeza funcionalmente como correspondientes a una expresión de alta o baja actividad transcripcional (Nordquist & Oreland, 2007), de manera que este grupo representaría un grupo intermedio de actividad transcripcional, lo que provocaría varianza que no podría ser explicada. Como solución a este grupo, distintos estudios a partir de la investigación de MAO-A/uVNTR en otras células de la sangre han coincidido en agrupar a las mujeres heterocigotas con el grupo de homocigotas de baja actividad, por su comportamiento en otras células del cuerpo (Fan, Fosella, Sommer, Wu, Posner, 2003; Frazzetto, Lorenzo, Carola, Proietti, Sokolowska, Siracusano, et.al., 2007); resultando dos grupos:

1.- Baja Actividad Transcripcional: Conformado por los portadores de los alelos 1 (3R) y 4 (5R).

2.- Alta Actividad Transcripcional: Conformado por los portadores del alelos 3 (4R).

Para el análisis estadístico de esta variable como se dijo anteriormente se utilizará la prueba *Análisis Multivariado de Varianzas (MANOVA)*, para observar la interacción con el resto de las variables.

### **Consideraciones Éticas**

Se solicitó el consentimiento de los padres o tutores de los niños en una carta, donde se informó sobre la participación de sus hijos en la investigación, en la que se realizaron evaluaciones neuropsicológicas de funciones ejecutivas, así como que se requeriría de la participación de los padres para responder a un cuestionario sobre el Temperamento de sus niños.

El equipo de investigación a su vez se comprometió a mantener bajo completa confidencia la información proporcionada por los padres, utilizando los datos única y exclusivamente para los fines de la investigación.

## Capítulo VI. Resultados

La muestra total constó de ciento cuarenta y seis niños de 3 a 7 años, de los cuales 84 eran mujeres y 62 hombres. Los grupos de edad constaron de: 3-4, 4-5, 5-6 y 6-7 años (Tabla 6.1).

**Tabla 6.1** N de niños en cada grupo de edad

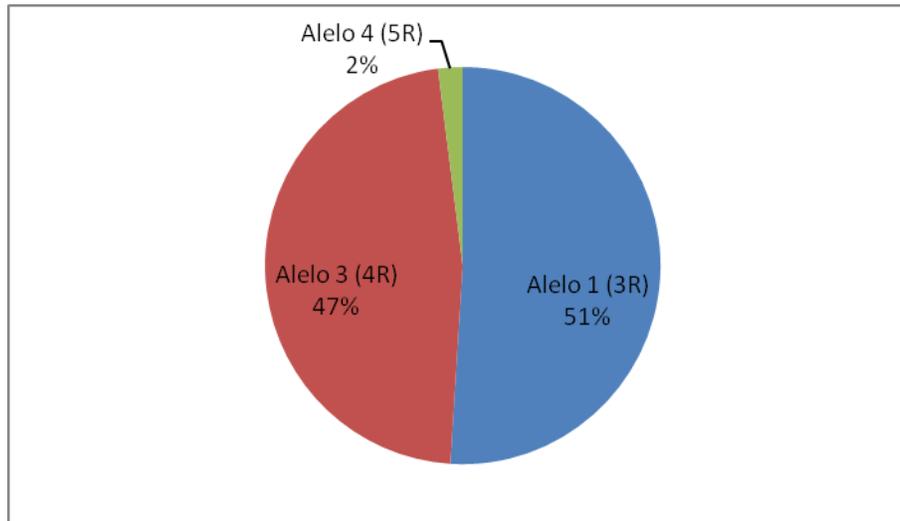
<b>Grupo de Edad</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
3-4	35	24%
4-5	42	28.8%
5-6	50	34.2%
6-7	19	13%
Total	146	100%

El tipo de temperamento observado en la muestra de esta población, se distribuyó de la siguiente manera de acuerdo a los puntajes obtenidos en Extroversión y Autocontrol (Tabla 6.2).

**Tabla 6.2** N de niños correspondiente al tipo de temperamento

<b>Grupo de Temperamento</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Extroversión	95	65%
Autocontrol	51	35%
Total	146	100%

El análisis de ADN en esta muestra de la población demostró la existencia de tres distintos alelos del gen MAO-A/uVNTR: Alelo 1 (3R) con un 51% de la población, Alelo 3 (4R) con un 47% de la población y Alelo 4 (5R) con un 2% de la población (Grafica 6.1).



**Grafica 6.1** Distribución de la muestra de acuerdo al polimorfismo de MAO-A/uVNTR. Los alelos 1 y 4 corresponden a una actividad transcripcional del gen MAO-A/uVNTR de baja actividad transcripcional, mientras que el Alelo 3 corresponde a una actividad transcripcional del gen MAO-A/uVNTR de alta actividad transcripcional.

Para la muestra de 3 a 7 años no se observaron diferencias significativas entre el sexo y el desempeño de los niños en las tareas de funciones ejecutivas que evalúan Inhibición (Ángel/Diablo [ $F=1.047$ ,  $p=.308$ ]; Día/Noche [ $F=.025$ ,  $p=.873$ ]; Puño/Dedo [ $F=2.327$ ,  $p=.129$ ]; Demora del Regalo [ $F=.471$ ,  $p=.493$ ]. Ni tampoco entre el tipo de Temperamento (Extroversión [ $F=.120$ ,  $p=.638$ ]; Autocontrol [ $F=.104$ ,  $p=.996$ ]). Ni en el tipo de polimorfismo (MAO-A/uVNTR alta actividad transcripcional [ $F= 1.653$ ,  $p=.180$ ] MAO-A/uVNTR baja actividad transcripcional [ $F=2.015$ ,  $p=.115$ ]).

## Edad/Inhibición

Respecto a la asociación entre la edad y las ejecuciones de los niños en las pruebas de inhibición se encontraron diferencias significativas, a partir de la prueba *ANOVA Factorial* entre los grupos, por lo que se realizó una prueba de comparaciones múltiples *PostHoc de Tukey*, para conocer cuál de las medias difería en los grupos de edad. Observando que el grupo que muestra mayor diferencia con el resto, es el grupo de niños de 3-4, con peores ejecuciones (Tabla 6.3).

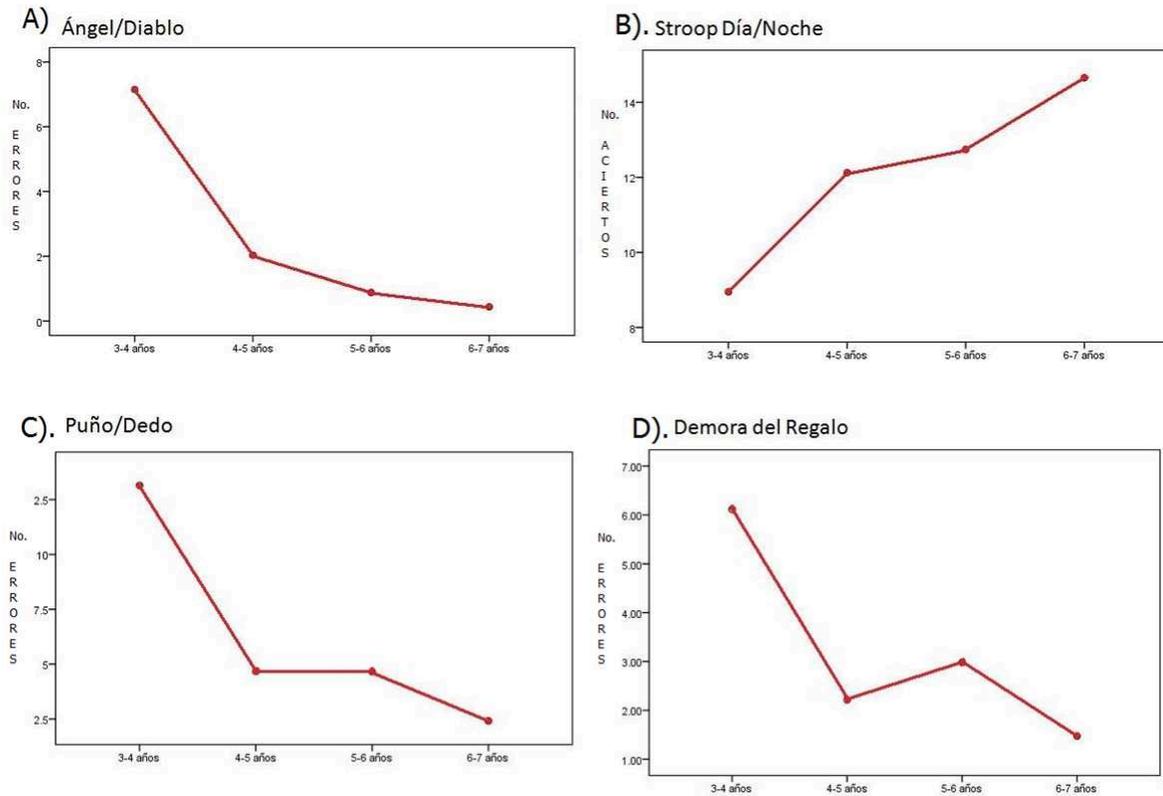
En la prueba *Demora del Regalo* no se encontraron diferencias significativas en su ejecución y el grupo de edad al que pertenecían ( $F=.798$ ,  $p=.497$ ). De manera que en estas pruebas los grupos se comportan de forma análoga, no importando la edad de los niños, son igual de susceptibles a la sorpresa de una recompensa, siendo poco capaces de autoregular su conducta en beneficio de un reforzador a largo plazo (Grafica 6.2).

**Tabla 6.3** Post Hoc para las pruebas de inhibición y el grupo de edad.

Prueba	ANOVA		POST HOC TUKEY		
	Valores		Grupo de Edad		P
	F	P			
Stroop Ángel/Diablo	24.631	.000	3-4	4-5	.000
				5-6	.000
				6-7	.000
Stroop Día/Noche	8.576	.000	3-4	4-5	.006
				5-6	.001
				6-7	.000
Puño/Dedo	20.654	.000	3-4	4-5	.000
				5-6	.000
				6-7	.000

Se muestra el valor de las diferencias en el valor de la media del grupo de 3-4 años con el resto de los grupos (4-5, 5-6, 6-7). Para el resto de los grupos no se encontraron diferencias significativas. Stroop Ángel/Diablo: 4-5 años/5-6 años [ $p=.457$ ], 4-5 años/6-7 años [ $p=.398$ ], 5-6 años/6-7 años [ $p=.966$ ]; Stroop Día/Noche: 4-5 años/5-6 años [ $p=.939$ ], 4-5 años/6-7 años [ $p=.939$ ], 5-6 años/6-7 años [ $p=.401$ ]; Puño/Dedo: 4-5 años/5-6 años [ $p=1.000$ ], 4-5 años/6-7 años [ $p=.608$ ], 5-6 años/6-7 años [ $p=1.000$ ]. Ni para la prueba Demora del Regalo ( $F=1.00$ ,  $p=.394$ ).

A continuación se muestran las graficas de ejecución de los niños de todos los grupos de edad de acuerdo a sus ejecuciones en las pruebas de inhibición.



**Grafica 6.2** Resultados de la pruebas neuropsicológicas. A) Se muestra el valor de los errores de la prueba Ángel/Diablo y el grupo de edad. B) Se muestra el valor de los aciertos en la prueba Día/Noche y el grupo de edad. C) Se muestra el valor de los errores parciales y completos en la prueba Puño/Dedo y el grupo de edad. D). Se muestra el valor de los errores parciales y completos en la prueba Demora del Regalo.

### **Inhibición/Temperamento/MAO-A/uVNTR**

Una vez que se identificaron las diferencias en las ejecuciones de los niños en las pruebas de inhibición se realizó un *Análisis Multivariado de Varianzas (MANOVA)*, para conocer la interacción entre el tipo de temperamento y la actividad transcripcional de la MAO-A/uVNTR con las ejecuciones de los niños en las pruebas de inhibición, no encontrando resultados significativos (Ángel/Diablo [F=.237 p=.627], Día/Noche [F= .174, p=.677], Puño/Dedo [F=.539 p=.464], Demora del regalo [F=.185 p=.668]). Pero si entre las variables de Temperamento y grupo de MAO-A/uVNTR con la edad de los niños en las ejecuciones de las pruebas de Inhibición.

En la Tabla 6.4 y 6.5 se muestran los datos descriptivos de las variables de estudio.

**Tabla 6.4** Datos Descriptivos de las Variables en las pruebas Ángel/Diablo y Stroop Día/Noche

Prueba	Grupo de Homocigotos	Grupo de Temperamento	Grupo de Edad	Media	DS	N
Ángel/Diablo	MAO-A/uVNTR Baja	Extroversión	3-4	5.46	5.20	13
			4-5	4.36	6.39	11
			5-6	1.19	2.61	16
		6-7	.00	.000	6	
		Total	3.00	4.81	46	
		Autocontrol	3-4	7.71	6.04	7
	4-5		1.63	4.20	8	
	5-6		.93	1.85	14	
	6-7		1.00		1	
	Total		2.70	4.62	30	
	MAO-A/uVNTR Alta		Extroversión	3-4	7.45	5.35
		4-5		1.07	3.17	14
5-6		.56		.892	16	
6-7		.63		1.76	8	
Total		2.27		4.17	49	
Autocontrol		3-4	10.7	.957	4	
		4-5	1.00	.926	8	
		5-6	.75	.957	4	
		6-7	.50	1.00	4	
		Total	2.80	4.17	20	

Prueba	Grupo de Homocigotos	Grupo de Temperamento	Grupo de Edad	Media	DS	N
Stroop Día/Noche	MAO-A/uVNTR Baja	Extroversión	3-4	8.38	5.70	13
			4-5	11.2	4.54	11
			5-6	12.0	5.92	16
		6-7	14.1	1.32	6	
		Total	11.0	5.37	46	
		Autocontrol	3-4	11.5	5.38	7
	4-5		11.0	4.78	8	
	5-6		12.9	2.12	14	
	6-7		16.0		1	
	Total		12.2	3.84	30	
	MAO-A/uVNTR Alta		Extroversión	3-4	7.55	5.98
		4-5		13.2	4.12	14
5-6		13.0		3.78	16	
6-7		14.6		2.06	8	
Total		12.1		4.86	49	
Autocontrol		3-4	9.75	6.50	4	
		4-5	12.7	3.19	8	
		5-6	13.7	1.70	4	
		6-7	14.7	.500	4	
		Total	12.7	3.72	20	

Se muestran los datos descriptivos: el valor de la media, desviación estándar y la N, para cada variable. En la tabla izquierda se muestra la prueba de Ángel/Diablo respecto al grupo genético sea de baja ó alta actividad transcripcional, el grupo de temperamento extroversión ó autocontrol y el grupo de edad 3-4, 4-5, 5-6, 6-7. En la tabla derecha se muestra la prueba Stroop Día/Noche respecto al grupo genético sea de baja ó alta actividad transcripcional, el grupo de temperamento extroversión ó autocontrol y el grupo de edad 3-4, 4-5, 5-6, 6-7.

**Tabla 6.5** Datos Descriptivos de las Variables en las pruebas Puño/Dedo y Demora del Regalo

Prueba	Grupo de Homocigotos	Grupo de Temperamento	Grupo de Edad	Media	DS	N
Puño/Dedo	MAO-A/uVNTR Baja	Extroversión	3-4	12.3	9.42	13
			4-5	6.18	4.93	11
			5-6	3.81	3.08	16
			6-7	3.33	2.94	6
			Total	6.72	6.84	46
		Autocontrol	3-4	12.0	10.4	7
	4-5		3.38	1.76	8	
	5-6		6.29	7.09	14	
	6-7		3.00	1	1	
	Total		6.73	7.50	30	
	MAO-A/uVNTR Alta	Extroversión	3-4	17.4	10.1	11
			4-5	4.93	4.85	14
			5-6	3.63	2.24	16
			6-7	1.50	1.41	8
Total			6.76	8.04	49	
Autocontrol		3-4	6.50	3.69	4	
		4-5	2.88	2.41	8	
		5-6	6.50	4.79	4	
		6-7	3.25	3.20	4	
		Total	4.40	3.56	20	

Prueba	Grupo de Homocigotos	Grupo de Temperamento	Grupo de Edad	Media	DS	N
Demora del Regalo	MAO-A/uVNTR Baja	Extroversión	3-4	2.30	2.01	13
			4-5	2.45	2.46	11
			5-6	7.12	24.5	16
			6-7	.66	.81	6
			Total	3.80	14.4	46
		Autocontrol	3-4	15.7	36.7	7
	4-5		2.25	1.66	8	
	5-6		1.00	1.24	14	
	6-7		1.00	1	1	
	Total		4.76	17.8	30	
	MAO-A/uVNTR Alta	Extroversión	3-4	5.72	3.58	11
			4-5	2.21	2.11	14
			5-6	1.06	1.56	16
			6-7	1.25	1.38	8
Total			2.46	2.88	49	
Autocontrol		3-4	2.75	2.75	4	
		4-5	2.00	2.72	8	
		5-6	1.00	1.41	4	
		6-7	3.25	4.57	4	
		Total	2.20	2.85	20	

Se muestran los datos descriptivos el valor de la media, desviación estándar y la N, para cada variable. En la tabla izquierda se muestra la prueba de Puño/Dedo respecto al grupo genético sea de baja o alta actividad transcripcional, el grupo de temperamento extroversión ó autocontrol y el grupo de edad 3-4, 4-5, 5-6, 6-7. En la tabla derecha se muestra la prueba Demora del Regalo respecto al grupo genético sea de baja ó alta actividad transcripcional, el grupo de temperamento extroversión o autocontrol y el grupo de edad 3-4, 4-5, 5-6, 6-7.

A continuación se muestran los resultados significativos de las interacciones de las variables en la prueba MANOVA:

**Tabla 6.6** Resultados de las Interacciones.

<b>Variables</b>	<b>VD</b>	<b>F</b>	<b>Sig.</b>
Grupo de Homocigotos*Grupo de Temperamento	Ángel/ Diablo	.237	.627
	Stroop Día/Noche	.174	.677
	Puño/Dedo	.539	.464
	Demora del regalo	.185	.668
<b>Grupo de Homocigotos*Grupo de Edad</b>	<b>Ángel/ Diablo</b>	<b>2.11</b>	<b>.059</b>
	Stroop Día/Noche	.775	.510
	Puño/Dedo	.043	.988
	Demora del regalo	.302	.824
<b>Grupo de Temperamento*Grupo de Edad</b>	<b>Ángel/ Diablo</b>	<b>1.85</b>	<b>.041</b>
	Stroop Día/Noche	.666	.575
	<b>Puño/Dedo</b>	<b>2.89</b>	<b>.038</b>
	Demora del regalo	.681	.565
Grupo de Homocigotos*Grupo de Temperamento*Grupo de Edad	Ángel/ Diablo	.255	.857
	Stroop Día/Noche	.027	.994
	Puño/Dedo	1.70	.170
	Demora del regalo	1.29	.278

Las pruebas resaltadas con negrillas, son las pruebas que serán descritas en las graficas 6.7, 6.8, 6.9.

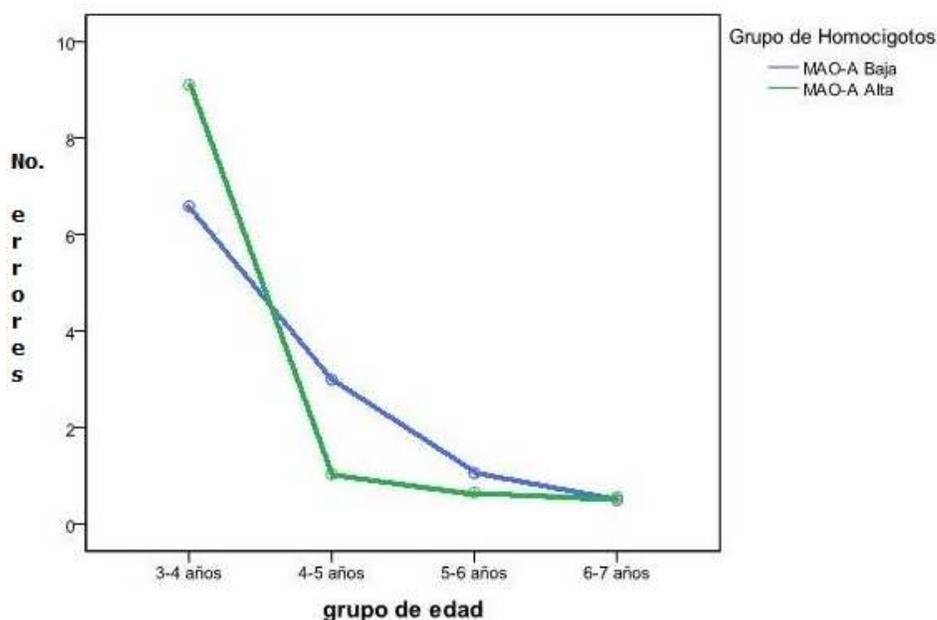
Se muestra el valor  $F$  y la  $p < 0.05$  de las variables independientes en interacción con las variables dependientes.

Una vez con el resultado de las interacciones por grupo se realizó un análisis de comparaciones múltiples *Post Hoc de Bonferroni*, para conocer entre qué factores de cada variable se encontraban las diferencias obtenidas. En la tabla 6.7 se muestra la primera interacción encontrada entre el grupo de edad, el grupo de MAO-A/uVNTR y la prueba Ángel/Diablo.

**Tabla 6.7** Post Hoc de la interacción Grupo de Edad\*Grupo Genético MAO-A/uVNTR en la prueba Ángel/Diablo.

Prueba	Grupo de Edad	Grupo de Homocigotos	DE	Sig.
Ángel/Diablo	3-4	MAO-A/uVNTR Baja MAO-A/uVNTR Alta	1.355	.061
		MAO-A/uVNTR Alta MAO-A/uVNTR Baja	1.355	.061
	4-5	MAO-A/uVNTR Baja MAO-A/uVNTR Alta	1.162	.094
		MAO-A/uVNTR Alta MAO-A/uVNTR Baja	1.162	.094
	5-6	MAO-A/uVNTR Baja MAO-A/uVNTR Alta	1.209	.740
		MAO-A/uVNTR Alta MAO-A/uVNTR Baja	1.209	.740
	6-7	MAO-A/uVNTR Baja MAO-A/uVNTR Alta	2.247	.978
		MAO-A/uVNTR Alta MAO-A/uVNTR Baja	2.247	.978

Los resultados encontrados en la interacción no alcanzan a ser significativos sin embargo, se puede observar una tendencia del tipo de MAO-A/uVNTR interactuando con el grupo de edad de 3-4 años en la prueba de Ángel/ Diablo; de acuerdo al valor de las medias y la distribución (Grafica 6.3). Los niños de 3-4 años que contaban con el polimorfismo de alta actividad mostraron mayor número de errores en la prueba que los niños con una baja actividad.



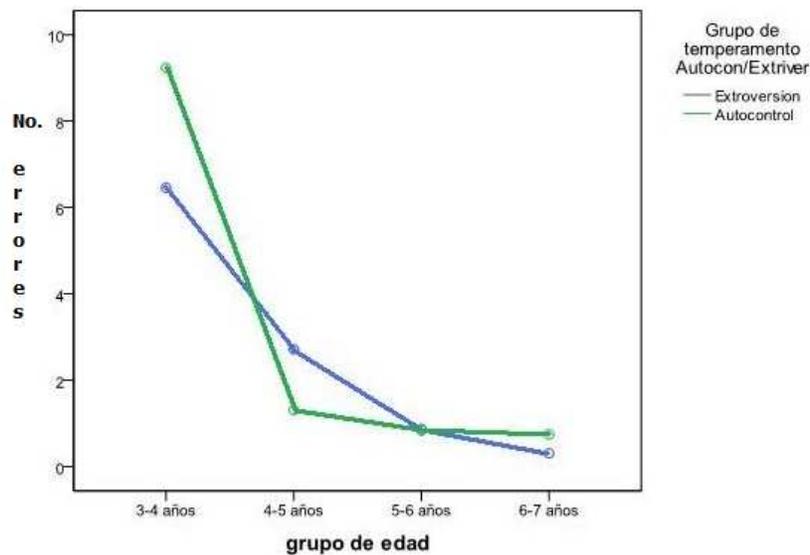
**Grafica 6.3** Muestra el valor de las medias en la prueba Ángel/Diablo de acuerdo al grupo de edad y el tipo de MAO-A/uVNTR.

La segunda interacción por describir es entre el grupo de edad y el tipo de temperamento, observándose específicamente entre el grupo de edad 3-4 años (Tabla 6.8).

**Tabla 6.8** Post Hoc de la interacción Grupo de Edad\* Grupo de Temperamento en la prueba Ángel/Diablo.

Prueba	Grupo de Edad	Grupo de Temperamento	DE	Sig.
<i>Ángel/Diablo</i>	<b>3-4</b>	<i>Extroversión Autocontrol</i>	1.355	<b>.043</b>
		<i>Autocontrol Extroversión</i>	1.355	<b>.043</b>
	4-5	Extroversión Autocontrol	1.162	.229
		Autocontrol Extroversión	1.162	.229
	5-6	Extroversión Autocontrol	1.209	.976
		Autocontrol Extroversión	1.209	.976
	6-7	Extroversión Autocontrol	2.247	.846
		Autocontrol Extroversión	2.247	.846

El análisis mostró una interacción entre el tipo de temperamento y el grupo de niños más pequeños de 3-4 años, en la prueba de inhibición Ángel/Diablo, siendo los niños con un factor temperamental de Autocontrol, los que presentaron mayor número de errores en la prueba que los niños con tendencia a la Extroversión (Grafica 6.4).



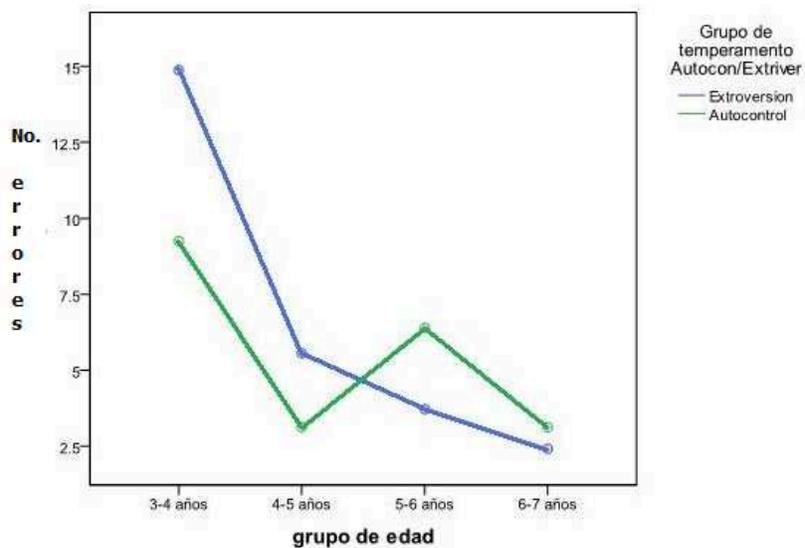
**Grafica 6.4** Muestra el valor de las medias de errores en la prueba Ángel/Diablo de acuerdo al grupo de edad y el tipo de temperamento.

La tercera interacción encontrada fue entre el grupo de edad de los niños de 3-4 años y el tipo de temperamento en la prueba de Puño/Dedo (Tabla 6.9).

**Tabla 6.9** Post Hoc de la interacción Grupo de Edad\* Grupo de Temperamento en la prueba Puño/Dedo.

Prueba	Grupo de Edad	Grupo de Temperamento	DE	Sig.
Puño/Dedo	3-4	<i>Extroversión</i> <i>Autocontrol</i>	<b>2.192</b>	<b>.011</b>
		<i>Autocontrol</i> <i>Extroversión</i>	<b>2.195</b>	<b>.011</b>
	4-5	Extroversión Autocontrol	1.882	.199
		Autocontrol Extroversión	1.882	.199
	5-6	Extroversión Autocontrol	1.959	.175
		Autocontrol Extroversión	1.959	.175
	6-7	Extroversión Autocontrol	3.640	.846
		Autocontrol Extroversión	3.640	.846

Para esta interacción es el grupo con tendencia a la Extroversión el que presentó peores ejecuciones en la prueba Puño/Dedo, siendo el grupo de Autocontrol el que mostrará la mejor ejecución (Grafica 6.5).



**Grafica 6.5** Muestra el valor de las medias de errores en la prueba Puño/Dedo de acuerdo al grupo de edad y el tipo de temperamento.

Los resultados encontrados describen características importantes sobre el desarrollo de la inhibición en los niños particularmente más pequeños de 3-4 años, así como mostró distintas tendencias de ejecución en las pruebas de acuerdo al tipo de temperamento, y al tipo de polimorfismo de MAO/uVNTR de alta y baja actividad transcripcional, estos hallazgos serán mejor descritos y discutidos en el siguiente capítulo.

## **Capítulo VII. Discusión y Conclusión**

### **7.1 Discusión**

Esta tesis buscó explicar la posible interacción entre variables que proveen de diferencias individuales en el ser humano: la genética como un factor biológico y el temperamento como un factor heredable que se nutre a través del crecimiento por experiencias capaces de modularlo, en la capacidad de inhibición conductual. En particular el polimorfismo MOA-A/uVNTR y el tipo de temperamento de Autocontrol y Extroversión, han mostrado una interacción con la capacidad de inhibir respuestas conductuales, contribuyendo a la disminución de conductas impulsivas.

La inhibición, contribuye en la organización del comportamiento operando por medio de la modulación o el control de habilidades cognitivas y el propio monitoreo de la conducta con respecto a los estados motivacionales o afectivos (Robbins, 1998) con el fin de lograr una meta a largo plazo, regular nuestras emociones y en general, regular nuestro comportamiento (Goldeberg, 2001).

La inhibición incrementará su complejidad pero también mejorará conforme el organismo crece y madura, acorde a las demandas ambientales, a la expresión genética y al desarrollo neurológico de los lóbulos frontales. Esto puede ser observado en la muestra de niños de 3-7 años evaluados con las pruebas de

inhibición, observando indicios de inhibición en edades muy tempranas, pero con serias dificultades en los niños de 3 años, para inhibir sus respuestas a pesar de ser cognitivamente capaces de realizar la acción adecuada, de manera que aún no adquieren un dominio efectivo de sus conductas; a diferencia de niños de entre 4 y 6 años en los que se observó una mejor capacidad de inhibición conductual debido a la maduración cerebral y a las experiencias ambientales de las cuales es sujeto, apoyado en los hallazgos de Carlson, Moses y Claxton, (2004) y Carlson (2005b).

De acuerdo a los resultados, la inhibición mejora gradualmente durante la infancia, de los 4 a los 6 años, en donde se observa un cambio notable en sus ejecuciones, que se ha postulado puede estar influido por el desarrollo y maduración de áreas frontales pero también por el dominio de otras habilidades, como la capacidad de autorregulación cognitiva, emocional y social, provisto por la presencia de distintos genes como la MAO-A y componentes biológicos como los rasgos del temperamento (Passler, Isaac & Hynd, 1985).

Algunos estudios han propuesto dos fases en el desarrollo de las funciones ejecutivas. En una primera fase, que comprende los tres primeros años de vida, emergen las capacidades básicas que posteriormente permiten un adecuado control ejecutivo, entre ellas, formas simples de inhibición, una mayor capacidad de mantenimiento y manipulación de la información; en coordinación con la inhibición de respuestas, que permiten al niño imponer un relativo control cognitivo sobre su conducta. La segunda fase comprende un proceso de integración en el

cual se coordinan las capacidades básicas que previamente han emergido, siendo entre el tercer y quinto año, delimitantes no solo para mantener y manipular la información sino a su vez transformarla con el fin de autorregular y adaptar su conducta a los cambios del entorno (García, Enseñat, Tirapu & Roig, 2009). Es el caso de los niños de 5 a 7 años, quienes mostraron en este estudio una mejor capacidad para inhibir su conducta en beneficio de un mejor resultado, logrando no solo el mantenimiento de la información sino la adecuada integración de instrucciones, y restricciones en la ejecución de pruebas de inhibición, siendo estos niños los que permitieron observar la capacidad de inhibición y el surgimiento de la autorregulación.

Los hallazgos encontrados con respecto a la ejecución de los niños en pruebas de inhibición de acuerdo a su edad, concuerdan con lo registrado en la teoría del desarrollo de las funciones ejecutivas, así como con la hipótesis planteada (H1); el incremento en esta función quedó claramente expuesto en cada una de las pruebas utilizadas, observando el mayor pico en los niños de seis y siete años quienes mostraron una mejora consistente a comparación de los niños de tres años en la capacidad de inhibición conductual.

Sin embargo en el desarrollo de las funciones ejecutivas, en particular de la inhibición se encuentran distintas variables biológicas que afectan su óptima ejecución, de manera que estas diferencias individuales pueden favorecer o dificultar esta función, siendo el caso de variables como el temperamento de extroversión, ó el polimorfismo funcional del gen MAO-A/uVNTR.

Esta población no solo dejó ver indicios de la inhibición en los niños de tres años, sino también la influencia más clara de otros factores como el temperamental, que mostró una influencia en la ejecución de estos niños en las pruebas de inhibición; donde los niños de tres años con rasgos temperamentales de Extroversión presentaron peores ejecuciones que los niños con rasgos temperamentales de autocontrol en la prueba de puño/dedo; este hallazgo concuerda con los resultados obtenidos en otras investigaciones como la de Less (2008), donde se observó que niños con rasgos temperamentales de Extroversión tenían peores ejecuciones en pruebas de inhibición y planeación, así como menos interés en atender las instrucciones que se les daban, además de mayor frustración en la realización de la tarea.

La prueba puño/dedo es una prueba encargada de evaluar la capacidad de inhibición frente a estímulos provistos por el movimiento alternado de una mano, de manera que es una prueba compleja de inhibición, al involucrar no solo el mantenimiento de la regla proporcionada por el evaluador sino también el control en la respuesta motora, siendo probable la mejor expresión de rasgos temperamentales como la Extroversión caracterizada por la impulsividad en las respuestas, y la poca capacidad de prestar y mantener la atención, lo que dificulta la adecuada ejecución de los niños de tres años en la prueba, a diferencia de los niños de tres años pero con un rasgo temperamental de Autocontrol que por sus características favorecen la atención y facilitan la inhibición voluntaria y la autorregulación del sistema a través de un mejor análisis e integración de la

información que están recibiendo, permitiendo al sujeto efectuar respuestas más adecuadas.

A pesar de no encontrar resultados significativos en la interacción entre el polimorfismo de MAO-A/uVNTR, rasgos temperamentales de Autocontrol y Extroversión, y la ejecución de los niños en pruebas de inhibición (*Hipótesis 2*), si se determinó la existencia de una interacción entre el rasgo temperamental de Autocontrol con ejecuciones deficientes en los niños de tres años en la prueba Ángel/Diablo, encargada de evaluar inhibición mediante la manipulación de instrucciones de dos marionetas con connotaciones emocionales de “bueno y malo”, siendo los niños con rasgos temperamentales de Extroversión aquellos que mostraron mejores resultados en la prueba, contradiciendo lo planteado por investigadores como Rothbart y cols. (2003) quienes plantean que los niños con rasgos temperamentales de Autocontrol tienen una mayor capacidad de regular sus emociones, autocontrolar su conducta y en consecuencia inhibir sus respuestas.

Sin embargo y pese a esta discrepancia los resultados también dejan ver que estos niños con rasgos de Extroversión que tuvieron mejores ejecuciones también muestran una tendencia genotípica de MAO-A/uVNTR de baja actividad transcripcional (apoyando la *Hipótesis 3*), mismo que en diversos estudios ha sido asociado con conductas más eficientes en la toma de decisiones, siendo personas menos impulsivas y con tendencias mayores a estados emocionales más receptivos y sensibles a estímulos emocionales, observado en un estudio

estructural y funcional del cerebro, en relación al genotipo de la MOA-A/uVNTR, en hombres, donde los que eran portadores de alelos de baja actividad transcripcional de MAO-A/uVNTR, mostraban una reducción del volumen límbico y una mayor respuesta de la amígdala en una tarea de reconocimiento facial de emociones, junto con una reactividad disminuida de las regiones prefrontales; además de asociarse con cambios en el volumen de la corteza orbitofrontal, hiperreactividad en la amígdala y el hipocampo en una tarea de recuerdo aversivo y a una activación del cíngulo, observando dificultades durante una tarea de inhibición cognitiva, concluyendo que el polimorfismo MAO-A/uVNTR puede estar implicado en la adecuada regulación emocional importante para el efectivo control cognitivo (Meyer-Linderberg, et al., 2006).

Con respecto a la interacción entre el polimorfismo MAO-A/uVNTR y la ejecución de los niños en la prueba de inhibición se encontró que los niños de tres años portadores del polimorfismo MAO-A/uVNTR de baja actividad mostraban mayores ejecuciones en la prueba Ángel/Diablo que los niños portadores del alelo de Alta actividad transcripcional, concordando con lo encontrado por Passamonti y cols. (2006) quien describiera en un estudio en adultos utilizando pruebas tipo Stroop y una escala de impulsividad y agresión, que los portadores del alelo MAO-A/uVNTR de alta actividad tenían peores ejecuciones en la prueba, mostrando rasgos impulsivos, menor capacidad de inhibir su conducta, así como altos índices de agresión y conductas riesgosas.

De manera que es probable que en niños de 3 años, exista un mayor peso genético, en este caso del polimorfismo MAO-A/uVNTR que del tipo de temperamento observado. Concluyendo la discusión sobre las interacciones encontradas, el tener un temperamento con tendencia al Autocontrol no fue determinante para obtener mejores puntajes en una prueba de inhibición (Ángel/Diablo), siendo factible que el polimorfismo de baja actividad de MAO-A/uVNTR con el que contaban los niños con tendencia a la Extroversión haya contribuido a que a pesar de las características de impulsividad de este rasgo, obtuvieran mejores puntajes en la prueba.

Con base en los resultados es que fue posible dar respuesta a la pregunta inicial de este estudio sobre si existirían diferencias en la ejecución de tareas de inhibición en niños de 3-7 años, de acuerdo al tipo de polimorfismo MAO-A/uVNTR y el factor Temperamental, concluyendo que existen diferencias y que son dadas por las características de cada una, provistas por la influencia de alelos de alta o baja actividad transcripcional de la enzima MAO-A y por los rasgos temperamentales de Autocontrol y Extroversión, pero que estarán siendo afectados en presencia de la edad, siendo influenciados por el desarrollo neuropsicológico normal, constituyendo la maduración y adecuado desarrollo, una variable delimitante en el adecuado desarrollo de funciones como la inhibición, dependiendo no solo de la maduración de la corteza prefrontal sino de la integridad y madurez de todas las áreas cerebrales de las que recibe información (Capilla, et al., 2004b).

## **7.2 Conclusión**

No cabe duda que los primeros seis años de vida plantean experiencias de desarrollo muy desafiantes para el ser humano, el desarrollo comprenderá un proceso evolutivo, multidimensional e integral, mediante el cual el individuo va dominando progresivamente habilidades y respuestas cada vez más complejas, cuyo objetivo final es la adquisición de diversas habilidades que permitan adaptarse a su medio ambiente de manera eficiente; por tanto durante este período ocurrirán muchos cambios cognitivos, entre los que se encuentren el desarrollo de las funciones ejecutivas incluidas entre ellas la inhibición (Schonhaut, Rojas & Kaempffer, 2005).

El estudio realizado deja ver al desarrollo y maduración cerebral como un factor determinante en la mejora de funciones como la inhibición, el progresivo neurodesarrollo y la interacción con distintas áreas cerebrales permiten observar a su vez la expresión del temperamento y la genética. Si bien los genes marcan gran parte del desarrollo del ser humano, se vuelve fortuita su expresión o nula manifestación en la conducta, dependiendo de diversas variables biológicas y ambientales que aún no logran ser elucidadas.

En el estudio de genes involucrados con las funciones ejecutivas, como el de la MAO-A/uVNTR de alta y baja actividad, se han planteado distintas asociaciones todas ellas con conductas de impulsividad y agresión, para Manuck (2000) la presencia de MAO-A/uVNTR de baja actividad representa una conducta menos impulsiva y agresiva, con una mayor actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central que el grupo de alta actividad, lo que sugiere que este polimorfismo pudiera ser un regulador inhibiendo conductas de agresión.

Para otros investigadores con la misma dirección de estudio, encuentran una relación inversa entre la actividad cerebral del polimorfismo MAO-A/uVNTR y las puntuaciones obtenidas en una escala de agresión, determinando que los portadores de los alelos de baja actividad obtienen puntuaciones más altas en escalas de agresión, concluyendo que el genotipo MAO-A/uVNTR de baja actividad está implicado en el desarrollo de susceptibilidad a la agresión y la impulsividad, pero que es la actividad cerebral MAO-A/uVNTR actual la que proporciona una medida directa de la actividad enzimática y por tanto puede afectar directamente a la tendencia hacia la impulsividad y las fallas en el control inhibitorio (Alian- Klein, et.al., 2008).

En este estudio en población infantil a pesar de haberse encontrado interacciones entre el polimorfismo MAO-A/uVNTR de alta actividad con tendencias impulsivas en la prueba de inhibición Ángel/Diablo, no se encontró ninguna otra interacción con pruebas que también evaluaban la capacidad de inhibición conductual, de manera que los estudios realizados utilizando genes no son determinantes en la

clasificación o dirección en la conducta del ser humano y por lo tanto deben ser estudios tomados con discreción y a reserva de la población de estudio.

Por su parte el temperamento como vimos influyó en la capacidad de inhibición, observable solo a partir de la edad de los niños, concordando con la teoría; mostrando una mayor presencia y actividad en los niños de menor edad, en quienes son claramente identificables rasgos temperamentales *activos e inestables* que facilitan su observación, siendo a partir de la influencia del medio ambiente y de diversas experiencias personales, como se logrará un temperamento estable que facilite la capacidad de inhibición conductual (Lamb, Bornstein, 1987, Izquierdo, 2002).

El surgimiento y desarrollo de las funciones ejecutivas en particular de la inhibición, en la infancia, ha de ser necesariamente multidisciplinar, al determinar todos los posibles factores involucrados; constatando a su vez que las diferencias individuales en la capacidad de inhibir respuestas están asociadas con una efectiva regulación de los rasgos del temperamento dadas por las experiencias medio ambientales, por un lado, y por el otro por la presencia de genes como la MAO-A/uVNTR que podrían interactuar para mejorar las funciones ejecutivas en particular la inhibición (González, Fuentes, Carranza & Estevéz, 2001).

En conclusión, los estudios como este permiten determinar la influencia de diversas variables, arrojando información sobre su interacción, a pesar de no haber encontrado una interacción directa entre las variables, el temperamento y la genética en el desarrollo de la inhibición, si se pudo observar la interacción de estas variables por separado, encontrando la probable influencia de cada una en la inhibición de niños de 3-4 años, abriendo un panorama con más dirección para futuras investigaciones.

### **7.3 Limitaciones y Sugerencias**

La interacción entre las distintas variables biológicas y genéticas en el desarrollo de la inhibición, deben de verse como posibles factores que influyen en menor o mayor medida el óptimo desarrollo de funciones como la inhibición, sin embargo no son directivas del desarrollo de la misma. Si bien las diferencias individuales como el temperamento puede promover la capacidad de inhibición, ésta a su vez puede estar influenciada por otros factores que no necesariamente estén vinculados a factores hereditarios o biológicos, la influencia de factores medio ambientales es también determinante para el adecuado desarrollo de las funciones ejecutivas, junto a ello, las influencias ambientales, y muy especialmente de los cuidadores de los niños, también podrán orientar el curso evolutivo de la capacidad de inhibición conductual (González, Fuentes, Carranza & Estevéz, 2001), siendo esta la primer limitación observable para el estudio, ya que el cuestionario de conducta infantil CBQ Short Form, es respondido por los padres de acuerdo a su particular criterio, este sin embargo puede caer en la subjetividad de una conducta minimizada o exagerada de sus niños, lo que dificulta la confiabilidad del instrumento en la interacción con otras variables como la evaluación de las funciones ejecutivas.

El estudio genético por si mismo representa una limitación al existir la posibilidad de una no expresión activa del gen, lo que dificulta la interacción con otras variables de estudio, siendo un factor probable para la no asociación significativa entre las mismas. En particular la presencia del gen MAO-A por su localización en

el cromosoma X plantea la confusión para determinar la actividad enzimática de baja o alta actividad en las mujeres, para fines de este estudio se les agrupo de acuerdo a la literatura en el grupo de baja actividad, sin embargo, para próximas investigaciones podría observarse su influencia como un grupo heterocigoto intermedio, analizando la posible expresión conductual de este grupo en particular.

Para próximos estudios de interacción utilizando estas variables se sugiere analizar otros genes como el DRD4 o el 5HTT que se han visto involucrados no solo con funciones ejecutivas como la inhibición o la memoria de trabajo sino también con el temperamento, planteando en particular al gen D4 como su probable base biológica.

Finalmente debe tomarse en cuenta que la población infantil es una población con distintas dificultades para su manejo, a nivel cerebral los procesos, y funciones aun no están bien desarrollados, este es el caso de las funciones ejecutivas provistas por la corteza prefrontal, variando como hemos visto no solo de acuerdo a la maduración cerebral sino también a las diferencias individuales y a la estimulación medio ambiental a la que estén expuestos.

El desarrollo además se ha planteado no es un proceso lineal, a partir de procesos de neurodesarrollo progresivos y regresivos como la mielinización, sinaptogenesis y su consecuente poda neural en distintos momentos del desarrollo se verá una fluctuación en el desarrollo no solo de las funciones ejecutivas sino de manera general en los distintos procesos cerebrales, observando en ocasiones bajas en el

rendimiento cognitivo de niños de cinco a seis años, para luego ver un pico nuevamente a de los seis a los siete años. Sin embargo se sugiere ser meticulosos en el manejo de estas poblaciones sin dejar de lado su estudio, al dotar al investigador de grandes hallazgos científicos y nuevas preguntas de investigación.

**Referencias**

- Aboitiz, F., & Shroter, C. (2006). Genética y conducta en el síndrome de déficit atencional e hiperactividad. *Revista chilena de Neuropsicología*, Vol. 1, núm. 1, pp: 15-20.
- Alian- Klein, N., Goldstein, R.Z., Kriplani, A., Logan, J., Tomasi, D., Williams, B., Telang, F., Shumay, E., Biegon, A., Craig, I., Henn, F., Wang, G., Volkow, N., Fowler, J. (2008). Brain Monoamine Oxidase A activity predicts trait aggression. *Journal Neuroscience*; 28, pp: 5099-5104.
- Anderson, V. (2001). Assessing Executive Functions in Children: Biological, Psychological, and Development Considerations. *Pediatric Rehabilitation*; 4(3): pp: 119-136.
- Auerbach, J. Faroy, M., Kahana, M., Ebstein, R., Geller, V., Levine, J., & Belmaker, H. (1998). Dopamine D4 Receptor and Serotonin Transporter Promoter in the determination of Infant Temperament. *Conference Temperament. Philadelphia*.
- Bach, A. W., Lan, N.C., Johnson, D.L., Abell, C.W., Bembenek, M.E., Kwan, S.W., Seeburg, P.H., & Shin, J.C. (1988). DNA Cloning of Human liver Monoamine Oxidase A and B: Molecular Basis of Differences in Enzymatic Properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 85, pp: 4934-4938.
- Bahena, T. R., Flores, G., & Arias, M.J. (2000). Dopamina: Síntesis, Liberación y Receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*; 11, pp: 39-60.

- Barkley, R. A. (1997). Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *Psychology Bull*; 121 pp:65-94.
- Barnes, J., Dean, A., Nandam, S., O'Connell, R., & Bellgrove, M. (2010). The molecular genetics of executive function: role of monoamine system genes. *Biol Psychiatry*, 2011,69; pp: 127-143.
- Barnett, J., Xu, K., Heron, J., Goldman, D., & Jones P. (2010). Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: A population-based study of COMT, MAOA, and 5HTTLPR. *American Journal of Medical Genetics, Neuropsychiatric Genetics*.Part B, 156; pp 158-167.
- Berger, A., Kofman, O., Livneh, U., & Henik, A. (2007). Multidisciplinary Perspectives on Attention and the Development of Self-Regulation. *Progress in Neurobiology*; 82 pp: 256-286.
- Barroso, J. M., & León, C. J. (2002). Funciones Ejecutivas: Control, Planificación y Organización del Conocimiento. *Revista de Psicología General y Aplicada*; 55(1), pp: 27-44.
- Berry, M.D., Juorio, A. V., & Paterson, I.A. (1999). The Functional Role of Monoamine Oxidase A and B in the Mammalian Central Nervous System. *Program Neurobiology*; 42, pp: 375-391.
- Besteiro G. J., Giraldez L. S., & Fernández M. J. (2002). Evaluación de las funciones cortico-orbitales frontales y de las características psicofisiológicas en los trastornos de la personalidad del DSM-IV. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 30(1), pp: 54-62.

- Bishop, J. S., Cohen D. J., Fossella, J., Casey J., & Farah, M. (2006). COMT genotype influences prefrontal response to emotional distraction. *Cognitive, affective, & Behavioral Neuroscience*, 6 (1), pp: 62-70.
- Boone, K. B., Miller, B. L., & Lee, A. (1999). Neuropsychological Patterns in Right Versus Left Fronto-Temporal Dementia. *Journal of the International Neuropsychology Society*; 5, pp: 616- 622.
- Boyer, E.W., & Shannon, M. (2005). The Serotonin Syndrome. *Journal of Medicine*; 352, pp: 1112-1120.
- Brailowsky, S. (2009). *Las Sustancias de los Sueños, Neuropsicofarmacología. 4ta reimpresión Edit. Fondo de Cultura Económica*; pp:61-95.
- Bruder, G.E., Keilp, G.J., Haiyan, X., Shikman, M., Shori, E., Gorman, J. M., & Giliam, T. C. (2005). Catechol-O Methyltransferase (COMT) Genotypes and Working Memory: Associations with Differing Cognitive Operations. *Biological Psychiatry*; 58, pp: 901-907.
- Buckholtz, W., Meyer-Linderberg, A. (2007). MAO and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, Vol.31, No. 3, pp:120-129.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and Emotional Influences in Anterior Cingulate Cortex. *Trends in Cognitive Sciences*; 4 (6), pp: 215-222.
- Buss, A. H., & Plomin, R. (1984). *Temperament: Early Developing Personality. Traits. Hillsdale, NJ: Erlbaum.*

- Cadore, R. J., Yates, W. R., Troughton, E.D., Woodworth, G., & Stewart, M. A. (1995). Genetic Environmental Interaction in the Genesis of Aggressivity and Conduct Disorders. *Arch Gen Psychiatry*; 52 (11) pp: 916-924.
- Capilla, A., Fernández, S., Campo, P., Maestú, F., Fernández, L. A, Mulas, F., & Ortiz, T. (2004b). La Magnetoencefalografía en los Trastornos Cognitivos del Lóbulo Frontal. *Revista de Neurología*; 39, pp:183-188.
- Capilla, A., Romero, D., Maestú, F., Campo, P., Fernández, S., Gonzalez, M. J., Fernández, A., & Ortiz, T. (2004). Emergencia y Desarrollo Cerebral de las Funciones Ejecutivas. *Actas Españolas de Psiquiatría*; 32(2) pp: 377-386
- Carey, W. B. & McDevitt, S. C. (1978). Revision of the Infant Temperament Questionnaire. *Pediatrics*; 61, pp: 735-739.
- Carlson, S., Moses, L., & Claxton, L. (2004). Individual Differences in Executive Functioning and Theory of Mind: An Investigation of Inhibitory Control and Planing Ability. *Journal of Experimental Child Psychpology*; 87 (4), pp: 299-319.
- Carlson, N.R. (2005a). Fisiología de la Conducta. (8va ed.) Madrid: Pearson Educación.
- Carlson, S. (2005b). Developmentally Sensitive Measures of Executive Function in Preschool Children. *Developmental Neuropsychology*; 28(2), pp: 595–616.
- Carrasco, X., Rothhammer, P., Moraga, M., Henriquez, H., Chakraborty, R., Aboitz, F., & Rothhammer, F. (2004). Genotypic Interaction Between DRD4 and DAT1 loci is a High Risk Factor for Attention-Déficit/Hyperactivity Disorder in Chilean Families. *American Journal of Medical Genetics*; Vol. 141b, pp:51-54.

- Casey, B. J., Tottenham, N., & Fosella, J. (2002). Clinical, Imaging, Lesion, and Genetic Approaches toward a Model of Cognitive Control. *Dev Psychobiology*; 40(3), pp:237-54.
- Caspi, A. (2000). The Child is Father of the Man: Personality continuities from Childhood to Adulthood. *Journal of Personality & Social Psychology*; 78(1), pp:158-172.
- Castillo, P. G., Ostrosky, F., & Nicolini, H. (2011). Alteraciones Neurobiológicas Cognitivas y Emocionales e Índices Predictivos de la respuesta al Tratamiento en el Trastorno Depresivo Mayor. *EduPsyke*; 10 (1), pp: 155-172.
- Cerasa, A., Cherubini, A., Quattrone, A., Gioia, M. C., Magariello, A., Muglia., Manna, I., Assogna, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). Morphological Correlates of MAO A VNTR Polymorphism: New Evidence from Cortical Thickness Measurment. *Behavioral Brain Research*; 211, pp:118-124.
- Collete, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of Neural Substrates of Executive Functioning by Functional Neuroimaging. *Neuroscience*; Vol. 139, pp: 209-221.
- Cloninger, C.R., Adolfsson, R., & Svrakic, N. M. (1996). Mapping Genes for Human Personality. *Nature*; Vol. 12 pp: 3-4.
- Cloninger, R. (1987). A Systematic Method for Clinical Description and Classification of Personality variants: a Proposal. *Archives Genetics Psychiatry*; 44, pp: 573-588.

- Cook, E.H., Stein, M.A., Krasowski, M.D., Cox, N. J., Olkon, D.M., Kieffer, J.E., & Leventhal, B.L. (1995). Association of Attention Deficit Disorder and the Dopamine Transporter Gene. *American Journal of Human Genetics*; Vol. 56(4), pp: 993-998.
- Damasio, A. R. (1998). The Somatic Marker Hypothesis and the Possible Functions of the Prefrontal Cortex. En A. C. Roberts, T. W. Robbins & L. Weiskrantz (Eds.), *The Prefrontal Cortex, Executive and Cognitive Functions New York: Oxford University Press*; pp. 36-50.
- Davidson, D. (1991). Children's Decision-Making Examined with a Information-Board Procedure. *Cognitive Development*; 6 pp: 77-90.
- Davis, E. P., Bruce, J., & Gunnar, M. R. (2002). *The Anterior Attention Network: Associations with Temperament and Neuroendocrine Activity in 6- year-old Children. Developmental Psychobiology*; Vol. 40 pp: 43-56.
- Delgado, P.L., & Moreno, F.A. (2006). Neurobioquímica de los Trastornos del Estado de Ánimo. En Libro *Mood Disorders*, Stein, D.J. Kupfer, D.J., Schatzberg, A.F., eds. *Barcelona, España: Medical Trends, SL*; pp: 89-102.
- Depue, R. A., & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the Structure of Personality: Dopamine Facilitation of Incentive Motivation, and Extraversión. *Behavioral and Brain Sciences*; 22 (3), pp: 491-596.
- Diamond, A. (2006). The Early Development of Executive Functions. En E. Bialystok & F. Craik(Eds.), *Lifespan Cognition: Mechanisms of change. NY: Oxford University Press*; pp. 70-95.

- Diamond, A., Briand, L., Fossella, J., & Gehlbach, L. (2004). Genetic and Neurochemical Modulation of Prefrontal Cognitive Functions in Children. *American Journal Psychiatry*; 161, pp:125-131.
- Diamond, A., Barnett, S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). Preschool Program Improves Cognitive Control. *Science*; Vol. 318, pp: 1387- 1388.
- Díaz, G.J., Urraca, N., Palacios, L., Cruz, C., Cortes, J., & Peña, F. (2006). Estudio de Interacción Genético Ambiental entre el Polimorfismo uVNTR del gen de la Monoamino-Oxidasa A (MAO-A), Variables Psicosociales y la Severidad Clínica en un grupo de Adolescentes con Trastornos Externalizados. *Psiquiatría*; Vol. 22, No. 2, pp: 25-29.
- Doherty, S. (1997). El Factor Búsqueda de la Novedad en Primates No Humanos: un Modelo Animal para la Psicología Evolutiva. *Salud Mental*; Vol. 20, No. 2, pp: 60-65.
- Dunn, D. M., & Dunn, L. M. (1959). Peabody Picture Vocabulary Test III. 3er. Edition, *Edit. Pearson. E.U.A San Antonio*.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennette E., Nemanov, L., Katz. M., & Belmaker,, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) Exon III Polymorphism associated with the human Personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genetics*; Vol. 12 pp: 78-80.
- Ebstein, R. P., Levine, J., Geller, V., Auerbach, J., Gritsenko, I., & Belmaker, R. H. (1998). Dopamine D4 receptor and Serotonin Transporter Promoter in the determination of Neonatal Temperament. *Molecular Psychiatry*; 3(3), pp: 238-246.

- Elliot, R., Dolan, R. J. & Frith, C. D. (2000). Dissociable Functions in the Medial and Lateral Orbitofrontal Cortex: Evidence from Human Neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*; 10(3), pp: 308-317.
- Eysenck, H. J. (1967). *The Biological Basis of Personality*. Springfield, Ill, Charles C. Thomas. [Versión en español de 1982. *Fundamentos biológicos de la personalidad*. Barcelona: Fontanella].
- 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), pp:7406-7411.
- Feldman, R. S., Meyer, J.S., & Quenzer, L.F. (1997). Neurotransmitter Systems. En principles of Neuropsychopharmacology. *Senderland Massachusetts: Sinauer Associates Inc.* pp.345-389.
- Ferrari, P., Palanza, P., Parmigiani, S., De Almeida, R., & Miczek, K.(2005). Serotonin and Aggressive Behavior in Rodent and Nonhuman Primates: Predispositions and Plasticity. *Eur Journal Pharmacology*; 526, pp: 259-73.
- 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).
- Fuster, J. M. (2002). Frontal Lobe and Cognitive Development. *Journal Neurocytology*; 31 pp: 373-385.

- Gallardo, P. D., Forero, C.G., Maydeu, O. A., & Pueyo, A. (2009). Desarrollo del Comportamiento Antisocial: Factores Psicobiologicos, Ambientales e Interacciones Genotipo-Ambiente. *Neurología de la Conducta*; 48(4), pp: 191-198.
- Garavan, H., Hester, R., Murphy, K., Fassbender, C., & Kelly, C. (2006). Individual Differences in the Functional Neuroanatomy of Inhibitory Control. *Science Brain Research*, 1105 pp:130-142.
- García, M. A., Enseñat C. A., Tirapu U. J., & Roig, R. T. (2009). Maduración de la Corteza Prefrontal y Desarrollo de las Funciones Ejecutivas durante los Primeros Cinco años de vida. *Revista de Neurología*; 48 pp:435-40.
- Gerardi-Caulton, G. (2000). Sensivity to Spatial Conflict and the Development of Self-Regulation in Children 34-36 months of age. *Developmental Science*; 3 (4), pp: 397-404.
- Gerstadt, C., Hong, Y., & Diamond, A. (1994). The Relationship between Cognition and Action: Performance of 31/2-7 year old Children on a Stroop-like day-night test. *Cognition*; 53, pp: 129–153.
- Goldberg, L. R. (1992). The Development of Markers for the Big Five Factor Structure. *Psychological Assessment*; 4 (1), pp: 26-42.
- Goldeberg, E. (2001). *The Executive Brain, Frontal Lobes and the Civilized Mind*. New York: Oxford University Press.
- Goldman- Rakic, P.S. (1996). Regional and Cellular Fractionation of Working Memory. *Proc Natl Acad Science*; 93, pp: 13473-134780.

- Goldman-Rakic, P.S. (1998). Topography of Cognition: Parallel distributed networks in Primate association Cortex. *Annual Review Neuroscience*; 11 pp:137-56.
- Goldsmith, H. E. & Campos, J.J. (1982). Toward a Theory of Infant Temperament. En Emde & R. Harmon (Eds.), *Attachment and Affiliative Systems*. New York: Plenum, Pp. 161-193.
- Goldsmith, H. E., Buss, A. H., Plomin, R., Rothbart, M. K., Thomas, A., Chess, S., Hinde, R. A., & McCall, R. B., (1987). Roundtable: What is temperament? Four approaches. *Child Development*; 58, pp: 505-529.
- Goldsmith, H.E., Lemery, S. K., Buss, A. K., & Campos, J. J. (1999). *Genetic Analyses of focal aspects of Infant Temperament*. *Developmental Psychology*; Vol. 35, No.4, pp: 972-985.
- Goldstein, R.,Z., Volkow. N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Rajaram, S. (2001). Addiction changes Orbitofrontal gyrus function involvement in response Inhibition. *Neuroreport*; 12, pp: 2595-2599.
- González, C., Carranza, J.A., Fuentes, L.J., Galián, M. D., & Estévez A. F. (2001). Mecanismos Atencionales y Desarrollo de la Autorregulación en la Infancia. *Anales de Psicología*; Vol. 17 No.2 pp: 275-286.
- González, C., Fuentes, L., Carranza, J. A., & Estévez, A.F. (2001). Temperament and attention in the self-regulation of 7 year old children. *Personality and individual differences*; 30, pp: 931-946.
- Green, C. M., Braet W., Johnson, K. A., & Bellgrove, M. A. (2008). *Imaging the Genetics of Executive Function*. *Science Biological Psychology*; 79, pp:30-42.

- Guerin, D. W., & Gottfried, A. W. (1994). Developmental Stability and change in parent reports of Temperament: A ten-year Longitudinal investigation from infancy through Preadolescence. *Merril-Palmer Quarterly*; 40, pp: 334-355,
- Gunilla, S. E. (2002). Relaciones entre intento de Suicidio, Vulnerabilidad Temperamental y delitos violentos en una población Psiquiátrica Forense Sueca. *Eur Psychiatry Ed. Español*; 9, pp: 98-107,
- Hughes, C. (1998). Finding your marbles: Does Preschoolers' Strategic Behavior predict later Understanding of Mind?. *Developmental Psychology*; 34, pp: 1326–1339.
- Izquierdo, A. (2002). Temperamento, Caracter, Personalidad. Una aproximación a su concepto e interacción. *Revista Complutense de Educación*; Vol. 13 Num. 2, pp: 617-643.
- Johnston M. V., Ok-Hee J., Pevsner, J., Blue, M. E., & Sakkubai N. (2001). Neurobiology of Rett syndrome: a genetic disorder of synapse development. *Brain and Development*; Vol. 23 Supplemnt 1 pp: 206-213.
- Kagan, J., Reznick, J.S., & Snidman, N. (1988). Biological Bases of Childhood Shyness. *Science*; 240, pp: 167-171.
- Klug, W. S., Cummings, M. R., & Spencer, C. A. (2006). Conceptos de Genética. 8va Ed. *Pearson, México* pp 5-7.
- Kinght, R. G. (1992). The neuropsychology of degenerative brain diseases. *Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers*.

- Kochanska, G., Askan, N., Penney, S., & Boldt, L. (2007). Parental Personality as an Inner resource that moderates the impact of Ecological Adversity on parenting. *Journal of Personality and Social Psychology*; Vol. 92 No.1, pp:136-150.
- Kochanska, G., Murray, K., Jacques, T., Koenig A., & Vandegest K. (1996). Inhibitory Control in Young Children and its role in Emerging Internalization. *Child Development*; 67, pp: 490-507.
- Kochanska, G., Murray, K. T., & Harlan, E. T. (2000) Effortful control in early childhood: Continuity and change, antecedents, and implications for social development. *Developmental Psychology*; 36 (2), 220-232.
- Kochanska, G. (1995). Children's temperament, mother's discipline, and security of attachment: Multiple pathways to emerging internalization. *Child Development*; 66, pp: 597-615.
- LaHoste, G.J., Swanson, J.M., Wigal, S.B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., & Kennedy, J.L. (1996). Dopamine D4 receptor Gene Polymorphism is associated with Attention Deficit Hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*; 1 pp:121-124.
- Lamb, M. E. & Bornstein, M. E. (1987). *Development in Infancy. (V ed.). New York: Random House.*
- Less, A. (2008). Relations between Preschool Children's Planning Ability, Self-Regulation and Early Literacy Skills. *The Osprey Journal of Ideas and Inquiry. University of North Florida UNF Digital Commons. All Volumes 2001-2008, paper 10, pp 1-17.*

- Lesch, K.P. (2006). Genetics of Anxiety and Related Disorders. En Gorwood, P. & Hamon, M (Eds.) *Psychopharmacogenetics, EU: Srpinge*, pp 25-39.
- Levin, H. S. Eisenberg, H. M., & Benton, A. L. (1991). Frontal lobefunction and dysfunction. *Oxford University Press*.
- Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: A review. *Biological Psychiatry* Vol. 60 (2) pp: 84-92.
- Lewis, M. D., & Todd R. M. (2007). The self- regulating brain: Cortical-subcortical feedback and the development of intelligent action. *Science Cognitive Development*; 22, pp:406-430.
- Lezak, M. D. (1994). Neuropsychological Evaluation. *New York: Oxford University Press*.
- Lezak, M. D (1995). Neuropsychological Assessment. 3 ed. *New York: Oxford University Press*.
- Liebermann, D., Giesbrecht, G., & Muller, U. (2007). Cognitive and Emotional Aspects of Self-Regulation in Preschoolers. *Cognitive Development*; 22 (4), pp: 511-529.
- Luria, A .R. (1986). Las Funciones Corticales Superiores del Hombre. *México: Fontamara*.
- Manuck, S., Flory, J., Ferrell, R., Mann, J., & Muldon, M. (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.

- Marsden, C.A. (1991). The Neuropharmacology of serotonin in the central nervous system. En *Selective Serotonin re-uptake inhibitors*, Wiley, Chichester, pp:11-35.
- Martin, L., Perea, M., Morabet, L., & Navarro, F. (2008). Actualización del papel de la enzima MAO-A en la regulación de la conducta agresiva. *Psiqu Biol*, 15 (5) pp: 175-181.
- McGeer P. L., Eccles J. C., & McGeer E. G. (1987). Molecular Neurobiology of the Mammalian. *Brain*. 2<sup>nd</sup>. New York: Plenum Press; pp:265-317.
- Meyer-Linderberg A., Buckholtz J., Kolachana B., Hariri A., Pezawas L., Blasi G., Wabnitz, A., Honea, R., Verchinski, B., Callicott, J., Egan, M., Mattay, V., & Weinberger D. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*; 103, pp: 6269-74.
- Miranda, A., Jarque, S., & Soriano, M. (1999). Trastorno de hiperactividad con déficit de atención: polémicas actuales acerca de su definición, epidemiología, bases etiológicas y aproximaciones a la intervención. *Revista de Neurología*; 28 (Supl 2), pp: 182-288.
- Mischel, W., Shoda, Y., & Rodriguez, M., (1989). Delay of gratification in children. *Science*; 244, pp: 933-938.
- Miyake A., Friedman N. P., Emerson M. J., Witzki A. H., Howerter A., & Wager T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*; 41(1) pp:49-100.
- Nordquist, N., & Orleand, L. (2007). Monoallelic expression of MAO in skin fibroblasts. *Journal Neural Transmission*, 114, pp:713-716.

- Ostrosky-Solís, F. & Ardila, A. (1991). Un Esquema de Diagnóstico Neuropsicológico: Efectos Socioculturales y su Aplicación en el Diagnóstico del Daño Cerebral. *Revista Mexicana de Salud Mental*; 14, N.4 pp:17-23.
- Ostrosky F., Aguilera, E., Betancourt, B., Cano, S., Rodríguez, G., Figueroa, F., Brito, D., Lozano, A., Granados, D., & Sandoval, S. (2009). Batería de Funciones Ejecutivas para Niños Preescolares. *En Prensa*.
- Ozelius, L., Hsu, Y.P., Bruns, G., Powell, J.F., Chen, S., Weyler, W., Utterback, M., Zucker, D., Haines, J., & Trofatter, J.A. (1988). Human monoamine oxidase gene (MAOA): chromosome position (Xp21-Xp11) and DNA polymorphism. *Genomics*; 3 pp:53–58.
- Papazian, O., Alfonso, I., & Luzondo, R. J. (2006). Trastornos de las Funciones Ejecutivas. *Simposio de Trastornos del Desarrollo, Suplemento 3*, 42 pp: 845-850.
- Passamonti, L., Fera, F., Margariello, A., Cerasa, A., Giogia, M., 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, pp: 334-340.
- Passler, M. A., Isaac, W., & Hynd, G. W. (1985) Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. *Dev Neuropsychol*; 1 pp:349-70.
- Peirson, A. R., Heuchert, J. W., Thomala, L., Berk, M., Plein, H., & Cloninger, C. R. (1999). Relationship between serotonin and the temperament and character Inventory. *Psychiatry Reseach*, 89, pp: 29-37.
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of human and suppression of habitual response in verbal categorical behavior. *Neuropsychology*; 12 pp:323-330.

- Puig, M., Celada, P., & Artigas F. (2004). Control Serotoninérgico de la corteza prefrontal. *Revista de Neurología*, 39 (6), pp: 539-547.
- Putnam, S. P., & Rothbart, M. K. (2006). Development of short and very short forms of the children's behavior questionnaire. *Journal of Personality assessment*, 87 (1), pp. 103-113.
- Reed, M., Pien, D. L., & Rothbart, M. K. (1984). Inhibitory self-control in preschool children. *Merrill Palmer Quarterly*, 30, pp: 131–147.
- Rebollo, M.A., & Montiel, S. (2006). Atención y Funciones Ejecutivas. Conferencia Inaugural. *Revista de Neurología*; 42 (Supl. 2) pp: 53-57.
- Riggs, N. R. Jahromi, L. B., Razza, R. P., Dillwoeth, J. E., & Mueller, U. (2006). Executive function and the promotion of social-emotional competence. *Journal of Applied Developmental Psychology*; 27, pp:300-309.
- 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. (1998). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. En A.C. Roberts, T. W. Robbins & L. Weiskrantz (Eds.). *The prefrontal cortex* Londres: *Oxford University Press*; pp: 117-130.
- Rosseli, M., Jurado, B., & Matute, E. (2008). Las Funciones Ejecutivas a través de la vida. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, Vol. 8, N°1, pp: 23-46.

- Rothbart, M. K. (1981). Measurement of Temperament in Infancy. *Child Development*; 52, pp:569-578.
- Rothbart, M. K., & Bates, J. E. (1998). Temperament. In N. Eisenberg (Ed.), W. Damon, Handbook of child psychology: Vol 3. Social, emotional and personality development (5<sup>th</sup> ed.). *New York: Wiley*; pp: 105-176.
- Rothbart M. K. (1986). Longitudinal observation of infant temperament. *Developmental Psychology*, 22, pp: 356-365.
- Rothbart, M. K., Derryberry, D., & Posner, M. I. (1994). A psychobiological approach to the development of temperament. In J. E. Bates, T. D. Wachs (Eds.). Temperament: Individual differences at the interface of biology and behavior, *Washington, DC: American Psychological Association*; pp.83-116.
- Rothbart, M. Ellis., L, Rueda, R., & Posner, M., (2003). Developing Mechanisms of Temperamental Effortful Control. *Journal of Personality*; 716, pp:1113-1143.
- Rothbart, M. K., Ahadi, S. A., Hershey, K., & Fisher, P. (2001). Investigations of temperament at three to seven years: The Children's Behavior Questionnaire. *Child Development*; 72 (5) pp: 1394-1408.
- Rueda, M. R., Rothbart, M.K., Bruce, D. M., Saccomanno, L., & Posner, M. (2005). Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *PNAS*; Vol. 102, no. 41, pp: 14931-14936.
- Sabol, S. Z., Hu, S., & Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetic*; 103, pp:273-279.

- Sagvolden, T., Johansen, E.B., Aese, H., & Russell, V.A. (2005). A dynamic developmental theory of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral Brain Science*, 285, pp:397-419.
- Salas, C.R., Moguel, A. S., Etulain, G. A., Figueroa, B. S., Glennie G. G., & Palomera, M. (2008). Efecto en corteza cerebral por interrupción de binocularidad en ratas, Análisis de Neurotransmisores por cromatografía líquida de alta resolución. *Revista Mexicana Oftalmología*; 82 (4), pp: 231-241.
- Sastre, R. S. (2006). Condiciones tempranas del desarrollo y el aprendizaje el papel de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*; 42 (Supl 2) pp: 143-151.
- Schonhaut, L.B., Rojas, P, N., & Kaempffer, A.R. (2005). Factores de riesgo asociados a déficit del desarrollo psicomotor en preescolares de nivel socioeconómico bajo. Comuna urbano rural, Región Metropolitana. *Revista Chilena de Pediatría*; Vol. 76, No. 6, pp: 589-598.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal Neurophysiological*; 80 pp: 1-27.
- Schultz, D, Izard, C, Stapleton L, Buckingham H. S., & Bear G. (2009). Children's social status as a function of emotionality and attention control. *Journal of Applied Developmental Psychology*; 30 pp:169-181.
- Scott, A., Bartolatto, M., Chen, K., & Shin, J. (2008). Novel monoamine oxidase A knock out mice with human like spontaneous mutation. *Neuroreport*; 19 pp: 739-43.

- Stallings M. C., Hewitt J. K., Cloninger R.C., Heath, A. C., & Eaves L. J. (1996). Genetic and environmental structure of the tridimensional personality questionnaire: Three or four temperament dimensions?. *Journal of Personality and Social Psychology*; Vol. 70, No.1, pp:127-140.
- Starkstein, S.E., & Robinson, R.G. (1987). Comparison of cortical and subcortical lesions the production of post-stroke mood disorder. *Brain a journal of Neurology*; pp:45-59.
- Strelau, J. (1987). The concept of temperament in personality research. *European Journal of Personality*; 1, pp: 107-117.
- Stuss, D. T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition*; 20(1) pp:8-23
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult Clinical Neuropsychology, Lessons from studies of the Frontal Lobes. *Annual Review of Psychology*; 53, pp: 401-403.
- Stuss, D., & Alexander, M. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*; 63 pp: 289-298.
- Tirapu, U. J., Muñoz, C. J., Pelegrín, V. C., & Albéniz, F. (2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*; 41 (3), pp: 177-186.
- Thomas, A., Chess, S., & Birch, M. (1970). El origen de la personalidad. En R. Atkinson (Ed.) *Psicología Contemporanea. Barcelona: Blume.*

- Vishnivetskaya, G., Skrinskaya, J., Seif, I., & Popova, N. (2007). Effects of MAOA deficiency on different kinds of aggression and social investigation in mice. *Aggress Behavior*, 33, pp:1-6.
- Vocate, D. (1987). The theory of A.R. Luria. *Hillsdale, N. J: Lawrence Erlbaum*.
- Volkow, N.D., & Fowler, J.S. (2000). Addiction: a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, pp: 318-325.
- Welsh, M. C., & Pennington, B.F.(1988). Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology; Vol. 4*, pp.199–230.
- Welsh, M. C., Pennigton, B. F., & Groisser D. B. (1991). A normative developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology; Vol. 7 (2)*, pp: 131-149.
- Wolfe, C. D., & Bell, M. C. (2004). Working memory and inhibitory control in early childhood: contributions from physiology, temperament, and language. *Wiler InterScience*; 44, pp: 68-83.
- Wolfe, C. D., & Bell, M,A. (2007). Sources of variability in working memory in early childhood: A consideration of age, temperament, language, and brain electrical activity. *Elsevier Cognitive Development; Vol. 22* pp: 431-455.
- Zuckerman, M. (1991). *Psychobiology of Personality*. New York: Cambridge University Press.

## Anexo 1 Componentes del Cuestionario CBQ Short Form

<b>Factores</b>	<b>Escalas</b>	<b>Definición de las Escalas de Temperamento</b>
<b>Extroversión</b>	<i>Nivel de Actividad</i>	Nivel de la actividad motora gruesa incluyendo la frecuencia y cantidad de la locomoción.
	<i>Placer de alta Intensidad</i>	Cantidad de placer o disfrute en relación con situaciones que implican estímulos de elevada intensidad, rapidez, complejidad, novedad e incongruencia.
	<i>Impulsividad</i>	Rapidez de la iniciación de la respuesta.
	<i>Timidez</i>	Aproximación baja o inhibida en situaciones que implican novedad o incertidumbre.
	<i>Aproximación</i>	Cantidad de excitación y anticipación positiva ante la expectativa de actividades placenteras.
<b>Afectividad Negativa</b>	<i>Ira / Frustración</i>	Cantidad de afecto negativo relacionado con la interrupción de tareas o la obstaculización de objetivos.
	<i>Malestar</i>	Cantidad de afecto negativo relacionado con las cualidades sensoriales de la estimulación, incluyendo la intensidad, el ritmo o complejidad de luz, movimiento, sonido y textura.
	<i>Miedo</i>	Cantidad de afecto negativo, incluyendo inquietud, preocupación o nerviosismo ante la anticipación de dolor o malestar y/o situaciones potencialmente amenazantes.
	<i>Tristeza</i>	Cantidad de afecto negativo, de humor y energía bajos en relación con la exposición al sufrimiento, la decepción y la pérdida de objeto.
	<i>Autotranquilización</i>	Ritmo de recuperación de los niveles máximos de malestar, entusiasmo o excitación en general.
<b>Autocontrol</b>	<i>Focalización de la Atención</i>	Tendencia a mantener el foco atencional dirigido sobre la tarea.
	<i>Control Inhibitorio</i>	Capacidad para planificar y suprimir respuestas de aproximación bajo instrucciones o en situaciones novedosas o que producen incertidumbre.
	<i>Placer de baja Intensidad</i>	Cantidad de placer o disfrute en situaciones que implican estímulos de baja intensidad, rapidez, complejidad e incongruencia.
	<i>Sensibilidad perceptiva</i>	Capacidad para detectar estímulos de baja o ligera intensidad procedentes del ambiente externo.
	<i>Sonrisa y Risa</i>	Cantidad de afecto positivo en respuesta a cambios en la intensidad, ritmo, complejidad e incongruencia de los estímulos.

## Glosario

**ADN:** Molécula larga que forma una doble hélice, formadas por subunidades llamadas nucleótidos.

**Alelo:** Forma alternativa de un gen o de una secuencia de ADN en un locus determinado.

**Bases Nitrogenadas:** Bases de Nitrógeno que conforman al ADN.

**Cromosoma:** Molécula de ADN formada por ácidos nucleicos ARNA y proteínas.

**Electroforesis:** Técnica utilizada para separar una mezcla de moléculas por su migración diferencial en una fase estacionaria (como un gel) sometida a un campo eléctrico.

**Fenotipo:** Unión de todas las características observadas en un individuo, determinadas tanto por los genes como por el ambiente.

**Gemelos Dizigóticos:** Gemelos desarrollados por dos óvulos fecundados independientemente.

**Gemelos Homocigóticos:** Gemelos desarrollados a partir de un solo óvulo fecundado por un espermatozoide, tienen la misma constitución genética. Aunque existen diferencias pequeñas en las secuencias de ADN.

**Gen:** Mínima porción del ácido desoxirribonucleico ADN que codifica para una proteína sea de tipo estructural (p. ej., colágeno y queratina) o de tipo funcional (p. ej., una hormona o una enzima).

**Genotipo:** Constitución total de los genes de un organismo.

**Heterocigoto:** Individuo con alelos distintos.

**Hemicigoto:** Individuo portadores de un alelo.

**Homocigoto:** Individuo con alelos idénticos.

**Locus:** sitio o posición en un cromosoma.

**Nucleótido:** Moléculas orgánicas formadas por la unión de un monosacárido de cinco carbonos (pentosa), una base nitrogenada y un grupo fosfato.

**Oligonucleótido:** Secuencia de ADN corta lineal de 10 a 20 nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster 5'-3'.

**PCR Reacción en Cadena de Polimerasa:** Técnica de biología molecular que sirve para amplificar un fragmento de ADN particular, generando un número n de copias del fragmento de la cadena de ADN molde.

**Polimorfismo:** Múltiples formas que tiene un mismo gen. Presencia de dos o más alelos en la población.

**Primers:** Oligonucleótidos que delimitan la zona de ADN a amplificar.

**Promotor:** Secuencia adyacente a la región transcrita de un gen, generalmente en la región 5' a la que se unen factores de transcripción y polimerasa para iniciar la transcripción de un gen.

**Tandem:** Repeticiones de secuencias de 9 a 100 pares de bases que se utilizan como marcador molecular. El número de repeticiones es variable.