



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES**

**“DIFERENCIAS DE SEXO E INFLUENCIA DEL GEN COMT Y MAO  
EN LA MEMORIA DE TRABAJO EN PREESCOLARES”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DANIEL GRANADOS SALAZAR**

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET**  
**REVISORA DE TESIS: DRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN**

**SINODALES:  
DR. OCTAVIO GARCÍA GONZÁLEZ  
DRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES  
DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA**



**Facultad  
de Psicología**

**MÉXICO, D.F., ABRIL 2013.**



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**

Primero que nada, a la Dra. Feggy Ostrosky por haberme permitido ser parte de su laboratorio y así adquirir una infinidad de conocimientos, mi gusto por la neuropsicología no habría sido el mismo sin ella, muchas gracias por todos los consejos que me llegó a brindar, de cómo uno puede ligar diferente información para elaborar una hipótesis y por ser una guía.

A las “funcioncitas”, porque todos colaboramos en esta tesis y nada habría resultado si faltase uno solo: Lic. Asucena (con “s”), Lic. Brenda, Lic. Diana, Lic. Fabiola, Lic. Geraldine, Lic. Elsa, Lic. Sofia y Lic. Susana, porque todos aplicamos, capturamos, revisamos y comimos los mismos sopos cerca de la letrina.

A todos mis compañeritos “violentos” del laboratorio: Lic. Karla, Mtra. Lupita, y Gaby por darme consejos en la elaboración de esta tesis así como de la vida en general, en especial al cuasi doctor César por su gran aportación estadística, qué sería de mi sin sus consejos tan acertados.

A mis revisores: Dr. Octavio García, Dra. Maura Ramírez, Dra. Gabriela Orozco y Dra. Alicia Vélez por sus correcciones acertadas que me ayudaron a ver las cosas de otra manera, desde otro ángulo, por enseñarme a hacer investigación, muchas gracias.

A mis “jefes” (Bricia y Felipe), que me apoyaron en cada momento de mi vida, tanto económicamente como moral; en la manera de educarme, que se vio reflejado en el desarrollo de mis funciones ejecutivas (interactuando con los genes) que dio origen al término de mis estudios universitarios, y porque apesar de que siempre fui latoso, me cuidaron y me aconsejaron en mi proceso de maduración.

A mis profesores del DIM (Desarrollo Integral Musical), Alejandro Moreno, Omar Jara, Ángel Zambrano y en especial a Tania Torres, porque me enseñaron que a través de la música uno puede reflejar lo que es, lo que siente y que no se trata de competir, sino de ayudarse mutuamente compartiendo los conocimientos entre todos (en cualquier ámbito), eso cambió mi manera de pensar y repercutió mucho en esta tesis, gracias.

A Andrea Parrilla, porque se fletó ayudándome en el diseño de la tesis y corrigiendo la tipografía que la verdad no fue nada fácil, muchas gracias por tolerarme y auxiliarme cuando lo necesitaba.

Finalmente a toda la gente que se cruzó en mi camino y me compartió un poco de su ser, de sus experiencias, que se amoldaron poco a poco en mi cerebro y lo moduló de alguna manera.

*En la vida como en el jazz  
se trata de **improvisación**.*

*A la intolerancia del psicólogo.*

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPITULO 1. Memoria de Trabajo.....</b>	<b>3</b>
1.1 El bucle fonológico.....	6
1.2 La agenda visoespacial.....	7
1.3 El ejecutivo central.....	9
1.4 Búffer episódico.....	10
1.5 Áreas cerebrales implicadas en la memoria de trabajo.....	13
1.6 Otras áreas posiblemente implicadas en memoria de trabajo.....	15
1.7 Diferencias de sexo en tareas de MT.....	16
1.8 Funciones ejecutivas y neurodesarrollo.....	19
1.9 Desarrollo de la memoria de trabajo en niños.....	21
1.10 Anatomía de la CPF y su neurotransmisión.....	24
1.11 Evidencias de manipulación farmacológicas de dopamina y serotonina que afectan la memoria de trabajo.....	34
<b>CAPÍTULO 2. GENÉTICA DE LA MEMORIA DE TRABAJO.....</b>	<b>37</b>
2.1 Conceptos básicos de genética.....	37
2.2 Síntesis de proteínas.....	39
2.3 COMT.....	42
2.4 MAO.....	45
2.5 Otros mecanismos asociados a la MT.....	48
<b>CAPÍTULO 3. MÉTODO.....</b>	<b>50</b>
3.1 Justificación.....	50
3.2 Pregunta de investigación.....	51

3.3 Objetivo.....	51
3.3.1 Objetivo general.....	51
3.3.2 Objetivos específicos.....	51
3.4 Hipótesis.....	52
3.5 Variables.....	53
3.6 Tipo de estudio y diseño.....	53
3.7 Muestra.....	54
3.8 Criterios de inclusión.....	54
3.9 Criterios de exclusión.....	55
3.10 Instrumentos.....	55
3.11 Procedimiento.....	56
3.12 Consideraciones éticas.....	58
3.13 Análisis estadístico.....	58
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS.....</b>	<b>60</b>
4.1 COMT, dígitos y cubos.....	60
4.2 Sexo, Cubos y dígitos.....	64
4.3 Desarrollo, dígitos y cubos.....	67
4.4 MAO-A, dígitos y cubos.....	69
<b>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....</b>	<b>73</b>
5.1 Discusión.....	73
5.2 Conclusión.....	77
5.3 Limitaciones y sugerencias.....	78
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>79</b>

## Resumen

La memoria de trabajo es un sistema de capacidad limitada, el cual temporalmente mantiene y almacena la información (Baddeley, 2003), consta de muchos procesos distintos como la codificación, almacenamiento de la información a corto plazo, integración y actualización de la información (Dickinson y Elvevag, 2009). Recientemente algunos estudios sugieren que el alelo met/met del gen *COMT* podría tener un papel preponderante en la memoria de trabajo. Resultados similares han sido propuesto para el gen *MAO A* de baja actividad, sin embargo, estos estudios no son del todo concluyentes. Nosotros hipotetizamos que los portadores del alelo met/met del gen *COMT* tendrán un mejor desempeño en una tarea de memoria de trabajo independientemente de la modalidad (fonológica o visoespacial). Se espera lo mismo para los portadores del alelo *MAO A* baja.

**Objetivo:** Determinar si los polimorfismo de *COMT* y *MAO A* juegan un papel en la memoria de trabajo en preescolares. Adicionalmente, si existe interacción respecto al sexo.

**Método:** 165 niños en un rango de 3 a 6 años participaron en este estudio con el consentimiento de sus padres a los cuales se clasificó de acuerdo a su genotipo: met/met, val/met y val/val para el gen *COMT* y alta o baja para la *MAO A*. Se les aplicó dos pruebas de memoria de trabajo: dígitos y cubos en regresión.

**Resultados:** El ANOVA de un factor mostró que los portadores del alelo met/met del gen *COMT* fueron más eficientes y con mayor capacidad de almacén en la tarea de dígitos en regresión. Solamente las mujeres de alta actividad de *MAO A* mostraron ser más eficientes y con mayor capacidad de almacén en la prueba de cubos en regresión (tendencia). No hubo diferencias por sexo ni interacción entre los dos genes.

**Conclusión:** La variante met/met del gen *COMT* juega un mayor papel en el almacén fonológico de la memoria de trabajo. En áreas posteriores parece que la *MAO A* de alta actividad tiene más peso y sólo en la mujeres. En este rango de edad (3 a 6 años) aún no se presentan diferencias por sexo por la poca diferenciación hormonal entre los participantes.

**Palabras clave:** Memoria de Trabajo, Dígitos en Regresión, Cubos en Regresión, *COMT*, *MAO*, preescolares.

**Lista de abreviaturas:**

**COMT:** Catecol-*O*-Metiltransferasa

**MAO:** Monoamino Oxidasa

**MT:** Memoria de Trabajo

**CPF:** Corteza Prefrontal

**CPFDL:** Corteza Prefrontal Dorsolateral

**CPFVL:** Corteza Prefrontal Ventrolateral

**RMf:** Resonancia Magnética Funcional

**NIRS:** Near Infrared Spectroscopy

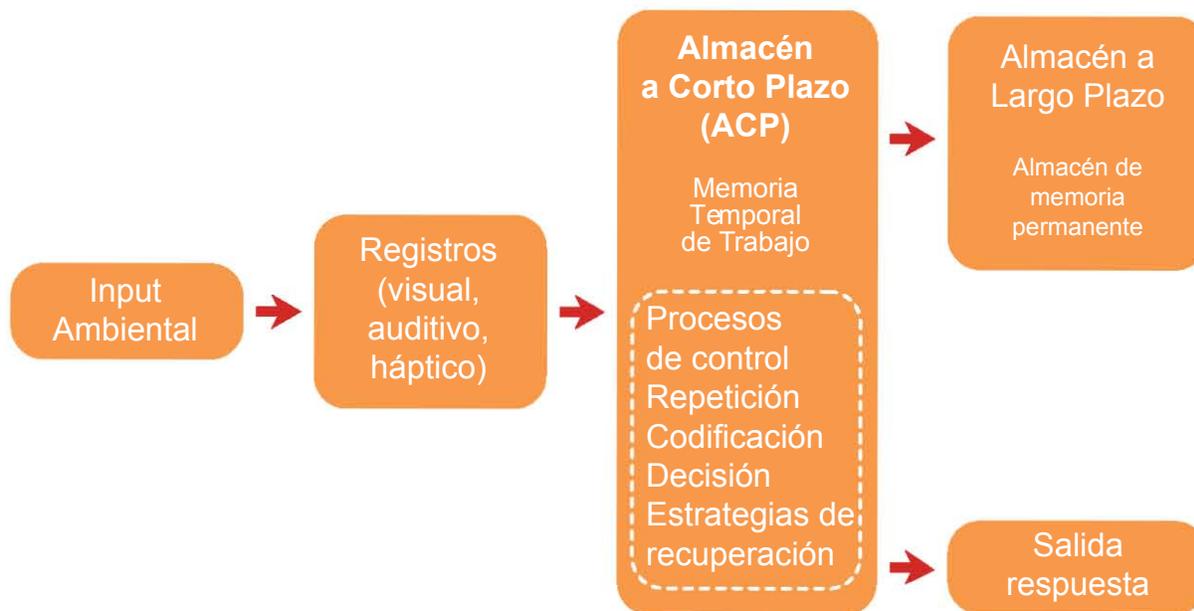
**COF:** Corteza Orbitofrontal

## CAPITULO 1

### Memoria de Trabajo

William James en 1890 postuló dos tipos distintos de memoria, *memoria primaria* y *memoria secundaria*. La primera es el depósito inicial en el que se puede guardar la información a corto plazo y donde se tiene disponible para la inspección consciente, de manera inmediata, la atención y la introspección, por ejemplo, dónde se encuentra un amigo cuando uno voltea la mirada hacia otro lugar. En el segundo tipo de memoria, siendo ésta a largo plazo, no se puede recuperar la información sin iniciar un proceso cognitivo activo, se “busca” en el sistema nervioso por esta información (James, 1952; Smith y Kosslyn, 2008). De ahí en adelante se han postulado muchos constructos sobre una memoria temporal, por ejemplo, George Miller en 1956 postula que la capacidad de almacenamiento a corto plazo consta tan solo de 7 elementos ( $\pm 2$ ) pero que éstos se pueden agrupar en paquetes. El modelo más destacado fue el de Atkinson y Shiffrin en 1968, el cual es básicamente secuencial: la información es procesada primero en paralelo por una serie de almacenes sensoriales muy breves. Estos transmiten la información a un almacén a corto plazo de capacidad limitada, el cual se comunica a su vez con un almacén a largo plazo (Smith y Kosslyn, 2008). El almacén a corto plazo desempeña un papel decisivo en este modelo ya que sin él la información no puede introducirse en el almacén a largo plazo (ver figura 1).

En dicho modelo se postula que cuanto más tiempo se mantiene un ítem en el almacén a corto plazo, mayor probabilidad tiene de ser transferido o copiado en el almacén a largo plazo. Se asumía que era un almacén de memoria unitario, independientemente de la modalidad (Vogel, Woodman y Luck, 2001), sin embargo, este modelo no era respaldado por datos neuropsicológicos, ya que pacientes con daño en el lóbulo temporal, manifestaban un drástico deterioro en la memoria a corto plazo, no obstante, podían almacenar nueva información en



**Figura 1.** Modelo de memoria a corto plazo propuesto por Atkinson y Shiffrin (tomado de Baddeley, 1999).

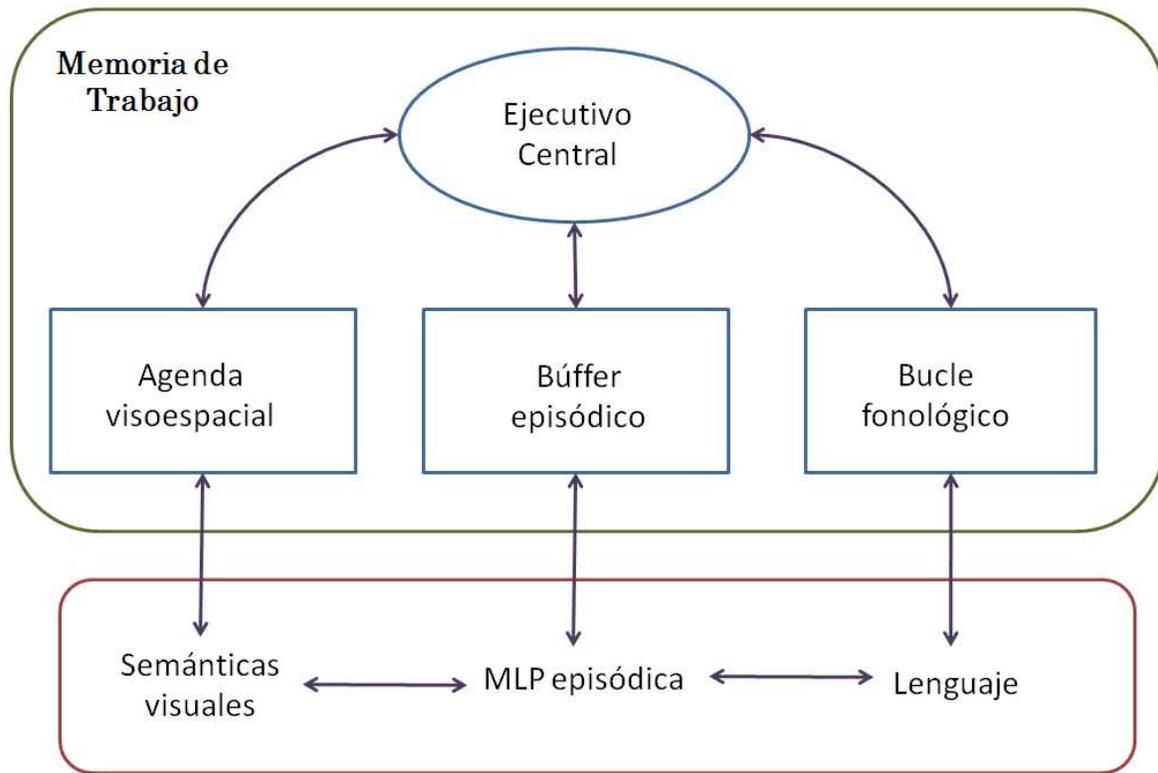
la memoria a largo plazo, por lo que no apoyaba la hipótesis de Atkinson y Shiffrin de un modelo en serie (Baddeley, 2003; Smith y Kosslyn, 2008).

En 1974 Baddeley y Hitch (citado en Baddeley, 2003) proponen un modelo de tres componentes en lugar de uno para la memoria de trabajo (MT). Los tres elementos comprenden: un sistema de control de capacidad atencional limitada, llamada ejecutivo central, que es el responsable de la manipulación de la información en la MT y que controla dos sistemas de almacenamiento subsidiarios: el bucle fonológico, responsable del almacenamiento y mantenimiento de la información en una forma fonológica (basada en sonidos y lenguaje) y la agenda visoespacial, dedicada al almacenamiento y mantenimiento de información visual y espacial (Repovs y Baddeley, 2006). Finalmente, a través de descubrimientos empíricos un cuarto componente se ha añadido, tal es el caso del almacén o *búffer* episódico, el cual es un almacenamiento de capacidad limitada que es capaz de una

codificación multidimensional y que permite la unión de información para crear episodios integrados (Fig. 2). Baddeley, por lo tanto, define a la MT como un sistema de capacidad limitada, el cual temporalmente mantiene y almacena la información, sosteniendo los procesos del pensamiento humano proveyendo una interface entre la percepción, la memoria a largo plazo y la acción (Baddeley, 2003).

Adicionalmente, la MT consta de muchos procesos distintos como la codificación, almacenamiento de la información a corto plazo, integración y actualización de la información (Dickinson y Elvevag, 2009). Luciana y Nelson (1996) agregan que la MT involucra procesos que guían respuestas conductuales hacia metas futuras basándose en representaciones internas de pistas ambientales actuales y anticipadas. Por lo anterior, la MT incluye: 1) acertada percepción del medio ambiente, 2) discriminación de estímulos relevantes contra irrelevantes dentro del medio ambiente, 3) codificación de estímulos relevantes en almacenes mnemónicos de corto plazo, 4) mantenimiento de estos eventos en el corto plazo, 5) reconocimiento de un apropiado contexto ambiental futuro a través del cual, se acceda a eventos pasados relevantes, 6) recuperación de memoria eficiente y 7) integración de representaciones mnemónicas con respuestas conductuales relativamente sofisticadas que lo conducirán hacia metas deseadas.

Khan y Muly (2011), agregan que la MT es un sistema neural que provee un mantenimiento activo temporal de información necesaria mientras se ejecutan otras tareas cognitivas complejas, como razonamiento, aprendizaje, lenguaje, comprensión, pensamiento, toma de decisiones y planeación.



**Fig. 2.** Modelo multicomponente actual de la memoria de trabajo representando las capacidades “fluidas” (como la atención y el almacenamiento a corto plazo) y su interacción con sistemas cognitivos “cristalizados” como la Memoria a Largo Plazo (MLP) episódica y el lenguaje. Tomado de Repovs y Baddeley, 2006.

### 1.1 El bucle fonológico

El subcomponente del bucle fonológico comprende dos subsistemas, un almacén fonológico el cual puede mantener rastros de memoria por unos pocos segundos (se ha dicho que alrededor de 2 segundos) (Baddeley *et al.*, 1975 citado en Gilchrist, Cowan y Naveh-Benjamin, 2009) antes de que desaparezca y un proceso de ensayo articulatorio que es análogo al habla subvocal o interna. Como bien había señalado Miller en 1956 parece que la capacidad de la MT es aproximadamente de 7 *ítems*, pero algunos datos muestran que la capacidad verbal de la MT depende de la longitud fonológica de las palabras, donde las palabras largas parecen consumir más almacén que las palabras cortas. Así pues, la MT fonológica está medida por los 2 segundos que pueda articular, en términos de tiempo en lugar de número de *ítems*.

La función del ensayo articulatorio es la de recuperar y rearticular los contenidos mantenidos en el almacén fonológico y de esta manera refrescar los rastros de memoria (Repovs y Baddeley, 2006). La memoria inmediata tiene un lapso limitado debido a que la articulación toma lugar en tiempo real, así, mientras el número de *ítems* repasados aumenta, llega un punto en el que el primer ítem es olvidado antes de que pueda ser repetido (Baddeley, 2003). Este subsistema parece no depender de la capacidad del control periférico de la articulación, ya que se encuentra presente aún en pacientes anártricos (aquellos que no pueden hablar debido a deficiencias articulatorias) (Baddeley y Wilson, 1985). Inversamente, pacientes dispráxicos (incapaces de establecer programas de habla-motor internos), tienen una deficiencia en la capacidad de memoria (Baddeley, 2003).

Así mismo, el ensayo articulatorio explica el efecto de longitud de la palabra, en dónde es más fácil recordar una lista de palabra cuando éstas son breves que cuando son largas (Smith y Kosslyn, 2008).

Ahora, mientras que un discurso hablado entra automáticamente en el almacén fonológico, la información de otras modalidades entra a este almacén solamente si es recodificado en una forma fonológica, un proceso que es llevado a cabo por el repaso subvocal (Repovs y Baddeley, 2006).

El almacén fonológico explica efectos como el de la similitud fonológica, en el cual, el rendimiento es significativamente peor cuando los elementos que se han de mantener en la memoria son similares desde el punto de vista fonológico (Conrad y Hull, 1964 citado en Smith y Kosslyn, 2008).

## **1.2 La agenda visoespacial**

La agenda visoespacial es capaz de mantener y manipular información visual y espacial, un proceso que es crucial para ejecutar un rango de tareas cognitivas (Repovs y Baddeley,

2006). En un principio Baddeley las había propuesto como un componente único, sin embargo, en investigaciones posteriores ya se ha hecho una fragmentación entre lo visual y lo espacial (Logie y Pearson 1997). Logie en 1997 propuso una división de la agenda visoespacial: un primer elemento denominado “almacén visual” (*visual caché*), el cual es un componente de almacenamiento visual y un segundo, el “escribano interno” (*inner scribe*), que es un proceso más dinámico de ensayo y recuperación, parecido al repaso subvocal del componente fonológico.

Della (1999) confirma esta división con base en estudios realizados en sujetos donde al ejecutar una tarea de MT espacial, con interferencia del mismo tipo (espacial), presentan un pobre desempeño en comparación con interferencia visual, y viceversa, en una tarea visual con interferencia visual hay una pobre ejecución comparada con la espacial. Klauer y Zhao (2004, citado en Repovs y Baddeley, 2006), muestran evidencia de mecanismos de recuperación separados para la información visual y espacial, independiente del ejecutivo central, donde sólo la manipulación y no el mantenimiento comparte recursos con el ejecutivo central.

Mohr y Linden (2005, citado en Repovs y Baddeley, 2006), sugieren que se debe distinguir entre los procesos activos y pasivos. Los procesos pasivos son reclutados por tareas que requieren la recuperación de la información en el mismo formato en que fue memorizada, mientras que los procesos activos son empleados en tareas que requieren que la información sea modificada, transformada, integrada o manipulada de otra manera.

Vogel, Woodman y Luck (2001) con una serie de 16 experimentos, trataron de dilucidar la cantidad de *ítems* que se pueden retener en el almacén visual. Sugieren que el almacén es de aproximadamente 3 a 4 *ítems*. Los puntos interesantes de la investigación es que la capacidad visual en la MT no varía en gran medida en función del intervalo de retención o del tipo de características (color, forma, orientación) que han de ser retenidas. Concluyen que la

capacidad del almacenamiento es determinada por el número de objetos y no por cada una de las características que posean, lo que sugiere que las características son almacenadas en la MT dentro de las representaciones del objeto de manera integrada.

No obstante el estudio de Alvarez y Cavanagh (2004), muestra que a mayor complejidad del estímulo (medido por un mayor rango de búsqueda visual), menores son los objetos de ese tipo de estímulo que se pueden almacenar en la memoria. Adicionalmente la información que puede ser almacenada es adquirida en un rango óptimo de 500ms, un mayor tiempo no favorece la codificación, incluso para objetos que son procesados en tasas muy bajas. Sin embargo, confirma que la capacidad de almacenamiento para objetos sencillos es de 4 a 5 *ítems*.

La información *bottom-up* de la entrada visual puede influir en la transferencia de información perceptual en la MT. Cuando *ítems* que han de ser recordados son agrupados de acuerdo a ciertos principios de la Gestalt, como proximidad y conectividad, los *ítems* del mismo grupo son identificados más efectivamente que aquellos que se encontraban en otro grupo, esto en una tarea de detección de cambios. Al parecer los *ítems* agrupados se almacenan agrupados dentro de la MT visual (Woodman, Vecera y Luck, 2003), favoreciendo así su evocación.

### **1.3 Ejecutivo central**

En el ejecutivo central se han adjudicado tres funciones: 1) enfocar la atención disponible, 2) dividir la atención frente a diversos objetivos que compiten y, 3) cambiar la atención cuando sea apropiado (Baddeley, 2003). La capacidad para dirigir la atención es comúnmente evaluada utilizando la tarea de generación de dígitos aleatorios, la cual se ha argumentado que coloca una gran carga en el ejecutivo central (Repovs y Baddeley, 2006). Además, la generación de imágenes mentales de instrucciones escuchadas requiere recursos adscritos al ejecutivo central. También la búsqueda visual requiere recursos de la MT relacionado a las funciones del ejecutivo. El

bucle fonológico parece proveer una forma de almacenaje conveniente de programas ejecutivos, mientras que la agenda visoespacial parece estar involucrada en guiar la atención visual y espacial.

Fockert, Rees, Frith y Lavie en su investigación del 2001, hacen mención que la memoria de trabajo sirve para controlar la atención visual selectiva. En su investigación, los participantes debían resolver una tarea de memoria de trabajo fonológica de baja dificultad o de alta dificultad mientras observaban rostros de famosos en una pantalla. Obtuvieron menor puntaje y mayor activación aquellos que realizaron la tarea de MT de alta dificultad, argumentando que era el ejecutivo central quien se saturaba al manipular los dos almacenes, teniendo activación mayoritaria en la corteza prefrontal (CPF) (áreas 4, 6, 44, 7, 22). Para la discriminación de caras fue el giro fusiforme bilateral, lóbulo occipital inferior derecho y giro lingual izquierdo.

Prabhakaran, Narayanan, Zhao y Gabrieli (2000), señalan que el mantenimiento de la información de manera integrada (espacial y verbal) activa áreas frontales derechas, en contraposición de las no integradas que activan zonas parietales. Sin embargo, aún existe muy poca investigación acerca del ejecutivo central.

#### **1.4 Búffer episódico**

Definida como un almacén de capacidad limitada que liga la información para formar episodios integrados, el *búffer* episódico funciona a su vez, como una interface entre los otros subcomponentes (agenda visoespacial, bucle fonológico y ejecutivo central) y la memoria a largo plazo (MLP) (Baddeley, 2003; Repovs y Baddeley, 2006).

El *búffer* episódico representa un almacén separado de capacidad limitada usando un código multimodal. Es episódico porque en virtud de mantener información que es integrada de un rango de sistemas incluyendo otros componentes de la MT y de la memoria a largo plazo en estructuras



complejas coherentes: escenas o episodios. Es un *buffer* porque sirve como un intermediario entre subsistemas con diferentes códigos, el cual los combina en representaciones multidimensionales unitarias. La integración y mantenimiento de información dentro del *buffer* episódico depende de un sistema atencional de capacidad limitada, el ejecutivo central. La recuperación de la información es basada en la consciencia, la cual brinda información compleja de múltiples fuentes y modalidades. Junto con la habilidad de crear y manipular representaciones novedosas, crea un modelo espacial mental que permite la consideración de posibles salidas, proveyendo por lo tanto las bases para acciones futuras planeadas (Repovs y Baddeley, 2006).

Parece que en el *buffer* episódico la unión de características como forma y color en un objeto integrado en la MT visoespacial ocurre de manera automática, sin requerir del ejecutivo central (Baddeley, Allen y Hitch, 2011). Así mismo, el retener arreglos de objetos integrados en la MT no requiere soporte atencional. Por tanto, la unión de palabras en paquetes parece ser automático, involucrando a la memoria a largo plazo, pero no del ejecutivo central. Aunque hay estudios que muestran una pequeña relación del hipocampo con la capacidad de integrar información de distintas modalidades, su papel, aún no está claro.

Un estudio de Rudner, Fransson, Ingvar, Nyberg y Rönnberg (2007), muestran que el giro medial temporal derecho es activado en una tarea que supuestamente implica al *buffer* episódico, ya que se realiza la unión de una tarea *2-back* fonológica y al mismo tiempo que se ejecuta un *2-back* en lenguaje de señas de manera integrada, mencionan que esta área ha sido poco estudiada. Esta condición tuvo mayor latencia que las dos condiciones por separado.

Finalmente, en estos y otros estudios se utilizan ciertas tareas que evalúan la memoria de trabajo, entre las más comunes se encuentran las siguientes:



Tarea	Descripción
Dígitos en regresión (Humanos)	Dentro de las baterías de Wechsler podemos encontrar la prueba en dos formatos: dígitos en progresión y <i>dígitos en regresión</i> . En la primera condición, el evaluado debe repetir una serie de números en el mismo orden al que se le fue administrado. En la segunda condición, el sujeto deberá decirlos de manera inversa, es decir, empezando por el último, evaluando en este caso la MT. Generalmente se utiliza para la medición del bucle y almacén fonológico.
Cubos en regresión (Humanos)	Consiste en 9 cubos blancos de una pulgada y media colocados en un orden aleatorio sobre un tablero blanco. El examinador toca cierto número de cubos en un orden y el evaluado debe señalarlos en la misma secuencia. También existe la posibilidad de que el evaluado señale los mismos cubos pero en orden inverso, es decir, comenzando por el último. Evaluando así, al almacén visual y el escribano interno.
Respuesta demorada (Humanos-Animales)	La tarea básica de donde muchas otras se derivan. Se le presenta al sujeto (humano o animal) un elemento por cierto tiempo, después una demora en donde no se presenta el ítem y finalmente un período de respuesta donde si aciertan (en el caso de los animales) se les da una recompensa (p. ej. jugo).
No igualación a la muestra demorada. (Humanos-Animales)	Tarea de reconocimiento de la MT. Al sujeto se le presenta una pista (objeto o figura). Y el sujeto debe, después de una demora, hacer una elección entre primer estímulo y uno distinto. El sujeto debe responder al nuevo <i>ítem</i> . Los animales tienden a escoger los elementos nuevos por lo que es una tarea fácil.
Igualación a la muestra demorada. (Humanos-Animales)	Tarea de reconocimiento de MT. Es igual que a la tarea de “no igualación a la muestra demorada” excepto que el sujeto es entrenado para escoger el mismo objeto que vio por primera vez. El período de demora puede ajustarse.
Alternación demorada. (Humanos-Animales)	Variación de “igualación a la muestra demorada”. En esta tarea, la respuesta correcta previa predice la siguiente respuesta correcta. Por ejemplo, si la respuesta de la izquierda fue la correcta, en la siguiente ocasión la correcta será del lado derecho.
<i>N-back</i> . (Humanos)	La tarea más común en humanos en comparación con las 4 anteriores. En esta tarea se pueden utilizar estudios de resonancia magnética funcional. El sujeto observa una pantalla en donde aparecerán estímulos uno tras otro de manera aleatoria. El participante debe responder presionando un botón al estímulo que se encontraba <i>N</i> iteraciones atrás. En la condición <i>2-back</i> , el sujeto debe apretar al botón cuando el estímulo actual corresponda con el que se haya presentado 2 estímulos atrás. Cambiando el valor de <i>N</i> se puede cambiar la dificultad de la tarea. La condición <i>0-back</i> es una tarea de reconocimiento, se utiliza como control ya que se utilizan procesos sensoriomotores pero no de MT.
Respuesta oculomotora demorada. (Humanos-Animales)	Particularmente se ha utilizado en chimpancés pero también hay estudios con humanos. En primates no humanos permite hacer estudios electrofisiológicos de una sola neurona así como inyecciones <i>in vivo</i> de diversas drogas. Se sienta al sujeto manteniendo la cabeza fija con instrumentos especializados. La localización del movimiento ocular es determinada con cámaras infrarrojas, cada ensayo empieza con un punto de fijación al centro. Después una luz estímulo ilumina una de las típicamente 8 locaciones por un período de demora que puede variar en duración. La luz permanece durante la pista y la demora. Cuando la luz se apaga el sujeto debe realizar una sácada en dirección a la locación a recordar.
Secuencia Letras-Números. (Humanos)	Tarea para humanos. Se da una secuencia aleatoria de letras y números. El participante debe repetirlos pero empezando con las letras en orden alfabético y posteriormente con los números de menor a mayor o viceversa.

**Tabla 1.** Tabla adaptada de Khan, U. Z., y Muldy, C. E. (2011). Molecular mechanisms of working memory. *Behavioural Brain Research*. 219, 329-341 y complementada con Lezak, D. M., Howieson, B. D., y Loring, W. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.

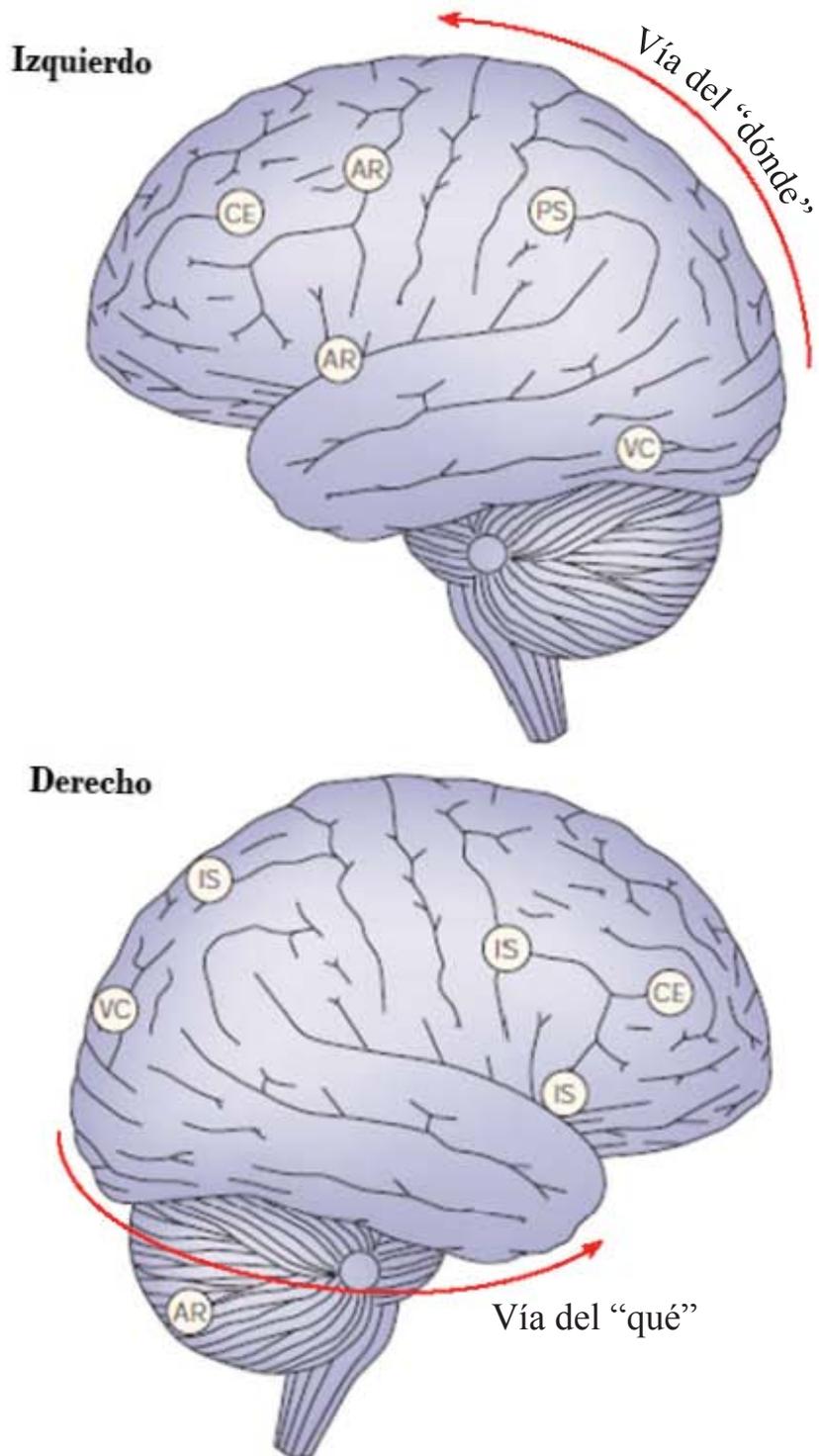
## 1.5 Áreas cerebrales implicadas en la memoria de trabajo

En un metanálisis de 60 estudios (Wager y Smith, 2003), se encuentra una mayor dominancia para el material verbal en la corteza frontal izquierda pero sólo cuando se realizan tareas con poca demanda ejecutiva. Dicha demanda ejecutiva aumenta la activación de la corteza frontal derecha en comparación con tareas que sólo exigen almacenamiento. Las áreas de Brodmann 6, 8, y 9, en la corteza frontal superior, responden mayoritariamente cuando hay una actualización de la información y cuando debe mantenerse un orden temporal de los *ítems*. Las áreas 10 y 47 en la corteza ventral frontal responden mayoritariamente a una tarea de manipulación (como una tarea dual u operaciones mentales). Así mismo, una mayor activación en la corteza parietal superior para el almacenamiento espacial y activación en la corteza temporal inferior para el almacenamiento de objetos, un resultado que coincide con la vía del “dónde” y la vía del “qué”.

Por otro lado, estudios de resonancia magnética funcional (RMf) (Martin, 1996), muestran activación en las áreas 44 y 6 izquierdas de Brodmann para el repaso subvocal, 6, 44 y 7 derechas para el escribano interno (*inner scribe*), 40 izquierdo para el almacén fonológico, 9 y 46 para el ejecutivo central, y 19 y 37 para el almacén visual (*visual cache*).

La revisión que realiza Baddeley en el 2003 (ver figura 3), ilustra los distintos subcomponentes de la memoria de trabajo y las áreas cerebrales más implicadas en estos procesos.

Investigaciones posteriores muestran activación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDLI) en tareas de MT para material verbal (Smith y Kosslyn, 2008; Repovs, 2006), y la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) en tareas de MT para estructuras visuales (Cerasa, Gioia, Fera, Passamonti, Liguori, Lanza, Muglia, Magariello y Quattronea, 2008).



**Figura 3.** CE: Ejecutivo Central; AR: Ensayo Artulatorio; PS: Almacén fonológico; VC: almacén visual; IS: Escribano interno. Tomado de Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews, Neuroscience*. (4), 829-839. Se añade además la vía del "dónde" y del "qué"

Se ha reportado activación de la corteza cingulada anterior particularmente, cuando las tareas empleadas son complejas y requieren de un control activo de la conducta, así como en la expectación de la recompensa y la detección del error (Khan y Muly, 2011).

## **1.6 Otras áreas posiblemente implicadas en memoria de trabajo**

La corteza inferotemporal (CIT), es considerada el centro de mayor procesamiento visual sobre objetos. Las neuronas en CIT tienen grandes campos receptivos que provienen de la fovea y son altamente selectivos a la forma con un alto grado de tolerancia para su tamaño y posición en la retina (Tanaka, 1996 citado en Kaldy y Sigala, 2004).

La corteza entorrinal y perirrinal tienen roles complejos en la percepción del objeto y la memoria (Kaldy y Sigala, 2004). Las neuronas de estas cortezas muestran tres tipos de disparos a tareas de igualdad a la muestra: Una gran porción de neuronas exhiben la *supresión a la repetición*: la respuesta neural es suprimida a la exposición repetida de un objeto, en relación a su exposición inicial. Esta supresión ocurre incluso cuando varios objetos distractores son presentados entre las dos exposiciones, parece ser secuencia de la simple repetición de estímulos (Miller y Desimone, 1994). La corteza entorrinal, perirrinal y prefrontal muestran respuestas aumentadas en la misma tarea de igualdad a la muestra cuando el estímulo a identificar corresponde al objeto “retenido” en la memoria, un efecto al que han llamado *aumento concordante (match enhancement)* (Miller y Desimone, 1994). El aumento ocurre casi simultáneamente con el arribo de la información visual a la corteza inferotemporal (CIT) (80 a 90ms), ciertamente antes de que el animal (chimpancé en este estudio), escoja la respuesta conductual apropiada (321 a 501ms), por lo que no se pueden deber los resultados a la expectación de la recompensa.

La discusión de si hombres o mujeres son más aptos para ciertas tareas ha sido la diatriba de muchas investigaciones y para tareas de memoria de trabajo no es la excepción.

## 1.7 Diferencias de sexo en tareas de MT

Un metanálisis realizado por Lynn e Irwing (2008), sobre 15 artículos publicados, muestra que las niñas tienen una ventaja pequeña a los 5 años sobre los hombres en la prueba de aritmética mental de la prueba de Weschler (WPPSI) pero que a partir de los 6 y hasta los 16 años los hombres muestran una gran ventaja en la misma prueba (aritmética mental) de la escala WISC-R, argumentando que esta subprueba (a comparación de la del WPPSI) sí es una medida de MT. En este mismo estudio, pero ahora revisando 13 trabajos, encuentran un mayor puntaje en la media para el grupo de los hombres adultos utilizando la prueba de aritmética mental en el WAIS (III y R). Ahora, en la tarea de dígitos en progresión (una tarea que postulan solo es almacén a corto plazo no MT) se muestra una ventaja en niñas y mujeres adolescentes pero conforme se llega a la adultez, la ventaja se vuelve de nuevo favorable hacia los hombres. No obstante la crítica que hacen los autores es que la prueba de aritmética mental del WPPSI no es una prueba memoria de trabajo como tal en comparación con la del WISC y WAIS, por ello quizá de la inversión del desempeño entre hombres y mujeres conforme se avanza en la edad. Posiblemente también se deba a que el procesamiento para la aritmética mental (el cual requiere de MT) sea diferente al simple almacenamiento a corto plazo, siendo pues, que los hombres son más eficientes en la tarea de MT.

La investigación realizada por Kaufman (2007), utilizando análisis factorial y ecuaciones estructurales, señala que los hombres puntúan mejor que las mujeres en pruebas de habilidad espacial y memoria de trabajo visoespacial en una muestra de 100 adolescentes de 16 a 18 años. No encuentra diferencias en pruebas de simple almacenamiento visoespacial. Ambos estudios, el de Lynn e Irwing (2008) y el de Kaufman (2007), muestran una gran correlación estadística de MT con el factor g (inteligencia general), por lo que sugieren que una manera veloz de medir el CI es a través de la MT.



Lejbak, Crossley y Vrbancic (2011), evaluaron 3 modalidades de memoria de trabajo utilizando la prueba *2-back*. En una modalidad se mostraron palabras al centro de una pantalla para medir el componente verbal, en otra colocaron círculos negros en 20 locaciones para la parte visual y en la última, objetos al centro de la pantalla para medir un componente semántico. La muestra fue de 18 hombres y 18 mujeres de las cuales dos tercios de ellas tomaban píldoras anticonceptivas. Encontraron que los hombres puntuaban mejor en el *2-back* espacial y de objetos, no habiendo diferencias en la parte verbal. Todos los participantes fueron más eficaces en la tarea espacial, intermedios en la versión de objetos y con dificultades en la verbal. En todas las tareas las mujeres tuvieron más errores de omisión. Los datos se deben interpretar con cautela, ya que estudios como el de Moore (2001; citado en Lejbak, Crossley y Vrbancic, 2011) muestran que los estrógenos suplementarios facilitan la ejecución de una tarea *n-back* verbal y, por otro lado, Grigorova, Sherwin y Tulandi (2006; citado en Lejbak, Crossley y Vrbancic 2011) encontraron que la supresión de estrógenos perjudica el desempeño en *n-back* tanto verbal como no verbal.

Goldstein, Jerram, Poldrack, Anagnoson, Breiter, Makris, Goodman, Tsuang y Seidman (2005), aplicaron un *3-back* auditivo a 7 hombres y 7 mujeres con un promedio de 32 años de edad. No encontraron diferencias por sexo en la ejecución, pero hallaron mayor activación en las mujeres en el área 46 (CPFDL), 47 (Corteza orbitofrontal) y 45 (CPFDL) de Brodmann, todas de manera bilateral, aunque con mayor magnitud en el hemisferio izquierdo. Los hombres activaron, además de las mismas áreas, la corteza parietal posterior (área 7), únicamente del hemisferio izquierdo. Debido a que las mujeres poseen relativamente mayor volumen en el área 46 de manera bilateral, orbital y prefrontal inferior, los autores concluyen que la activación en distintas áreas es debida a diversas estrategias empleadas para obtener el mismo resultado, es decir, las mujeres activan de manera bilateral la CPFDL por lo que

realizan mayor esfuerzo cognoscitivo, esto es, las mujeres utilizan una pequeña región con mayor activación para completar la tarea mientras que los hombres utilizan diversas áreas pero a menor nivel.

En la tabla 2 se presentan algunas diferencias de sexo que tienen relación con esta tesis.

<b>Estructura/región/ neurotransmisor</b>	<b>Funciones conocidas</b>	<b>Diferencias de sexo</b>
Cuerpo caloso.	Conduce información entre los dos hemisferios cerebrales.	Más grande en hembras (ratas y humanos).
Corteza cerebral.	Relacionado con un gran rango de procesamientos, como memoria, lenguaje, atención, emociones.	La corteza posterior derecha es más delgada que la izquierda pero sólo en varones (humanos).
Sustancia nigra pars compacta.	Hecha casi en su totalidad de neuronas dopaminérgicas. La dopamina está involucrada en el control motriz y en actividades cognoscitivas.	Las hembras tienen 20% menos neuronas dopaminérgicas (ratas).
Serotonina.	Modula una variedad de procesos incluyendo humor, agresión, percepción, recompensa y atención.	Gran variabilidad en receptores para hembras y machos pero solamente en diencefalo (ratas).
Hipocampo.	Relacionado con la memoria.	Más grande en el macho (ratas).

**Tabla 2.** Tomada y adaptada de: Ngun, T. C., Ghahramani, N., Sánchez, F. J., Bocklandt, S. & Vilain, E. (2011). The genetics of sex differences in brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 32, 227-246.

La investigación de Ting, Luo y Gong (2010) utiliza *espectroscopía infraroja-cercana (near-infrared spectroscopy* o por sus siglas en inglés *NIRS*)<sup>1</sup> para medir los cambios en concentración de oxi-hemoglobina (hemoglobina portadora de O<sub>2</sub>), deoxi-hemoglobina (hemoglobina portadora

<sup>1</sup> NIRS es una técnica no invasiva la cual mide la hemoglobina en sangre detectando los cambios de ésta asociada con la activación neuronal (áreas más activas utilizan más oxígeno). El instrumento es un gorro parecido al utilizado en el EEG que incluso hay versión de uso sin cables. Su portabilidad permite ser usado en infantes.

de CO<sub>2</sub>) y total de hemoglobina, únicamente en la CPF. Se seleccionaron 24 mujeres (con ciclo menstrual en fase folicular, es decir, cuando los niveles de estrógenos se mantienen constantes) y 26 hombres. Encontraron mayores niveles de oxi-hemoglobina y total de hemoglobina en la CPF en hombres, además de una activación bilateral pero con ligera dominancia izquierda, mientras que las mujeres activaron mayoritariamente la CPF izquierda. La menor activación en mujeres es reflejo de una ejecución en la tarea con menos esfuerzo cognoscitivo ya que cuando tienen menores tiempos de reacción la actividad cerebral aumenta, no así en hombres. No hubo diferencias en cuanto al desempeño. Los autores argumentan que debido a que la RMf utiliza la deoxi-hemoglobina para su análisis, su estudio no concuerda con el de Goldstein *et al.* (2005).

Ahora bien, dentro de nuestros genes de estudio (*COMT* y *MAO*), se les han asociado diversas patologías que interactúan con el sexo. Un ejemplo es el alelo 158Val el cual está asociado con el desorden de pánico en mujeres pero no hombres. Otro es el caso del gen *MAO-A* baja, el cual ha sido asociado con la agresividad en hombres (Ngun, Ghahramani, Sánchez, Bocklandt y Vilain, 2011).

El gen *SRY*, encargado del desarrollo de testículos, el cual obviamente se encuentra ausente en mujeres, regula directamente la expresión de la tirosina hidroxilasa, por lo que esta enzima aumenta en hombres, además, los animales con este gen tienen más neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra (Ngun, Ghahramani, Sánchez, Bocklandt y Vilain, 2011).

### **1.8 Funciones ejecutivas y neurodesarrollo.**

Otra manera de abarcar la MT, es tomándola como parte de una función ejecutiva. Por ejemplo, Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, Howerter, y Wager (2000) con un análisis factorial, muestran que las 3 Funciones Ejecutivas (FE) básicas son separables entre sí (Flexibilidad, Actualización [utilizada en el estudio como MT] e Inhibición) pero guardan una moderada correlación entre ellas.

Dentro de las 3 principales FE, la MT recientemente se ha definido como la habilidad para mantener información en la imaginación y trabajar mentalmente con ella o manipular la información (Diamond, Barnett, Thomas y Munro, 2007).

Se han asociado a las FE con la corteza prefrontal (CPF), aunque lesiones prefrontales no necesariamente provocan alteraciones en las FE y, además, otras áreas cerebrales dañadas (lóbulo parietal, lóbulo temporal, tálamo) pueden producir decrementos en las FE (Purves, 2008; Miyake, 2000) esto por las grandes interconexiones que tiene el lóbulo prefrontal con el resto del cerebro.

Para conocer el desarrollo de la CPF se han incluido varias medidas: a) *circunferencia de la cabeza*, (Epstein, 1986 citado en Zelazo y Müller, 2002) que muestra picos de crecimiento a los 5, 12 y 15 años; b) *mielinización*, (Yakovlev y Lecours, 1967 citado en Zelazo y Müller, 2002) que comienza postnatalmente y termina en la adultez; c) *conectividad intrahemisférica*, que muestra picos entre los 3 y 6 años indicada por imagenología estructural de cuerpo calloso (Thompson, Giedd, Woods, *et al.*, 2000 citado en Zelazo y Müller, 2002); d) *densidad sináptica*, que alcanza un pico al año de edad siendo mayor al nivel del adulto, se mantiene alta hasta los 7 años y empieza a declinar alrededor de los 16 años, cuando el nivel adulto es alcanzado (Huttenlocher, 1990 citado en Zelazo y Müller, 2002); y e) *actividad eléctrica y metabólica*, (Tatcher, 1992 citado en Zelazo y Müller, 2002) que muestra cambios relacionados con la edad en la CPF y se correlaciona con el desempeño de tareas cognoscitivas.

Ahora bien, se han postulado dos procesos para la maduración cerebral: progresivos y regresivos. Dentro de los progresivos se encuentra la mielinización, que mejora la funcionalidad del cerebro ya que produce un incremento en la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos (Capilla, Romero, Maestú, Campo, Fernández, González-Marqués,



Fernández y Ortiz, 2004; Carlson, 2006). En el lóbulo frontal la cantidad de sustancia blanca aumenta linealmente de los 4 a los 13 años, esta mielinización disminuye gradualmente hasta llegar a su máxima fase alrededor de los 26 años. Las áreas sensoriomotoras son las primeras en mielinizarse en el transcurso de la vida (Purves, 2008; Capilla *et al.*, 2004).

Dentro de los fenómenos regresivos tenemos la poda sináptica. Este proceso se realiza producto de que en la infancia existe un mayor número de conexiones sinápticas que en el adulto, pero muchas de ellas no son funcionales. En la capa III de la corteza prefrontal, el proceso es continuo de los 5 a los 16 años, se cree que la poda es inversamente proporcional al aumento de la sustancia gris (Capilla *et al.*, 2004; Purves, 2008).

Finalmente por estudios *post mortem* se ha encontrado que entre los 2 y 7 años la densidad neuronal en la capa III de la CPF disminuye de un 55% a 10% del valor promedio de un adulto. A los 3 años y medio la densidad sináptica en la CPF es aproximadamente 50% mayor al de los adultos, siendo éste su valor más alto, sin ocurrir un descenso sustancial hasta la adolescencia (Huttenlocher y Dabholkar, 1997; citado en Lozano y Ostrosky, 2011).

Adicionalmente, se ha encontrado una correlación entre mayor conectividad entre distintas áreas del cerebro y una mayor eficiencia cognoscitiva (Casey, Galvan y Hare, 2005).

Debido a todos estos cambios, resulta importante conocer cómo va cambiando la MT conforme aumenta el desarrollo, saber qué tareas pueden realizar y cuáles no.

### **1.9 Desarrollo de la memoria de trabajo en niños.**

Se ha demostrado que los niños de 8 meses pueden recordar la locación de un objeto de dos posibles lugares con demoras de 15, 30 y hasta 70 segundos (Káldy y Sigala, 2004). Los niños



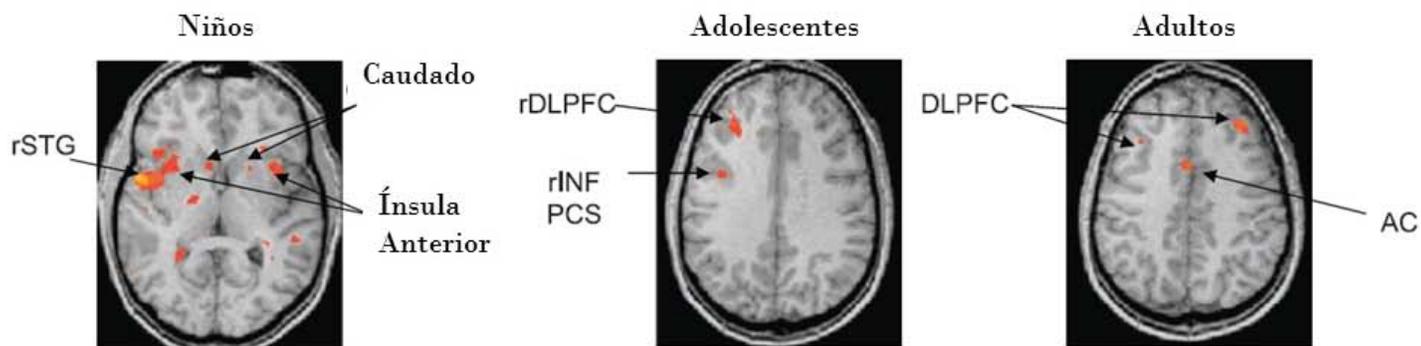
de 9 meses de edad son capaces de recordar dos objetos y sus respectivas locaciones incluso cuando su atención es distraída por un objeto durante la fase de retención. No obstante, los infantes de 6 meses solamente pueden recordar el último objeto en alguna secuencia y fallan si su atención es distraída durante la fase de retención por algún otro objeto. Esto en un paradigma de violación a la expectativa (Káldy y Sigala, 2004).

Dentro de las primeras investigaciones y más relevantes en niños se encuentra la de Orsini (1987) en la cual, en un estudio con 1355 adultos y 1112 niños observó que hay una mejora significativa en el desempeño en la tarea de cubos de Corsi desde los 4 años hasta llegar a la adultez. Los niños de 4 años ejecutan aproximadamente a un nivel de 50% comparado con adultos de entre 19 y 25 años (Hamilton, Coates y Heffernan, 2003).

En este tema, el estudio de Logie y Pearson (1997) muestra que el almacén visual y el escribano interno se desarrollan en distintas épocas. Así pues, la memoria para *ítems* visuales se desarrolla mucho más rápido que la memoria para las secuencias espaciales (Hamilton, *et al.*, 2003).

El estudio de Scherf, Sweeney y Luna (2006), encuentra cambios cualitativos (localización de la activación), como cuantitativos (cuánta activación), en una muestra de hombres que va desde los 10 hasta los 30 años en una tarea de sácaras guiadas de memoria visual. Los niños activan cuantitativamente regiones cerebrales ventromediales, incluyendo al tálamo y los ganglios basales, así como al cerebelo lateral, comparado con adolescentes y adultos. Durante la adolescencia la activación se cambia más hacia las áreas frontales, incluyendo un incremento en la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPF DL) y la primera activación significativa en el cíngulo anterior. En los adultos se hace más focalizada la activación a la CPF DL izquierda así como 4 veces más activación en el cíngulo anterior. Inversamente la actividad de la CPF DL derecha disminuye (ver figura 4).





**Figura 4.** Activación diferenciada en niños, adolescentes y adultos mientras realizan una tarea de memoria de trabajo visual. rSTG: giro temporal superior derecho; rDLPFC: corteza prefrontal dorsolateral derecha; rINFPCS: sulco prefrontal inferior derecho; AC: cíngulo anterior (Tomada de Scherf, K. S., Sweeney, J. A., y Luna, B. (2006). Brain basis of developmental change in visuospatial Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18 (7), 1045-1058).

En un estudio longitudinal, se comparó a 8 niños a los 5 y a los 7 años de edad. Los niños más grandes ejecutan una tarea de MT visoespacial más precisamente y más rápidamente que los menores. Los niños pequeños muestran mayor activación en ambos hemisferios, los más grandes presentan dominancia en el hemisferio derecho, esto medido mediante NIRS (Tsuji, Yamamoto, Masuda y Watanabe, 2009).

Gilchrist, Cowan y Naveh-Benjamin (2009), utilizando niños de 7, 12 y 18 años, comprueba que conforme aumenta la edad, la cantidad de información que puede ser retenida aumenta, sin embargo, el tamaño de los paquetes (*chunks*) no difieren entre los grupos de edad, es la cantidad de paquetes que pueden retener lo que refleja la mejora conforme la edad. Las reglas semánticas y sintácticas, al menos en una oración, favorecen en gran medida al aumento en tamaño de los paquetes, por tal motivo, niños pequeños tendrán dificultades al retener oraciones largas al poseer menos herramientas lingüísticas.

Luciana y Nelson (1996) realizaron un estudio con 181 niños de entre 4 y 8 años incluyendo a un grupo de adultos. La investigación encontró diferencias por género solamente en una tarea

de motricidad fina ojo-mano. En general, las tareas de MT empiezan a ejecutarse de manera correcta y constante aproximadamente de los 5 a los 7 años encontrándose a la edad de los 8 años, muy parecida a la de los adultos.

El estudio de Krajewski y Schneider (2009), por medio de un modelo de ecuación estructural, proponen que la parte visoespacial de la MT explica significativamente el desempeño en matemáticas para niveles II y III, en donde en dichos niveles los nombres de números deben cotejarse a cantidades, descomponer y componer números respectivamente. Esto en niños de 5 años reevaluados posteriormente a los 8 años. La parte fonológica no explica demasiado, solamente en el nivel I, el cual consiste en nombrar números al derecho (del 1 al 31), al revés (desde el 5 hasta el 1) y salteados (1, 7, 19). Todo esto junto predice en gran medida el desempeño escolar en matemáticas y de lectura a nivel primaria.

Nichelli, Bulgheroni y Riva (2001), en una muestra de 275 niños (128 hombres y 147 mujeres), se les aplicó la prueba de lista de palabras de Luria y cubos de Corsi en progresión en donde encontraron una progresiva mejora en el desempeño conforme la edad (4.1 palabras a los 31 meses hasta llegar a las 8 palabras a los 162 meses) (3.4 a los 64 meses y 5.1 a los 162 en cubos en progresión).

Existen estudios que mencionan la relación con neurotransmisión y memoria de trabajo, pero primero es importante ver algunas definiciones.

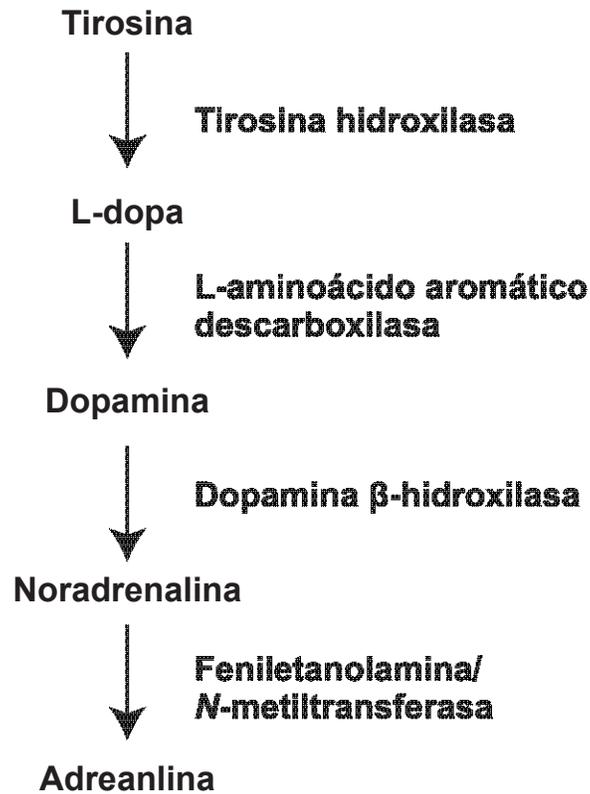
### **1.10 Anatomía de la CPF y su neurotransmisión**

Un neurotransmisor es una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de los receptores específicos y por la activación de receptores iónicos y/o metabotrópicos (Brailowsky, 2002).

Para que una sustancia sea considerada como neurotransmisor (Brailowsky, 2002; Kandel, 2001) debe de:

1. Ser sintetizada en la neurona.
  2. Estar presente en la terminal presináptica y ser liberada en cantidad suficiente como para ejercer una acción definida en la neurona postsináptica u órgano efector.
  3. El transmisor debe liberarse de la terminal presináptica por estimulación nerviosa.
  4. Identidad de acción, es decir, los efectos de la sustancia en cuestión, cuando ésta se aplica al sitio de estudio, deben ser idénticos a aquellos producidos por la estimulación de la terminal presináptica.
  5. Cuando se administra desde el exterior (como fármaco) en concentraciones razonables, imita exactamente la acción del transmisor de liberación endógena (por ejemplo, activa los mismos canales iónicos o vía de segundo mensajero en la célula postsináptica).
  6. Existe un mecanismo específico para eliminarla de su lugar de acción (espacio sináptico).
- Algunos de los neurotransmisores relacionados a esta tesis son:

Acetilcolina: Es la única amina transmisora de bajo peso molecular admitida que no es un aminoácido ni deriva directamente de uno de ellos. Es el neurotransmisor empleado por las neuronas motoras de la médula espinal y por tanto de libera en todas las uniones neuromusculares de los vertebrados. También se emplea en numerosas sinapsis en el encéfalo. Se origina principalmente en el núcleo basal de Meynert (Kandel, 2001).



**Figura 5.** Síntesis de dopamina, tomado de Rosenzweig, M. R., Breedlove, S. M., & Watson, N. V. (2005). Psicobiología. Una introducción a la Neurociencia Conductual, Cognitiva y Clínica. Ariel: España.

Las aminas biogénicas se dividen en catecolaminas e indolaminas (Rosenzweig, Breedlove y Watson, 2005). Primeramente, todas las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina en una vía biosintética en donde tienen lugar 4 enzimas (ver figura 5). La primera enzima, la tirosina hidroxilasa, es una oxidasa que convierte la tirosina en L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Posteriormente, una segunda enzima (descarboxilasa) descarboxila la L-DOPA para producir dopamina y  $\text{CO}_2$ . La tercer enzima en la secuencia es la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa la cual convierte la dopamina en noradrenalina. A diferencia de todas las enzimas restantes de la vía biosintética de los neurotransmisores de molécula pequeña, la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa está asociada a la membrana. La hidroxilasa está firmemente ligada a la superficie interna de las vesículas aminérgicas como una proteína periférica, por tal motivo, la noradrenalina se sintetiza en

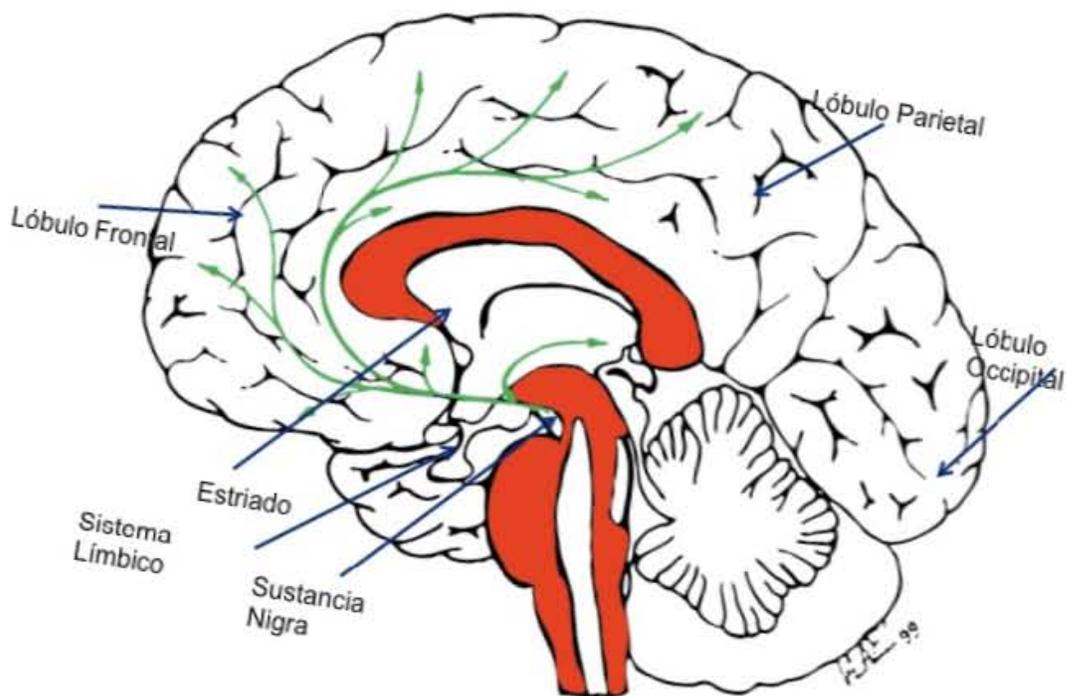
el interior de las vesículas, y es el único transmisor en el que ocurre esto. La noradrenalina es producida por neuronas cuyo cuerpo celular se encuentra en el *locus ceruleus*, en el tallo cerebral (Rosenzweig, Breedlove y Watson, 2005; Kandel, 2001).

La última enzima, la feniletanolamina-*N*-metil transferasa, metila la noradrenalina para formar adrenalina en la glándula suprarrenal. Esta reacción requiere S-adenosil-metionina como donante de metilo. La transferasa es una enzima citoplasmática, por ello, la noradrenalina ha de salir de las vesículas y pasar al citoplasma. Para que se libere la adrenalina, primero tiene que ser captada en las vesículas (Kandel, 2001).

Existen 4 vías dopaminérgicas principales, tres salen de la sustancia nigra del mesencéfalo. Una de ellas, la vía nigroestriada, la cual proyecta sus axones desde la sustancia nigra hasta el estriado (caudado y putamen), se considera parte del sistema extrapiramidal y es importante para el control del movimiento por lo que se cree está afectada en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. Las otras dos, la vía mesolímbica y mesocortical, las cuales proyectan desde la sustancia nigra hacia el sistema límbico y la corteza cerebral (en áreas prefrontales preferentemente) respectivamente, son importantes para los afectos, las emociones, y la motivación, y están alteradas, por ejemplo, en la esquizofrenia. La cuarta y última vía se origina en el núcleo infundibular (arqueado) del hipotálamo y se proyecta hacia la hipófisis (lóbulo intermedio), donde regula la secreción de hormonas, también se le ha llamado sistema tuberoinfundibular (Brailowsky, 2002; Kandel, 2001) (ver figura 6).

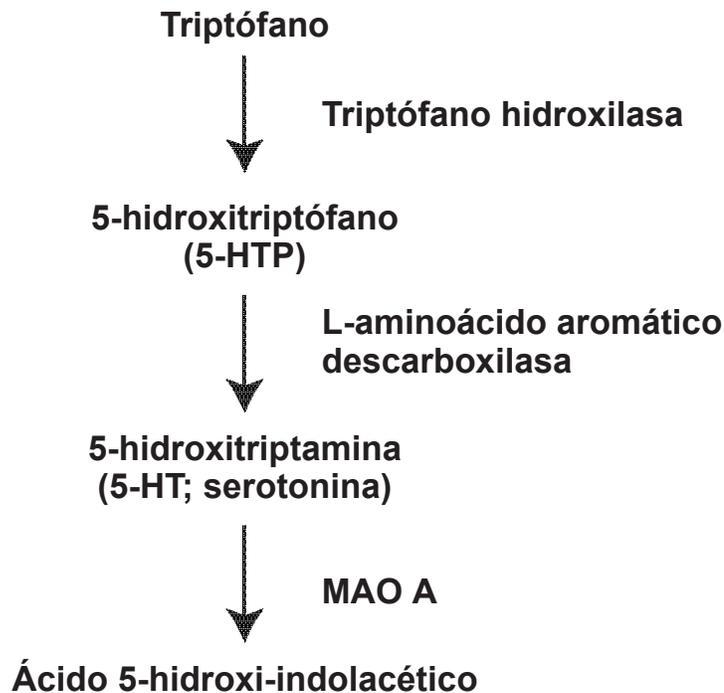
La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), procede del aminoácido triptófano (proveniente en gran medida de la dieta, por lo que sus niveles cerebrales dependerán de la alimentación), pertenece a un grupo de compuestos aromáticos llamados índoles, con un anillo de cinco elementos que contiene nitrógeno unido a un anillo de benceno. Para sintetizar serotonina

son necesarias dos enzimas: triptófano hidroxilasa y 5 hidroxitriptófano descarboxilasa (ver figura 7). La triptófano hidroxilasa es similar a la tirosina hidroxilasa no sólo en su mecanismo catalítico, sino también en la secuencia de sus aminoácidos. Se cree que ambas enzimas proceden por replicación genética de una proteína ancestral, porque las dos hidroxilasas son sinténicas, es decir, están codificadas por genes próximos del mismo cromosoma (triptófano hidroxilasa se codifica en el gen 11p15.3-p14 mientras que la tirosina hidroxilasa en el 11p15.5). La segunda enzima de la vía, la 5-hidroxitriptófano descarboxilasa, parece ser idéntica a la L-DOPA descarboxilasa (Kandel, 2001). La serotonina se metaboliza por medio de la monoamino oxidasa A (MAO A) y el producto detectable de este catabolismo es el ácido 5-hidroxi-indolacético (Brailowsky, 2002).



**Figura 6.** Principales vías dopaminérgicas, las proyecciones se muestran en flechas verdes. Cortesía de Juan Valadéz y adaptada





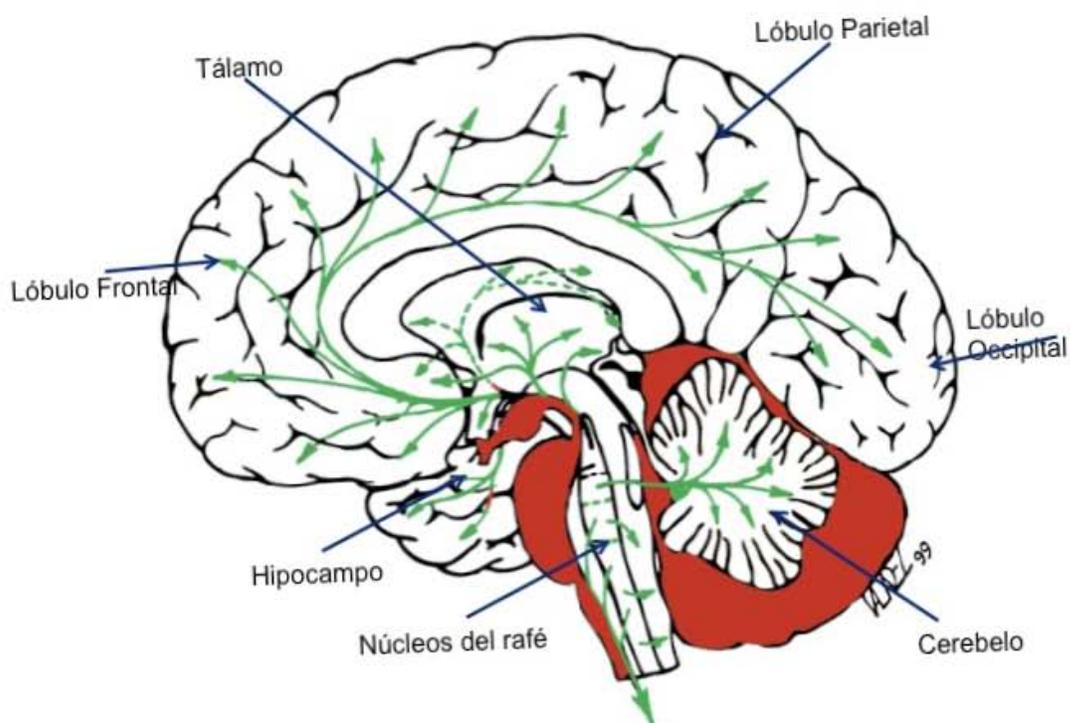
**Figura 7.** Síntesis de serotonina, tomado de Rosenzweig, M. R., Breedlove, S. M., & Watson, N. V. (2005). Psicobiología. Una introducción a la Neurociencia Conductual, Cognitiva y Clínica. Ariel: España.

Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en los núcleos del raqué del tronco encefálico y en torno a ellos. Las proyecciones de estas células (como las de las células noradrenérgicas de *locus ceruleus*) se distribuyen ampliamente por el encéfalo y la médula espinal (ver figura 8). La serotonina (y posiblemente la noradrenalina) está involucrada en la depresión, el principal trastorno del estado de ánimo (Brailowsky, 2002; Kandel, 2001).

La CPFDL está interconectada con el área de procesamiento visoespacial y la corteza parietal posterior; mientras que la CPFVL está conectada con la corteza temporal inferior que está encargada de procesar formas visuales e identidades (Khan y Muly, 2011).

Existen cinco circuitos fronto-subcorticales definidos: el circuito motor y el oculomotor están involucrado en funciones motoras; el circuito prefrontal dorsolateral, orbital frontal y del cíngulo anterior están relacionados a las funciones ejecutivas, conducta social y estados

motivacionales en humanos. En general todos estos circuitos se originan en la CPF, proyectan al estriado (caudado, putamen, estriado ventral), conectan al globo pálido y sustancia nigra y de ahí conectan al tálamo generando así un ciclo (*loop*) de vuelta a la CPF (Tekin y Cummings, 2002). Sólo se describirá a continuación el circuito prefrontal dorsolateral debido a su relación con la MT.



**Figura 8.** Principales vías serotoninérgicas, las proyecciones se muestran en flechas verdes. Cortesía de Juan Valadéz y adaptada.

El circuito dorsolateral prefrontal se origina en las áreas 9 y 10 de Brodmann en la superficie lateral del lóbulo frontal anterior y proyectan a la cabeza dorsolateral del núcleo caudado.



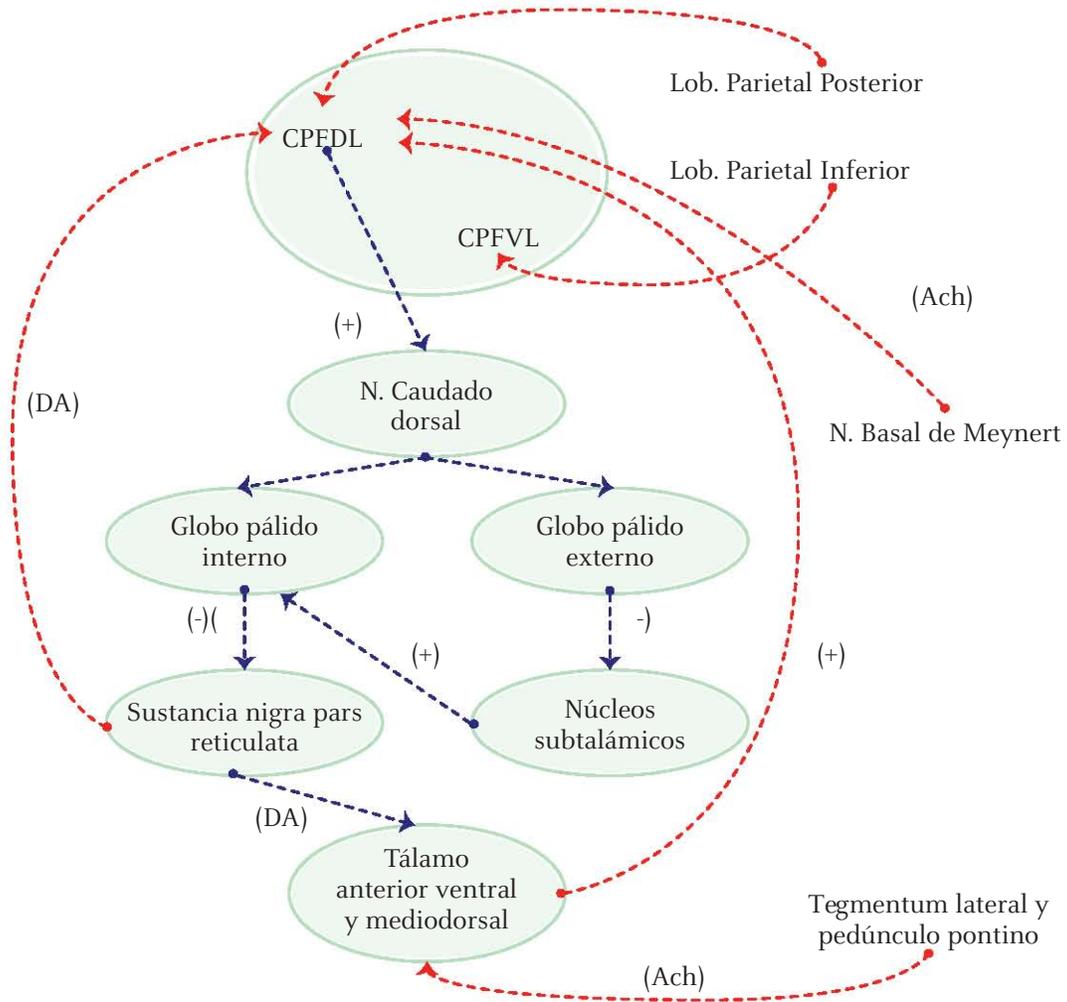
Las neuronas de este sitio proyectan a la parte lateral del globo pálido interno mediodorsal y sustancia *nigra pars reticulata* rostralateral como una vía directa. Las fibras de los ganglios basales proyectan a las porciones parvocelulares del tálamo anterior ventral y mediodorsal. El tálamo mediodorsal manda fibras de regreso al origen del circuito en la CPF, a la capa IV (Tekin y Cummings, 2002; Khan y Muly, 2011) (figura 9).

La CPF recibe “inputs” de un gran número de áreas cerebrales, particularmente de la corteza temporal inferior y de la corteza parietal posterior, regiones asociadas a la vía ventral y dorsal del reconocimiento de objetos, respectivamente (Khan y Muly, 2011).

Las mayores aferencias corticales al circuito dorsolateral frontal-subcortical provienen del área 46 y 7a de Brodmann. Éstas también se encuentran fuertemente conectadas entre sí. El área 7a juega un papel en el procesamiento visual que incluye atención hacia un objeto específico, búsqueda guiada visualmente y planeación de estrategias visoespaciales. Las áreas 46 y 48 corresponden al área frontal de los ojos (Tekin y Cummings, 2002).

Estas fibras originadas en la CPF son reguladas por neurotransmisión glutamatérgica excitatoria. Proyectan al estriado, formado por el caudado, putamen y estriado ventral. Las conexiones del estriado al globo pálido interno-sustancia nigra como la vía directa son las dos inhibitorias mediadas por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (ver figura 9). En la vía indirecta, el globo pálido externo proyecta fibras GABAérgicas inhibitorias a los núcleos subtalámicos quienes conectan a su vez con el complejo de globo pálido interno-sustancia nigra por medio de fibras glutamatérgicas excitatorias. El complejo globo pálido interno-sustancia nigra proyecta hacia el tálamo a través de fibras GABAérgicas. Las conexiones finales del tálamo al lóbulo frontal son glutamatérgicas (Tekin y Cummings, 2002).





**Figura 9.** Algunas conexiones subcorticales que tiene la CPFDL y la regulación con ciertos neurotransmisores. DA: Dopamina; Ach: Acetilcolina; +: Glutamato (excitatorio); -: GABA (inhibitorio).

Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra proyectan al estriado y tienen efecto en todas las funciones frontales-subcorticales. Cinco receptores distintos de dopamina se han descrito (D1-D5) todos metabotrópicos<sup>2</sup>, agrupándose en dos familias: *D1 like* y *D2 like*. El *D1 like* abarca al receptor D1 y D5, mientras que el *D2 like* al receptor D2, D3 y D4. Parece que los receptores *D1 like* son exclusivamente postsinápticos, mientras que los receptores *D2 like* se encuentran tanto presinápticamente como postsinápticamente.

<sup>2</sup> Un receptor metabotrópico está acoplado a una proteína G, por lo que al ser activados presentan respuestas más lentas a comparación con los receptores ionotrópicos, pudiendo además, modificar la expresión de ciertos genes.

La estimulación de los receptores D1 *like* aumenta la producción del segundo mensajero AMP cíclico, mientras que la estimulación de los receptores D2 *like* los disminuye (Carlson, 2006). La sustancia nigra tiene conexiones inhibitorias con las vías indirectas de los circuitos frontal-subcortical por medio de los receptores D1 y conexiones excitatorias con el circuito directo a través de los receptores D2 (Tekin y Cummings, 2002).

Se ha argumentado que la DA en neuronas prefrontales está mediada por los receptores de la familia D1 debido a que son más abundantes que los receptores D2 en estas células (Khan y Muly, 2011).

Las interneuronas colinérgicas están localizadas en el estriado y modulan la activación talámica de la corteza. El tegmentum lateral y pedúnculo pontino son las áreas principales que mandan entradas colinérgicas al tálamo. Las áreas corticales reciben sus entradas colinérgicas en su mayoría por los núcleos basales de Meynert (Carlson, 2006; Tekin y Cummings, 2002)

Los subtipos de receptores 5-HT consisten en una familia de receptores 5-HT<sub>1</sub> (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>), una familia de receptores 5-HT<sub>2</sub> (5-HT<sub>2A-C</sub>), receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>. Los 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G y regulan efectos electrofisiológicos inhibitorios o excitatorios (Hayes y Greenshaw, 2011). En contraste, los receptores 5-HT<sub>3</sub> directamente abren un canal de cationes de membrana permitiendo rápidas respuestas excitatorias. Los receptores 5-HT<sub>1</sub> inhiben la formación de AMPc, mientras que los 5-HT<sub>4</sub> estimulan su síntesis. Miembros de la familia estimulan el sistema de segundo mensajero PI o fosfatidilinositol (*phosphatidylinositol* en inglés) (Feldman, Meyer y Quenzer, 1997).

Los receptores 5-HT<sub>1</sub> son los más abundantes en los ganglios basales. Receptores 5-HT<sub>3</sub>

están mayormente localizados en el estriado ventral, hipocampo, área septal y amígdala contribuyendo a la modulación de vías dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas (Tekin y Cummings, 2002). Los receptores 5-HT<sub>4</sub> se encuentran en el estriado (particularmente núcleo accumbens) y sustancia nigra colocadas muy cerca de proyecciones GABAérgicas e interneuronas colinérgicas y GABAérgicas. Los 5-HT<sub>6</sub> están localizados en el caudado-putamen, núcleo accumbens septal y corteza prefrontal por lo que se les ha asociado conductas de recompensa (Hayes y Greenshaw, 2011).

Las proyecciones corticoestriatales y talamocorticales son glutamatérgicas. El glutamato estimula la liberación de DA estriatal. El bloqueo del receptor NMDA decrece la liberación colinérgica basal. La interacción entre glutamato, DA y Acetilcolina sirve como un *loop* de retroalimentación negativo corticoestriatal-talamocortical para limitar la sobreestimulación cortical (Tekin y Cummings, 2002).

GABA es el neurotransmisor predominante en los ganglios basales. La vía directa consiste de fibras estriatales inhibitorias de GABA al segmento interno del globo pálido y sustancia nigra. Estimulación cortical del estriado inhibe el globo pálido y reduce el efecto de proyecciones GABAérgicas inhibitorias hacia el tálamo. Esto reduce la inhibición talámica y aumenta la excitación tálamo-cortical (Tekin y Cummings, 2002).

A continuación se presentan las principales investigaciones que han tratado de explicar la memoria de trabajo a través de dos principales neurotransmisores, la dopamina y la serotonina.

### **1.11 Evidencias de manipulación farmacológicas de dopamina y serotonina que afectan la memoria de trabajo.**

El estudio pionero sobre memoria de trabajo y dopamina fue el de Sawaguchi y Goldman-



Rakic (1994) en el cual, administraron 5 fármacos antagonistas<sup>3</sup> de dopamina: haloperidol, el cual es un potente antagonista no selectivo de receptores de dopamina; SCH23390 y SCH39166, que son antagonistas selectivos de los receptores D1; sulpirida, antagonista selectivo de los receptores D2 y; racloprida, antagonista del receptor D2 pero con una potente afinidad por el D3. Solamente los antagonistas para el receptor D1 perjudicaron la ejecución en la realización de una tarea de MT visoespacial en macacos Rhesus, por lo que sugieren que este receptor juega un papel importante en la MT.

En otra especie, como lo fueron pichones, con tareas de igualdad a la muestra y microdiálisis *in vivo*, se ha observado un aumento de la dopamina en el *nidopallium caudolateral*, corteza análoga a la CPF en humanos, al manipular la información en una tarea con demanda de MT. No obstante el papel de la serotonina aún no se encuentra claro (Karakuyu, Herold, Güntürkün y Diekamp, 2007).

Estudios en humanos como el de Luciana *et al.* (1998), quien realizó una investigación con 24 hombres y 14 mujeres adultas sanas en las que les administró a un grupo 1.25mg de bromocriptina (agonista dopaminérgico), a otro 60mg de fenfluramina (agonista de 5-HT e inhibidor de su recaptura) y a un control 2.5mg de lactosa (placebo). En una tarea de respuesta con demora visoespacial, los participantes bajo el efecto de bromocriptina tenían menos errores que los controles, aquellos con fenfluramina eran los que peor puntuaban. Concluyendo así, que mayores niveles de dopamina mejoraban la MT, mientras que la 5-HT la perjudicaba.

Wallace, Vytlačil, Nomura, Gibbs y D' Esposito (2011), contaron con 13 participantes (21-30 años) a los cuales dividieron en 2 grupos: 8 clasificados como de alto volumen (pueden

---

<sup>3</sup> Un fármaco antagonista es aquél que se une a un receptor postsináptico e impide que éste se active de manera competitiva o no competitiva. Por el contrario, un agonista, facilitará la entrada de neurotransmisor en la neurona postsináptica.



almacenar más de 4 *ítems* en la tarea de memoria de trabajo) y 5 como de bajo volumen (menos de 4 *ítems*), a los cuales se les administraron 1.25mg de bromocriptina, un agonista dopaminérgico, o un placebo 2 horas antes de realizar la tarea (en 2 sesiones contrabalanceadas y de doble ciego) sobre recordar ciertas letras después de un período de demora. Encontraron un efecto de U invertida, es decir, los participantes de bajo volumen mejoraron su capacidad tras la administración de bromocriptina (mayor efectividad, menor tiempo de reacción) así como mayor actividad fronto-estriatal izquierda, pero los que tenían alto volumen se vieron afectados tras la administración de la droga. De esta manera, sugieren que si se tiene menor volumen en la MT, la administración de un fármaco agonista mejorará la ejecución, pero si el volumen es alto, una mayor cantidad de dopamina “saturará” al sistema y perjudicará al individuo en su desempeño. Esto al menos en la vía fronto-estriatal izquierda, que se encontró involucrada en su prueba de MT.

Si bien anteriormente se han explicado diversas áreas cerebrales y distintos neurotransmisores involucrados en la MT, es probable encontrar también genes que jueguen un papel en tan complicado proceso cognitivo. Hay investigaciones que indican que la materia blanca y gris son heredables y que incluso los cambios a través de la edad también lo son, además, de encontrar una integración entre el sistema GABAérgico, glutamatérgico y dopaminérgico (Karlsgodt, Bachman, Winkler, Bearden, y Glahn, 2011). Por otro lado Leeuwen, Berg, Hoekstra, y Boomsma (2009) proponen en su estudio, que el componente genético en la MT es mayor a temprana edad pero conforme la edad aumenta, el factor ambiental gana más peso.

## Capítulo 2

### GENÉTICA DE LA MEMORIA DE TRABAJO

#### 2.1 Conceptos básicos de genética

Los seres humanos están compuestos de células, las cuales poseen un núcleo (a excepción de los eritrocitos) el cual contiene a su vez, la información genética almacenada en el ácido desoxirribonucleico (DNA), que nos hace formar parte de una especie y tan distintos unos de otros. El DNA posee la información para sintetizar proteínas como la melanina, tubulina, hemoglobina, etc.

El DNA es un ácido nucleico y está formada de tres componentes esenciales: una base nitrogenada, una pentosa (un azúcar con cinco carbonos, que cuando se trata de DNA es desoxirribosa y en caso del RNA ribosa) y un grupo fosfato. Hay dos tipos de bases nitrogenadas: las purinas, las cuales tienen un doble anillo de nueve lados, y las pirimidinas, con un anillo de seis lados. En el DNA sólo existen dos purinas, la adenina y guanina, abreviadas como A y G respectivamente, y 2 pirimidinas, la citosina (C) y timina (T) (el uracilo se encuentra solamente en el RNA, abreviado como U) (Klug, Cummings y Spencer, 2006).

Estas bases nitrogenadas no se aparean al azar, la A siempre va con la T y G siempre con C formando así una doble hélice junto con el grupo fosfato y el azúcar pentósido. La punta de la secuencia de DNA es llamada 5' (cinco prima) y la parte baja 3' (tres prima) (Carey, 2003).

Así pues, un gen es una macromolécula que normalmente está formada por cadenas polinucleotídicas antiparalelas unidas por puentes de hidrógeno, en la que el residuo azúcar es la

desoxirribosa. También es la unidad física fundamental de la herencia, cuya existencia se puede confirmar por las variantes alélicas y que ocupa un lugar específico en el cromosoma. Y más fácilmente, es la mínima porción de DNA que codifica para una proteína (Klug *et al.*, 2006).

La estructura básica de cualquier proteína o enzima son los aminoácidos. Existen 20 de ellos y muchos contienen el sufijo “ina” (p. ej., tirosina, fenilalanina) (ver tabla 3). Estos aminoácidos pueden ser producidos en nuestro propio cuerpo o que tengamos que obtenerlos a través de nuestra alimentación, como el caso del triptófano. A la serie de aminoácidos que están físicamente unidos se les llama polipéptido o cadena polipeptídica (Carey, 2003), más adelante veremos cómo es que se unen entre sí.

<b>Aminoácido</b>	<b>Codones</b>	<b>Aminoácido</b>	<b>Codones</b>
Alanina	GCU, GCC, GCA, GCG	Leucina	CUC, CUA, CUG, UUA, UUG, CUU
Arginina	UGU, UGC, UGA, CGC, CGA, AGG	Lisina	AAA, AAG
Asparagina	CAU, CAC	<b>Metionina</b>	AUG
Ácido aspártico	GAU, GAC	Fenilalanina	UUU, UUC
Cisteína	UGU, UGC	Prolina	CCU, CCC, CCG, CCA
Ácido glutámico	GAA, GAG	Serina	UCU, UCC, UCA, UCG
Glutamina	UAA, CAG	Treonina	ACG
Glicina	GGU, GGC, GGA, GGG	<b>Triptófano</b>	UGG
Histidina	CAC	<b>Tirosina</b>	UAU, UAC
Isoleucina	AUU, AUG, AUA	<b>Valina</b>	GUU, GUC, GUA, GUG

**Tabla 3.** Secuencia de 3 bases nitrogenadas (codones) que se utilizan para la síntesis de aminoácidos. Adaptada de Carey, G. (2003). Human genetics for the social sciences. United States of America: SAGE Publications y de Klug, W. S., Cummings, M. R. y Spencer, C. A. (2006). Conceptos de Genética. 8ª Edición. España: Pearson Prentice Hall.



Una proteína es un polipéptido o más de un polipéptido físicamente unido y con una configuración tridimensional. Una enzima, es una clase particular de proteína responsable del metabolismo (Carey, 2003).

## 2.2 Síntesis de proteínas

El primer paso para sintetizar cualquier proteína es la *transcripción*, donde la cadena de DNA es escindida en dos por una enzima llamada helicasa y una de esas mitades es copiada en una molécula de RNA, la cual es una fiel copia del mismo DNA usando el principio de los nucleótidos complementarios, por ejemplo, si una secuencia es GCTAGA, entonces el RNA tendrá CGAUCU (Carey, 2003).

El proceso de transcripción no ocurre en cualquier parte del DNA. En vez de ello, una secuencia de DNA llamada región promotora está localizada en la parte superior del DNA el cual tiene el anteproyecto de una cadena polipeptídica. Una serie de proteínas y enzimas se unen a la región promotora y comienzan el proceso de transcripción (Carey, 2003).

Así pues, el RNA contiene 3 tipos diferentes de información, la primera es por supuesto, la información sobre la secuencia de aminoácidos para la cadena de péptidos, a estas secciones se les llaman exones. El segundo tipo de información son las marcas de puntuación. Estos marcadores son los encargados de señalar dónde comienza la transcripción (región promotora) y dónde finaliza (región terminadora). El tercer tipo es llamado intrón, que hasta el momento se le ha llamado DNA basura, ya que no contiene un código para alguna secuencia de aminoácidos, aunque recientemente se le ha adjudicado regulación en la transcripción genética (Plomin, DeFries, Mc Learn y McGuffin 2001). Pueden haber varios exones e intrones en una sola molécula de DNA (Carey, 2003; Klug, *et al.*, 2003).

En el segundo paso, la *edición (o modificación posttranscripcional)*, los intrones son eliminados del DNA, dejando solamente las marcas de puntuación y ensamblando los exones entre sí. El resultado es llamado RNA mensajero (RNAm). El RNAm situado en el núcleo, sale de ahí para llegar al citoplasma y encontrarse con el ribosoma (Carey, 2003).

Un término importante relacionado al RNAm es el *codón*, el cual es una serie de tres nucleótidos consecutivos que contienen el mensaje para un aminoácido específico (ver tabla 3).

En la *translación* existe el RNA de transferencia (RNAt) el cual lleva siempre un aminoácido, cada RNAt también contiene un *anticodón* (una serie de tres nucleótidos, complementario al codón, que actúa como marca identificando el aminoácido específico adjunto al RNAt. Por ejemplo, un anticodón AAG significa que el RNAt trae consigo fenilalanina (Carey, 2003; Klug, *et al.* 2003).

La molécula de RNAm se mueve a través del ribosoma hasta que una marca de puntuación es identificada, lo cual señala que los siguientes tres nucleótidos (codón) es donde comenzará la transcripción del polipéptido. El primer codón en el RNAm se mueve sobre el ribosoma y una molécula de RNAt que contiene el anticodón apropiado se une al RNAm el cual lleva un aminoácido (Carey, 2003; Klug, *et al.* 2003).

El segundo codón es leído y el RNAt apropiado se une, uniendo su aminoácido con el anterior, repitiendo este procedimiento hasta que una marca de puntuación finalice la transcripción (Carey, 2003; Klug, *et al.* 2003).

En el último paso llamada *modificación posttranscripcional*, la cadena polipeptídica sólo se modifica estructuralmente, en algunas ocasiones el polipéptido producido es una molécula

biológica terminada, aquí el polipéptido se dobla, tuerce y se ata a sí mismo para tomar una configuración tridimensional y la proteína o enzima está completa. En otras ocasiones, la cadena debe unirse a otros polipéptidos para formar una proteína o también agregarse una cadena de lípidos para formar una lipoproteína o azúcar para dar pie a una glucoproteína (Carey, 2003; Klug, *et al.* 2003).

Entendido esto, las mutaciones dan origen a los distintos alelos, puede existir la llamada mutación puntual en donde un aminoácido es sustituido por otro, pudiendo alterar la función de la proteína, por ejemplo, si el primer codón del DNA TAC es copiado como TCC en lugar de tener el aminoácido arginina, tendremos metionina (Plomin, DeFries, Mc Learn y McGuffin 2001).

Un alelo es la forma alternativa de un gen, por ejemplo, tenemos el gen para el color de ojos con varios alelos: verde, azul, café, negro. Los diferentes alelos pueden producir diferencias en los rasgos observables o fenotipo, en este caso el color de ojos. La dotación de alelos que lleva un organismo para un carácter dado se llama genotipo (Klug, 2006). Cuando el genotipo está constituido por dos alelos idénticos se dice que el individuo es homocigoto; cuando los alelos son diferentes, utilizamos el término heterocigoto. En dado caso que el alelo se encuentre en un cromosoma sexual y el individuo sólo posee uno de ellos, se dice que es monocigoto (Plomin, DeFries, Mc Learn y McGuffin 2001).

Otro caso es la repetición de tripletes o codones, por ejemplo, un sujeto normal puede tener de 11 a 34 repeticiones del codón CAG, pero a las personas que estas repeticiones en *tándem* se repiten de 37 a 100 presentan la enfermedad de Huntington (Plomin, DeFries, Mc Learn y McGuffin, 2001). De esta manera, las mutaciones pueden ser muy perjudiciales y llevar hasta la muerte, en otras ocasiones, favorecen a que el organismo sea más adaptativo, incluso cognitivamente, como es el objetivo de esta tesis.

Una vez que revisamos este proceso de la transcripción hablaremos de los genes que interesan en nuestra tesis, *COMT* y *MAO* y cómo cierta variabilidad en la transcripción puede dar pie a distintos fenotipos, en este caso, ejecución de algunas tareas.

### 2.3 COMT

La Catecol-O-metiltransferasa (COMT), es una enzima clave en la degradación de la dopamina en la corteza prefrontal ya que se encuentra en gran medida en esta área. Otros reguladores de dicho neurotransmisor en la sinapsis (p. ej. Transportador de dopamina) son escasos en la corteza prefrontal (Dickinson y Elvevag, 2009). En ratones, dicha enzima está encargada de más del 60% de la degradación dopaminérgica (Karoum *et al.*, 1994 citado en Dickinson *et al.*, 2009). La actividad de esta enzima está afectada por el polimorfismo de un nucleótido único común en el exón 4 (G→A) que permite la substitución de una valina (val) por una metionina (met) en el codón 158 (COMT<sup>val158</sup>met) (Sambataro *et al.*, 2009), encontrándose en el cromosoma 22q11.

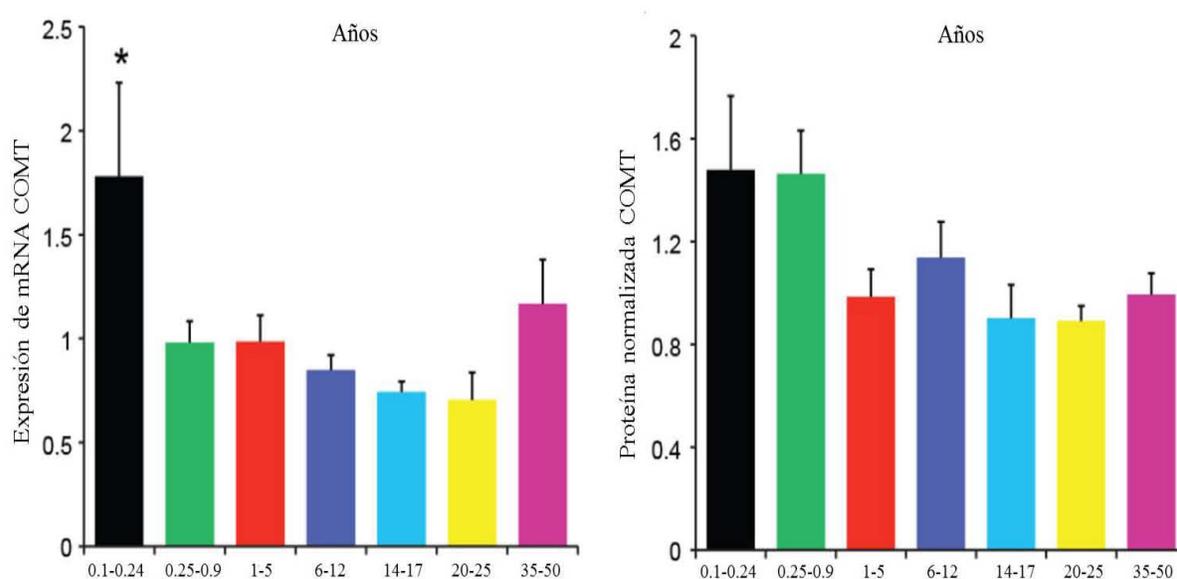
La substitución Val158Met impacta en la termoestabilidad de la proteína COMT y reduce la actividad enzimática. Este hallazgo sugiere que el alelo Val, está asociado con una mayor degradación de DA y menos neurotransmisor en el espacio sináptico que el alelo Met (Dickinson *et al.*, 2009).

La variante met/met degrada de 2 a 4 veces menos la dopamina, por lo que hay mayores niveles de éste, lo cual se traduce en mejor desempeño en tareas así como mejor procesamiento de la información en humanos (Heinz y Smolka, 2006; Savitz, Solms, y Ramesar, 2006).

Rothmond, Weickert y Webster (2012), demostraron con técnica de microarreglos que



el RNAm de la enzima COMT decrece conforme el desarrollo teniendo altos niveles al nacimiento (0 a 2 meses) y manteniéndose de los 3 meses a los 25 años. Posteriormente de 35 a 50 años hay un ligero aumento que se mantiene a lo largo de la vida (no significativo). Sin embargo, en esta misma investigación no se encontraron diferencias significativas en los niveles de la proteína COMT (ver figura 10), estos hallazgos son similares a los encontrados en ratas, por lo que los autores sugieren que hay una falla en la transcripción debido a la edad.



**Figura 10.** Niveles de RNAm y proteína COMT a través de la edad. Tomado y adaptado de Rothmond, D. A., Weickert, C. S. y Webster, M. J. (2012). Developmental changes in human dopamine neurotransmission: cortical receptors and terminators. *BMC Neuroscience*. 13 (18), 1-14.

La primera oleada de trabajos sobre este gen y la cognición se realizó en individuos con esquizofrenia utilizando el Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Siendo Egan *et al.*, (2001) que hizo un estudio con 55 sujetos sanos, 175 con esquizofrenia y 219 hermanos no afectados, todos europeos. En los resultados se observó que los portadores del alelo Met cometen menos errores de perseveración. No obstante estos resultados son similares en personas sin trastornos psiquiátricos (Egan *et al.*, 2001). Estudios de metanálisis encuentran

que en sujetos controles, los portadores del alelo Met se asocia mayor ventaja en el WCST al cometer menos errores de perseveración (Barnett *et al.*, 2007, citado en Dickinson *et al.*, 2009), mientras que otros estudios encuentran un pequeño efecto en el genotipo de COMT para el CI pero ningún efecto en los errores de perseveración para el WCST (Barnett *et al.*, 2008, citado en Dickinson *et al.*, 2009).

Sambataro *et al.*, (2009) investigó en una muestra de 75 sujetos en un rango de 21 a 90 años de edad, utilizando RMf y encuentra que durante una tarea de baja demanda de MT (1-back task) los adultos muestran mayor actividad en la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y parietal en tanto que los jóvenes mayor activación en la corteza prefrontal ventrolateral (CPF VL). Los homocigotos para val y los ancianos, muestran mayor conectividad de la CPF DL con otras regiones, mientras que los más jóvenes y portadores de met/met muestran mayor conectividad de la CPF VL y otras regiones. No encuentra diferencias significativas en cuanto al desempeño.

Bruder *et al.*, (2005) hizo una investigación con varias modalidades de MT (espacial, verbal y numérica) y la relación con los genotipos de COMT. Solamente encuentra diferencias significativas para la tarea de *Letter-Number Sequencing* que es auditiva verbal. El alelo met/met realizó mejor la tarea que el grupo val/met y este mejor que el val/val. También encuentra un mejor desempeño en el *Wisconsin Card Sorting Test*.

Tan *et al.*, en un estudio realizado en el 2007 con RMf, encuentra mayor activación en portadores del genotipo val/val en la CPF DL durante la codificación en una tarea de MT de dígitos, lo que significa un mayor esfuerzo cognoscitivo al carecer, en cierta medida, de DA. No encuentra diferencias significativas entre tiempos de reacción y eficiencia. Estos resultados son similares a los hallados por Egan *et al.*, (2001).



Estos trabajos sugieren que los portadores del alelo met/met requieren menos esfuerzo cognoscitivo al realizar ciertas tareas, así como en algunas ocasiones un mejor desempeño en tareas de MT.

## 2.4 MAO

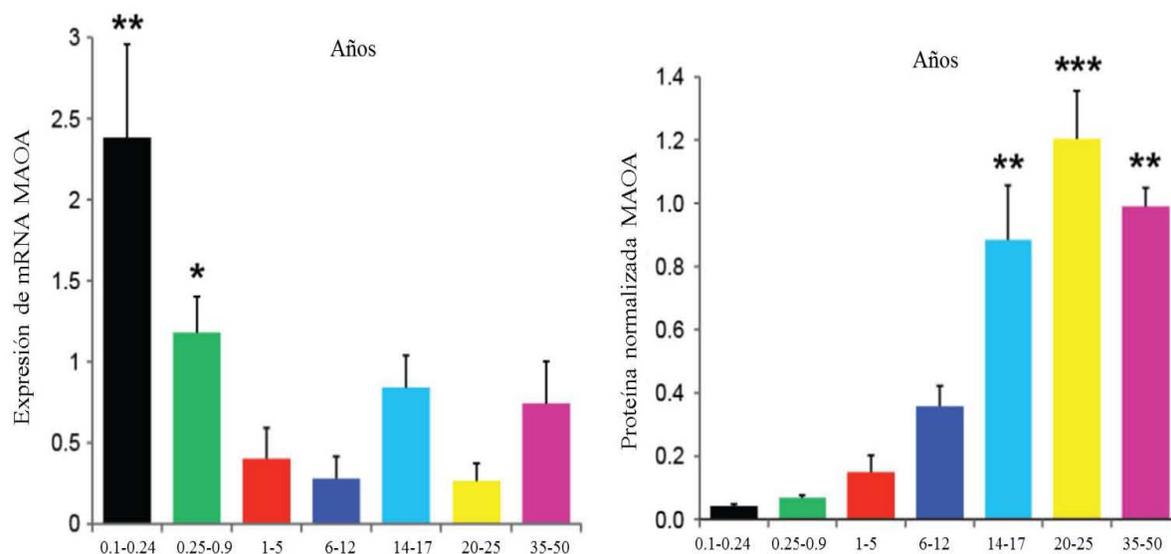
La monoamino oxidasa A (MAO-A) se encarga preferentemente de catabolizar las aminas biogénicas (serotonina, norepinefrina y epinefrina). Por otro lado, la monoamina oxidasa B (MAO-B) preferencialmente oxida feniletilamina y bencilamina. Dopamina (DA), tiramina y triptamina son substratos comunes de ambas formas de MAO. Sin embargo la MAO-A no se encuentra en las neuronas serotoninérgicas y la MAO-B metaboliza feniletilamina pero se encuentra en neuronas serotoninérgicas y células gliales (Shih *et al.*, 1999). Aunque se ha demostrado que la MAO-A cataboliza principalmente serotonina y la MAO-B feniletilamina (Holschneider, *et al.*, 2001) (Geha *et al.*, 2002).

Los genes que codifican para la MAO-A y MAO-B se encuentran en el cromosoma X en el Xp11.23-Xp22.1 (Ozelius *et al.*, 1988; Lan *et al.*, 1989; Levy *et al.*, 1989 citado en Shih, Grimsb, Chen, y Zhu, 1993). Ambas son isoenzimas, las cuales tienen como rol primario el metabolismo de las aminas, el almacén intracelular de las mismas y la regulación en los niveles de neurotransmisor (Holschneider, Chen, Seif y Shih, 2001). La isoenzima se encuentra localizada en la membrana exterior de la mitocondria y muestra una sobreposición del sustrato y distribución en el tejido específico (Holschneider, *et al.* 2001). Se le puede hallar en la neurona, en la glía y en otras células (Geha, *et al.*, 2002).

Los genes para *MAO A* y *B* comparten una secuencia 75% idéntica conformada por 15 exones interespaciados por 14 intrones sugiriendo que estos genes se derivan de la duplicación de un gen ancestral común (Shih, *et al.* 1993).



La MAO-A se encuentra casi en niveles adultos al nacimiento, mientras que la actividad de la MAO-B aumenta conforme la edad. Como la MAO-B se encuentra en la glía, posiblemente este crecimiento en los niveles de la enzima sea debido a la proliferación de celular (Shih *et al.*, 1999).



**Figura 11.** Niveles de RNA y proteína MAO-A a través de la edad. Tomado y adaptado de Rothmond, D. A., Weickert, C. S. y Webster, M. J. (2012). Developmental changes in human dopamine neurotransmission: cortical receptors and terminators. *BMC Neuroscience*. 13 (18), 1-14.

No obstante, el estudio de Rothmond *et al.* (2012) realizado con humanos, utilizando únicamente muestras de la CPFDL (área 46 de Brodmann), que incluía a hombres y mujeres de distintas razas, encuentra que el RNA de la MAO-A se encuentra altamente expresado de los 0 a los 2 meses, baja de los 3 a los 7 meses y medio y de ahí se mantiene aproximadamente al mismo nivel a los 50 años. De manera inesperada, la expresión de la proteína MAO-A toma forma de una U invertida. Esto es, los niveles más altos se encontraron de los 20 a los 25 años, de ahí, los niveles bajan de manera similar de los 14 a los 17 y de los 35 a los 50 años. De los 14 a los 0 años los niveles son considerablemente bajos. Posiblemente el RNA de la MAO-A puede no ser eficientemente traducida a proteína o la proteína MAO-A puede ser muy inestable a través de la vida (ver figura 11), adicionalmente los autores también

proponen que el RNAm es sintetizado en el tronco encefálico y la proteína es transportada a las terminales axónicas.

Los niveles de 5-HT aumentan nueve veces en ratones *MAO-A knock out* comparados con los *wild type*. En adultos, los niveles de 5-HT aumentan solo 2 veces debido al desarrollo de la MAO-B. En cerebros *MAO-A knock out*, de igual manera adultos, las concentraciones de NE aumentan al doble y con un muy pequeño incremento de DA. A la inversa, solamente los niveles de feniletilamina aumentan en ratones *knock out MAO-B* (Shih *et al.*, 1999). Por lo tanto, los niveles de las aminas incrementan mayormente en ratones *MAO A knock out* para aquellos sustratos que tienen mayor especificidad para la MAO-A (5-HT, NE) y menor para los sustratos que demuestran una sustancial especificidad compartida para la MAO-A y B (DA) (Holschneider, *et al.* 2001).

El gen que codifica para la MAO-A presenta varios polimorfismos (Sabol, Hu, y Hamer, 1998). Dependiendo del número variable de repeticiones en *tándem* (VNTR por sus siglas en inglés) en la región promotora será su transcripción y su actividad enzimática. La expresión es relativamente alta para portadores de 3.5 o 4 repeticiones (*MAO-A* alta) y baja para portadores de 2, 3 o 5 repeticiones (*MAO-A* baja).

Al observar en una familia holandesa agresividad anormal debido a una mutación puntual, se ha relacionado a la *MAO-A* con esta conducta. Por el otro lado, las alteraciones en la actividad de *MAO-B* está implicada en la enfermedad de Parkinson (Shih *et al.*, 1999).

En humanos, Cerasa *et al.* en el 2008 hace un estudio con una tarea de *n-back* (visoespacial) y muestra que portadores de *MAO-A* alta tienen mayor respuesta en el área 47 (Corteza Prefrontal Ventrolateral) de Brodmann en demanda de MT comparados con sujetos portadores



del alelo con *MAO-A* baja. No encuentra diferencias en cuanto al desempeño.

Finalmente el estudio de Enge *et al.* (2011) revela con 130 estudiantes que los portadores del alelo *MAO-A* alta obtienen menores tiempos de reacción en comparación con los de *MAO-A* baja en una tarea de *N-back* teniendo letras como estímulos. Además de latencias menores en el P3 (Potenciales Relacionados a Eventos) concluyendo mayor eficiencia cognitiva. Actualmente hay muy pocos estudios sobre MT y MAO.

## **2.5 Otros mecanismos asociados a la MT**

Como neurotransmisor tenemos que niveles moderados de norepinefrina que activan adrenerreceptores  $\alpha 2A$  mejora la MT, mientras que a niveles altos, la norepinefrina activa receptores  $\alpha 1$ , resultando en una MT perjudicada (Khan y Muly, 2011).

Enge *et al.* (2011) muestra que el alelo corto del transportador de serotonina, *5-HTTLPR* (*serotonin transporter gene-linked polymorphic* en inglés) presenta menores tiempos de reacción en una prueba *N-back* (letras) reflejado en una mayor amplitud de N2 en PRE (Potenciales Relacionados a Eventos) reflejándose en una mayor eficiencia (el N2 aparece en ensayos que involucran conflicto y respuesta inhibitoria y han sido asociados con el mantenimiento de una prepotente, pero inapropiada respuesta). Discute los probables efectos efectos pleiotrópicos de este alelo, ya que son mejores en tareas cognitivas pero tienen un elevado riesgo de presentar depresión bajo un ambiente adverso, la teoría es que estos portadores tienen una sensibilidad mayor atencional por lo que su desempeño cognitivo será bueno, pero en condiciones adversas tendrá a “fijarse” en estímulos perjudiciales. Lo mismo pasa con el alelo *met/met COMT* el cual está asociado con mayor emocionalidad negativa pero con mejor desempeño cognitivo.



El estudio de Khakpour-Taleghani, Lashgari, Motamedi y Naghdi (2009) por medio de la inactivación del *locus ceruleus*, la norepinefrina juega un papel importante en la adquisición de la referencia en una tarea de MT visoespacial (medido por el laberinto de Morris en ratas) pero no en la consolidación o retención. Probablemente porque en condiciones normales el *locus ceruleus* mejora una tarea de MT espacial a través de los adrenorreceptores alpha-2 de la CPF e indirectamente a través del sistema colinérgico en el hipocampo y la CPF.

Se cree que las proteínas Gq juegan un papel en la MT. La proteína Gq a través eleva los niveles de inositol trifosfato (IP3) el cual permite la liberación de calcio intracelular. Los receptores DRD1 y muscarínicos M1 se unen a la proteína Gq. En ratas, parece que la activación de proteínas Gq es necesaria para la ejecución de tareas de MT (Khan y Muly, 2011).

El gen para la proteína-1 de unión a la distrobrevina (disbindida o DTNBP1) se expresa en las terminales axónicas de las neuronas piramidales glutamatérgicas. La sobreexpresión de la disbindina está asociada con una mayor liberación de glutamato en el espacio sináptico y la reducción de disbindina disminuye dicha liberación. En humanos, su locación se encuentra en el cromosoma 6 y se le ha asociado con habilidades cognitivas generales, memoria de trabajo espacial y activación de la corteza prefrontal (Karlsgodt *et al.*, 2011).

## CAPÍTULO 3

### MÉTODO

#### 3.1 Justificación

Actualmente no está claro el papel que juega la serotonina en la memoria de trabajo y tampoco del gen *MAO* que está encargado de la degradación de dicho neurotransmisor. A pesar de que se tienen trabajos relacionados con la DA, el gen *COMT* y la MT (Egan *et al.*, 2001; Tan *et al.*, 2007) no se sabe concretamente cuál es su papel específico en dicho proceso. Asimismo, la mayoría de los trabajos se realizan en humanos adultos (Bruder *et al.*, 2005; Luciana *et al.*, 1998; Tan *et al.*, 2007), macacos (Sawaguchi y Goldman-Rakic, 1994) o pichones (Karakuyu *et al.*, 2007). De esta manera, realizar estudios con preescolares podría permitir evaluar la memoria de trabajo “innata” al no tener una modulación influenciada por la experiencia y el medio ambiente (Leeuwen *et al.*, 2009), aunado a que son mayores los niveles de *COMT* a esta edad, no obstante habiendo discrepancia en los niveles de proteína y mRNA de *MAO-A* (Rothmond *et al.*, 2012).

Si bien los datos recabados no son suficientes para conocer el genotipo de *COMT* y *MAO-A* en la población mexicana, nos permitirá sumar los datos para estudios posteriores y así llegar a conocer la distribución alélica en nuestra población. Finalmente, sería interesante aportar a la literatura un estudio sobre las diferencias de sexo en MT fonológica y visoespacial, ya que algunos favorecen a los hombres en estas tareas: como el metanálisis de Lynn e Irwing (2008) argumentando que los hombres son mejores en la parte fonológica (a partir de los 6 años) y estudios con ecuaciones estructurales como el de Kaufman (2007) en el cual los hombres puntúan mejor que las mujeres en tareas de memoria de trabajo visoespacial. Con los resultados obtenidos podrán surgir nuevas hipótesis de investigación.



### **3.2 Pregunta de investigación**

¿Existe una relación entre el polimorfismo del gen *MAO-A* y *COMT* con la memoria de trabajo en preescolares?

Si es así, ¿cuál de estos genes influye más en este proceso?

¿Existen diferencias en la ejecución entre hombres y mujeres en tareas de memoria de trabajo, independientemente del alelo que sean portadores?

### **3.3 Objetivo**

#### **3.3.1 Objetivo general**

Describir el desempeño de los portadores del alelo met/met contra val/met y contra val/val para el gen *COMT* en una tarea de memoria de trabajo fonológica (medida por dígitos en regresión) y visoespacial (medida por cubos de Corsi en regresión). Así como comparar la ejecución de los portadores del alelo *MAO-A* baja contra los de *MAO-A* alta en las mismas pruebas. Finalmente, medir las diferencias en la ejecución entre hombres y mujeres en la memoria de trabajo.

#### **3.3.2 Objetivos específicos**

1. Describir el puntaje en memoria de trabajo fonológica y visoespacial en participantes portadores del alelo met/met, val/met y val/val para el gen *COMT*.



2. Describir el puntaje en memoria de trabajo fonológica y visoespacial en sujetos portadores del alelo *MAO-A* baja y compararlos con los *MAO-A* alta.
3. Describir el puntaje en memoria de trabajo fonológica y visoespacial en hombres y compararla con las mujeres.

### 3.4 Hipótesis

#### Hipótesis 1

H0: No existe un mejor desempeño en portadores del genotipo met/met comparados con los val/met y los val/val en una prueba de memoria de trabajo fonológica y visoespacial.

H1: Existe un mejor desempeño en portadores del genotipo met/met comparados con los val/met y los val/val en una prueba de memoria de trabajo fonológica y visoespacial

#### Hipótesis 2

H0: No existe un mejor desempeño en portadores del genotipo *MAO-A* baja comparados con los *MAO-A* alta en una prueba de memoria de trabajo fonológica y visoespacial.

H1: Existe un mejor desempeño en portadores del genotipo *MAO-A* baja comparados con los *MAO-A* alta en una prueba de memoria de trabajo fonológica y visoespacial.

### Hipótesis 3

H0: No existen diferencias en el desempeño entre hombres y mujeres en la ejecución de una prueba de memoria de trabajo fonológica y visoespacial.

H1: Existen diferencias en el desempeño entre hombres y mujeres en la ejecución de una prueba de memoria de trabajo fonológica y visoespacial.

### 3.5 Variables

#### DEPENDIENTES

1. Desempeño en las tareas de memoria de trabajo visoespacial (cubos de Corsi en regresión) y fonológica (dígitos en regresión)

#### INDEPENDIENTES

1. Genotipo de *COMT*: met/met, val/met y val/val.
2. Genotipo de *MAO-A*: alta (alelo 3) y baja (alelo 1) degradación.
3. Sexo: hombre y mujer.

### 3.6 Tipo de estudio y diseño

- Tipo de estudio: Prospectivo

- Diseño de estudio: No experimental, transversal, descriptivo y correlacional.

### 3.7 Muestra

Se obtuvo una muestra no probabilística de sujetos voluntarios conformada de 204 niños preescolares de entre 3 y 6 años teniendo 117 niñas y 87 niños (tabla 4). De los cuales sólo 164 se cuantificó su genotipo quedando de la siguiente manera:

Tabla de contingencia Sexo * Edad							
			Edad				Total
			3 años	4 años	5 años	6 años	
Sexo	femenino	Recuento	17	24	42	12	95
		% del total	10.4%	14.6%	25.6%	7.3%	57.9%
	masculino	Recuento	18	16	25	10	69
		% del total	11.0%	9.8%	15.2%	6.1%	42.1%
Total		Recuento	35	40	67	22	164
		% del total	21.3%	24.4%	40.9%	13.4%	100.0%

**Tabla 4.** Distribución de hombres y mujeres respecto a la edad

### 3.8 Criterios de inclusión

- Obtener el consentimiento informado por parte de sus padres.
- Tener el rango de edad de entre 3 y 6 años.



### 3.9 Criterios de exclusión

- Presentar alguna alteración neurológica y/o psiquiátrica.
- Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia.
- Alteraciones visuales y auditivas no corregidas.
- Alteraciones cerebrales clínicas previas.

### 3.10 Instrumentos

1. Prueba de Dígitos en regresión tomada de la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para Preescolares desarrollada en el laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología a cargo de la Dra. Feggy Ostrosky Shejet. En dicha prueba, el examinador menciona una serie de dígitos comenzando por un par y aumentando en un número conforme el examinado repita correctamente en el orden inverso al que se le fue suministrado, sólo tiene un máximo de dos intentos por cada serie. Los números se dictan a intervalos de un segundo. Se suspende la prueba cuando el participante falla en los dos intentos de cada secuencia. El máximo posible es de 7 números.

Si el evaluado dijo los dígitos correctamente en el primer intento se le otorgan dos puntos, si lo hace en su segundo intento sólo obtiene un punto.

Esta prueba nos permitirá evaluar el componente fonológico de la memoria de trabajo.



2. Prueba Cubos de Corsi en regresión, tomada de la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para Preescolares desarrollada en el laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología a cargo de la Dra. Feggy Ostrosky Shejet. Sobre una lámina, la cual tiene dibujada el orden en que se colocan los cubos sobre ella (en distancias distintas), el examinador toca con su dedo la parte superior de cada cubo, mismos que el evaluado deberá señalar pero en orden inverso. Se agrega un cubo a la secuencia una vez que el participante acierte en el orden inverso, teniendo solamente dos oportunidades por cada secuencia dada. Los cubos tienen números en su cara anterior visibles únicamente para el experimentador y facilitar así el dar la secuencia para éste. Se suspende la prueba cuando el participante falla en los dos intentos. El máximo posible es de 7 cubos.

Si el evaluado señala los cubos correctamente en el primer intento se le otorgan dos puntos, si lo hace en su segundo intento sólo obtiene un punto.

Con esta parte, tendremos evaluado el componente visoespacial de la memoria de trabajo.

En ambas pruebas le llamaremos “eficiencia” cuando el participante evoca los dígitos o cubos al primer intento, ya que obtiene un mayor puntaje, y “volumen”, a la cantidad de *ítems* que pudo almacenar.

### **3.11 Procedimiento**

Se asistió a la escuela particular del Distrito Federal, “Colegio La Florida”, la cual nos permitió realizar las evaluaciones con los preescolares en un horario que no afectó demasiado



las actividades académicas. Se aplicó la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para Preescolares desarrollada en el laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología a cargo de la Dra. Feggy Ostrosky Shejet, a cada uno de los participantes en sesiones individuales, de los cuales, para este estudio, sólo se utilizaron, dígitos en regresión y cubos en regresión. La duración aproximada de toda la batería es de 1 hora y de cada subprueba de 5 minutos.

En la misma sesión de evaluación, previo al consentimiento informado de los padres, se tomó una muestra de células bucales con un cepillo para exudado bucal utilizando el Kit Genra Puregen Buccal Cell (Qiagen) para la obtención del ADN. Posteriormente se llevaron al Instituto Nacional de Psiquiatría donde la M. en C. Beatriz Camarena y el Dr. Alejandro Aguilar realizaron la genotipificación.

Se determinó la frecuencia de los polimorfismos Val/Val, Val/Met y Met/Met del gen *COMT* involucrado en la regulación de DA, este proceso se realizó mediante Reacción en Cadena de Polimerasa en tiempo real (*PCR* por sus siglas en inglés): las células del epitelio bucal fueron lisadas en buffer y tratadas con proteinasa K (10 mg/ml) a 56 °C por 24 horas. Se determinaron los genotipos de la enzima *COMT* con la técnica RFLP, después de la amplificación por PCR con primers específicos (Comt 1: 5' CTCATCACCATCGAGATCAA 3' y Comt 2: 5' CAGGTCTGACAACGGGTCA 3'). Se empleó 5 ng/mL de ADN, 2,5 mM dNTP, 25 mM Cl<sub>2</sub>Mg y las siguientes condiciones: 38 ciclos, 3 min, desnaturalización inicial a 94°C; 12'' a 94°C, 25'' a 60°C, 30'' a 72°C, para la fase de extensión inicial, seguido de 5 min a 72°C para la extensión final.

Para el análisis del polimorfismo *MAO-A* se utilizó PCR en punto final. Las secuencias de los oligonucleótidos utilizados fueron, orientación sense: 5'-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3', orientación antisense: 5'-GAA CGG ACG ACG CTC CAT TCG GA-3'. La reacción



de PCR se realizó en un volumen final de 12.5  $\mu$ l conteniendo 1.5mM de MgCl<sub>2</sub>, 200  $\mu$ M de cada oligonucleótido, 0.2  $\mu$ M de dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.25 U de Go Taq Flexi de promega y 50 ng de ADN genómico. Después de 4 min. de desnaturalización a 95°C, se realizaron 35 ciclos con las siguientes condiciones: 1min. 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/Metaphor al 2.5% y visualizados con luz UV después de teñirlos con bromuro de etidio.

### **3.12 Consideraciones éticas**

Todos los padres estuvieron enterados de los procedimientos que se les realizaron a sus hijos, se les dio una plática informativa a todos en una sola sesión y posteriormente firmaron el consentimiento informado. Para la muestra genética, debido a la invasión personal que pudiese tener una extracción de sangre, se utilizó una muestra de células bucales con un cepillo indoloro mencionado anteriormente.

### **3.13 Análisis estadístico**

Para el análisis de datos se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versión 20 en español para Windows 7 y el JMP versión 10 SAS Institute Inc.

El análisis de los resultados obtenidos en cada subprueba y por los tres alelos del gen COMT, se realizó un análisis de varianza ANOVA, seguida, en el caso de encontrar diferencias significativas de una prueba POST-HOC (Tukey). Posteriormente, para el análisis del gen *MAO-A* se hizo una *t* de student para muestras independientes analizando por separado a hombres y mujeres debido a que este gen es ligado al sexo. Para hallar las diferencia



de sexo se realizó una  $t$  de student para muestras independientes poniendo como factor el desempeño de cada una de las subpuebas. En los resultados la media es simbolizada por “X” y la desviación estándar por “DE”.

## CAPÍTULO 4.

### RESULTADOS

La muestra quedó conformada de 164 preescolares (95 niñas, 69 niños). La ji cuadrada no muestra diferencias significativas en cuanto a la distribución entre sexo y edad ( $X^2= 3.307$ ,  $p= 0.345$ ).

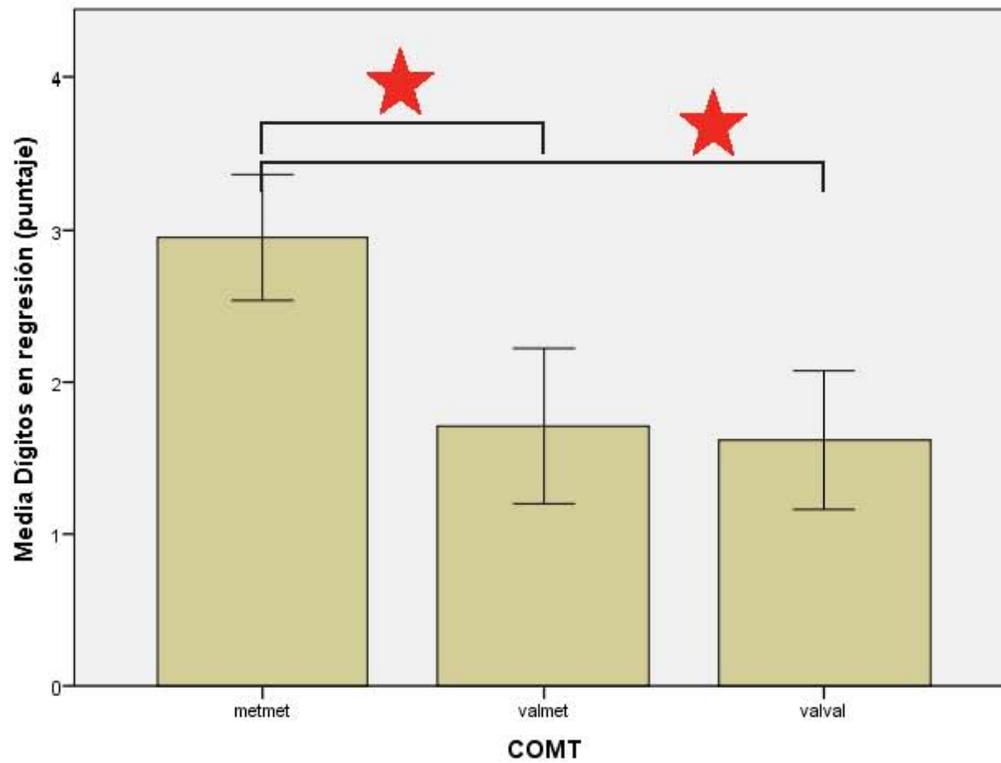
COMT	n
metmet	65
valmet	45
valval	55
Total	165

#### 4.1 COMT, dígitos y cubos.

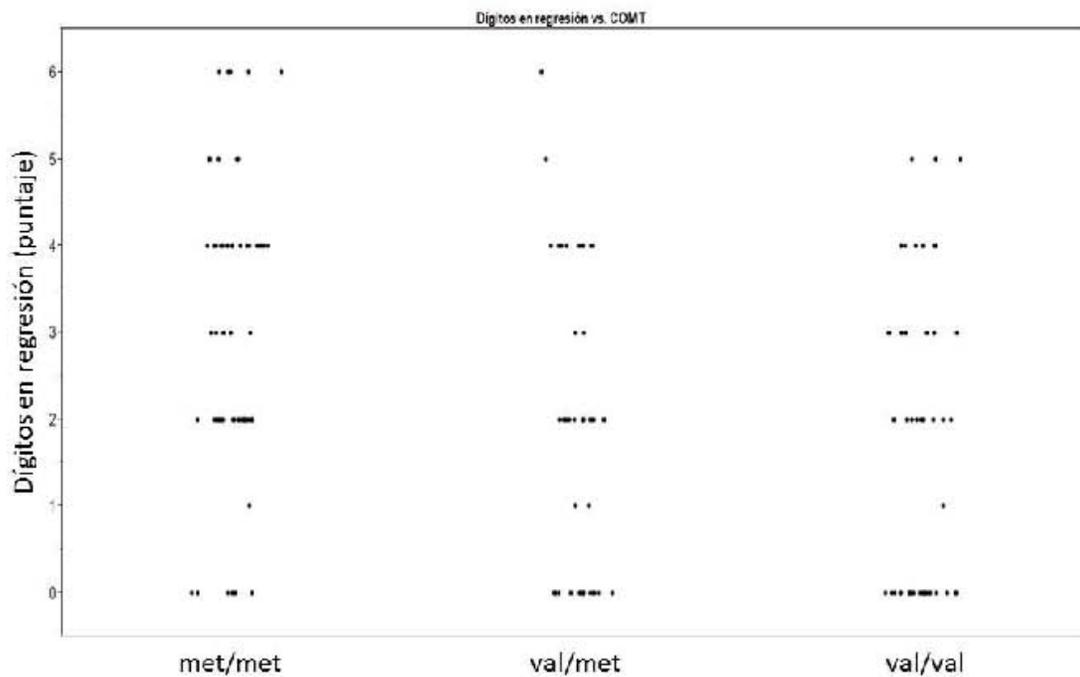
Respecto a la distribución del genotipo *COMT* entre hombres y mujeres. Se realizó una ji cuadrada para corroborar que no había un sesgo del sexo en algún genotipo. No hubieron diferencias significativas ( $X^2= 1.303$ ,  $p= 0.729$ ).

Se analizó si los distintos alelos de *COMT* tienen algún efecto sobre la tarea de dígitos en regresión en cuanto a los *ítems* que podían almacenar y evocar correctamente.

Como muestra la gráfica 1, los portadores del alelo met/met ( $X= 2.95$ ;  $DE= 1.656$ ) fueron más eficientes en comparación con los val/met ( $X= 1.71$ ;  $DE= 1.714$ ) y los val/val ( $X= 1.62$ ;  $DE = 1.694$ ) ( $F [2,163]=11.530$ ;  $p= 0.000$ ), utilizando post hoc de Tukey. No hubo diferencias entre val/met y val/val.  $\eta^2= 0.125$ , lo cual refleja un 12.5% de la varianza explicada.



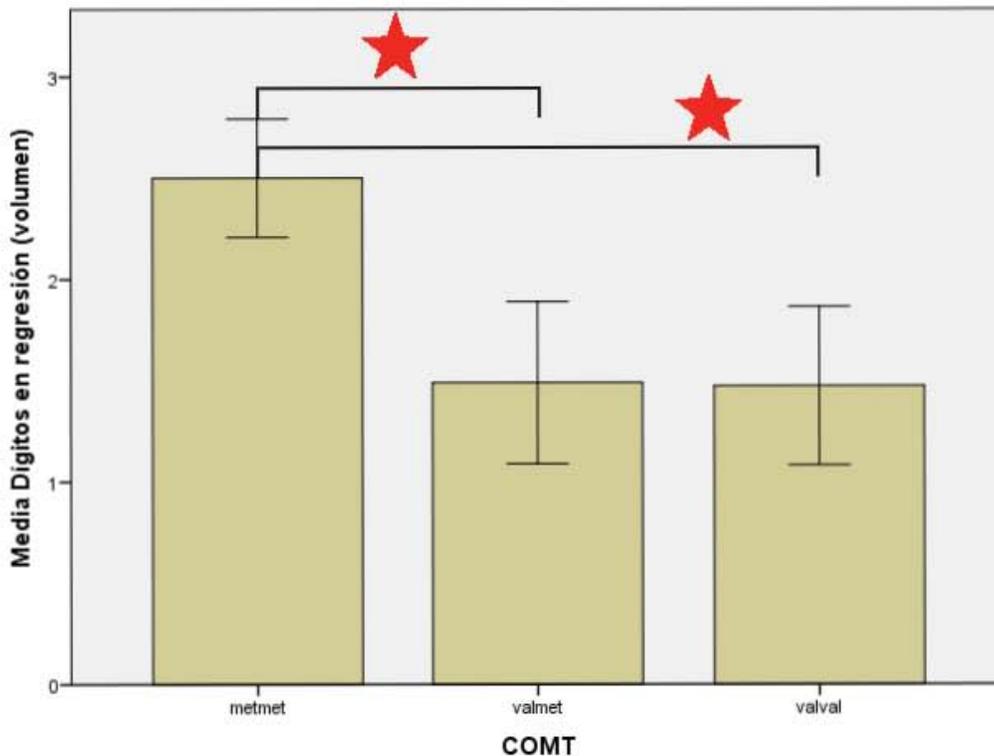
**Gráfica 1.** Puntaje obtenido en la prueba de dígitos en regresión para los portadores del alelo met/met, val/met y val/val. Se representa la media y el error típico (ET). Las estrellas simbolizan los grupos entre los cuales hubo diferencias significativas, que en este caso el alelo met/met fue más eficiente que el val/met y el val/val.



**Gráfica 2.** Distribución de los participantes de acuerdo al genotipo de *COMT* en relación al puntaje obtenido en la prueba de dígitos en regresión.

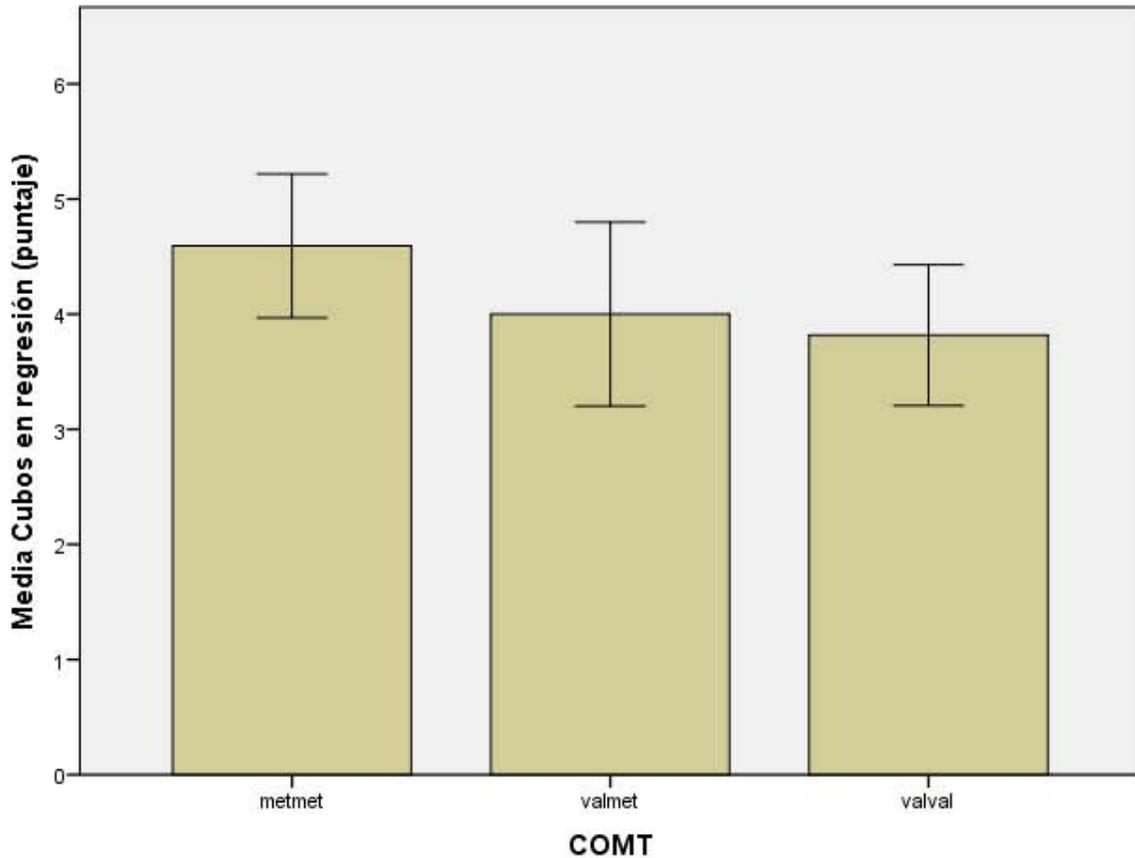
En la gráfica 2 se observa la dispersión de los datos de acuerdo al genotipo y al puntaje de dígitos en regresión (eficiencia). La dispersión es similar para el volumen de dígitos por lo que no se muestra.

Al tener en cuenta el nivel o volumen, es decir, la cantidad de *ítems* (dígitos en este caso) que lograron almacenar independientemente de un puntaje, encontramos que los portadores del alelo met/met ( $X= 2.50$ ;  $DE= 1.168$ ) almacenan más que los val/met ( $X= 1.49$ ;  $DE= 1.342$ ) y que los val/val ( $X= 1.47$ ;  $DE= 1.451$ ) ( $F [2,163]=11.718$ ;  $p= 0.000$ ).  $\eta^2= 0.127$ , lo cual refleja un 12.7% de la varianza explicada (gráfica 3).



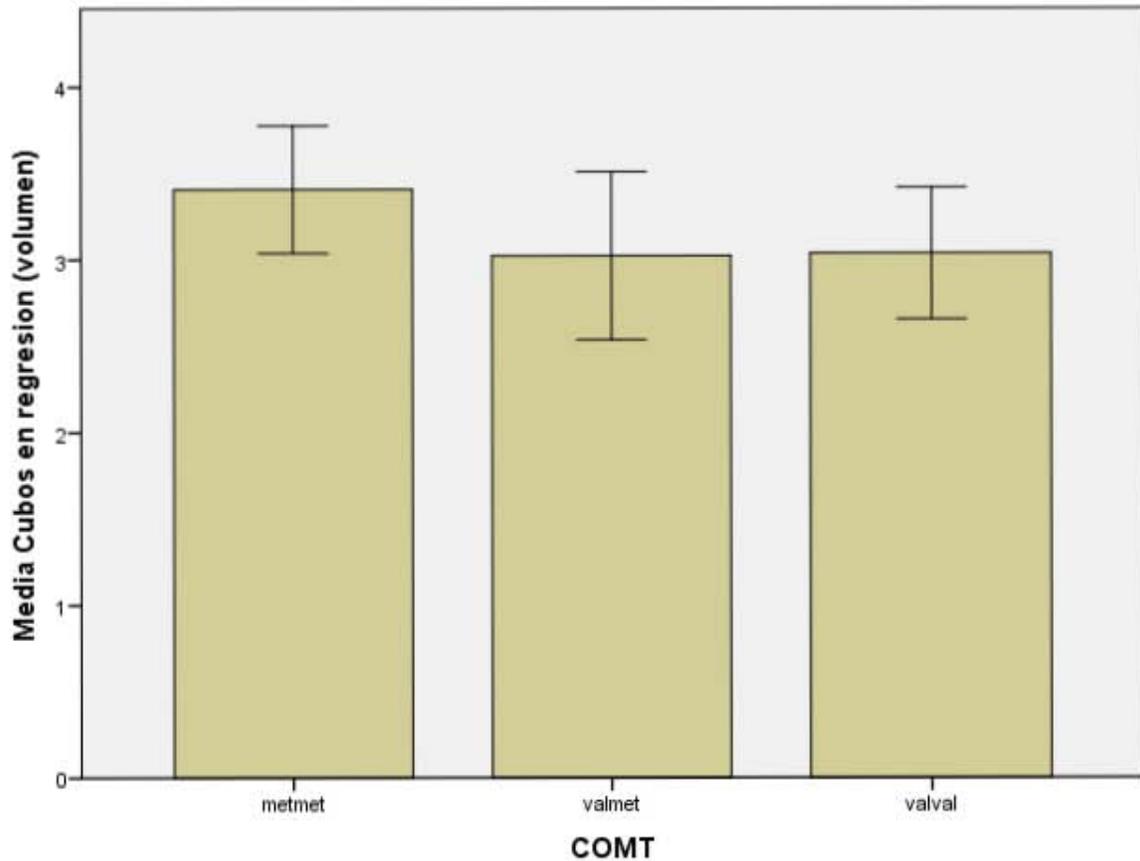
**Gráfica 3.** Puntaje obtenido en la prueba de dígitos en regresión respecto a la capacidad de almacenar ítems para los portadores del alelo met/met, val/met y val/val en el cual los met/met almacenaron más que el resto de los alelos. Las estrellas simbolizan los grupos entre los cuales hubo diferencias significativas, en el cual los met/met almacenaron más ítems en comparación con el resto.

Posteriormente se realizó el mismo análisis pero con la tarea de cubos en regresión.



**Gráfica 4.** Puntaje obtenido en la prueba de cubos en regresión para los portadores del alelo met/met, val/ met y val/val. No hubo diferencias significativas.

No se encontraron diferencias significativas en la eficiencia de la tarea de cubos en regresión (met/met  $X= 4.59$ ;  $DE= 2.499$ ; val/met  $X= 4.00$ ;  $DE= 2.680$ ; val/val  $X= 3.82$ ;  $DE= 2.270$ ) ( $F [2,164]=1.598$ ;  $p= 0.206$ ) (gráfica 4) ni tampoco en la capacidad de almacenamiento de los distintos portadores (met/met  $X= 3.41$ ;  $DE= 1.477$ ; val/met  $X= 3.02$ ;  $DE= 1.631$ ; val/val  $X= 3.04$ ;  $DE= 1.414$ ) ( $F [2,164]=1.228$ ;  $p= 0.295$ ) (gráfica 5).

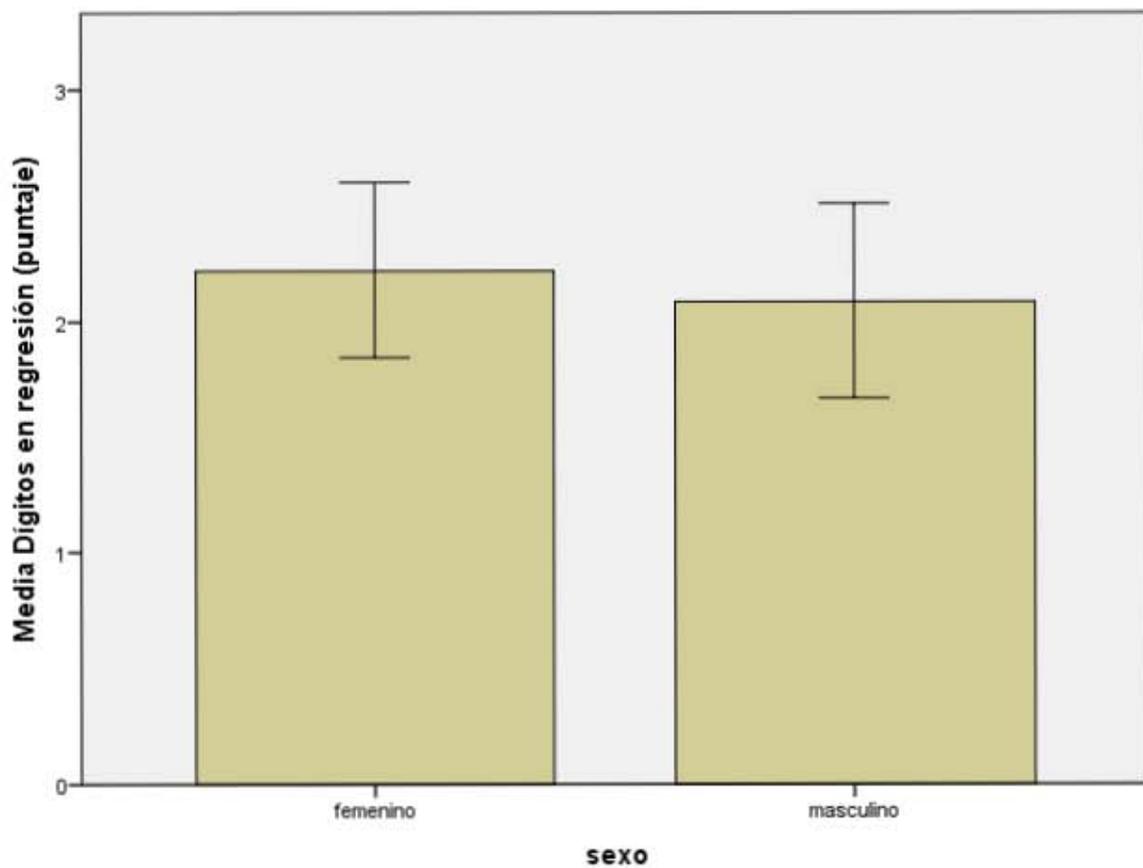


**Gráfica 5.** Volumen obtenido en la prueba de cubos en regresión para los portadores del alelo met/met, val/met y val/val. No hubo diferencias significativas.

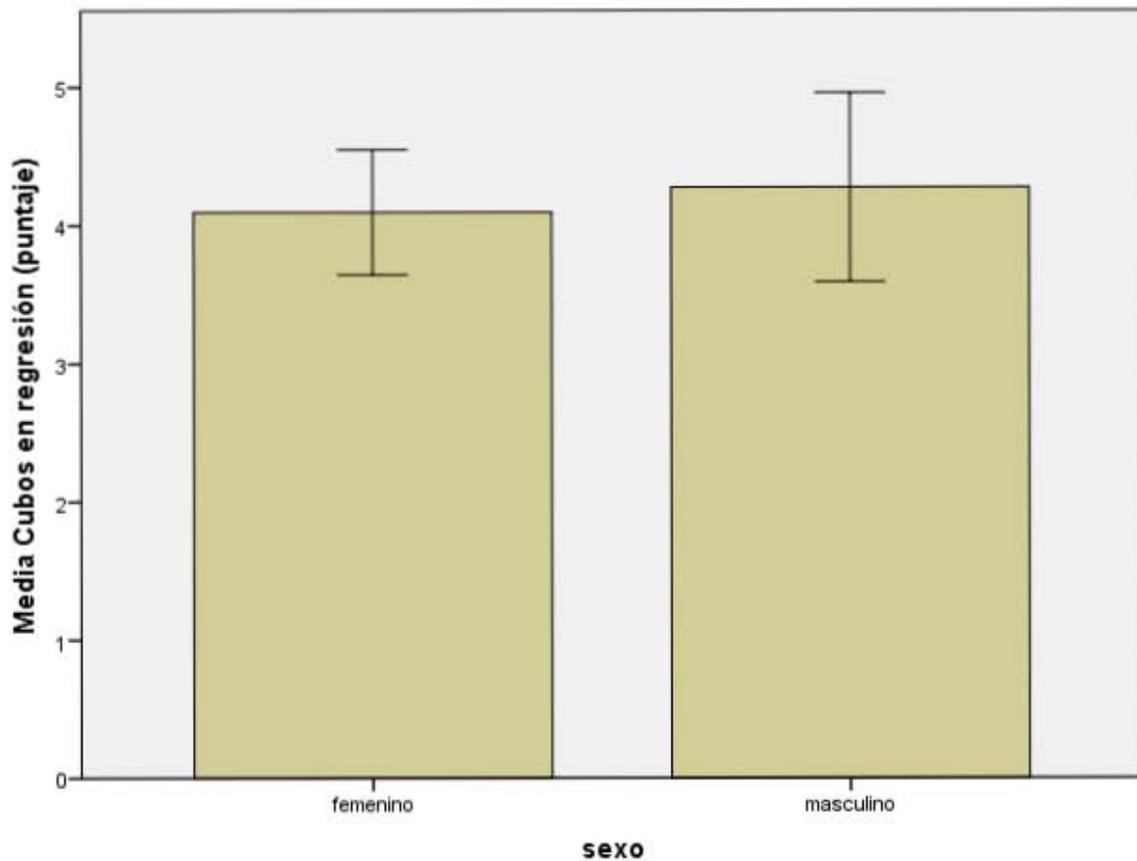
#### 4.2 Sexo, cubos y dígitos.

Para tratar de encontrar diferencias por sexo en el desempeño de las tareas que demandan memoria de trabajo se realizó una *t* de student para muestras independientes donde no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos en el desempeño de dígitos (puntaje  $t = [0.089, 202]$ ,  $p = 0.929$ ; nivel  $t = [0.104, 202]$   $p = 0.917$ ) y cubos (puntaje  $t = [0.009, 161.218]$ ,  $p = 0.993$  (Prueba de Levene  $F = 8.630$ ,  $p = 0.004$  por lo que no se asumieron varianzas iguales) nivel  $t = [0.553, 166.742]$   $p = 0.581$  (Prueba de Levene  $F = 4.427$ ,  $p = 0.037$  las varianzas no son homogéneas)) (gráfica 6 y 7).

A pesar de que la prueba  $t$  es robusta y permite que se violen ciertos supuestos como el de normalidad, se realizó adicionalmente una *U de Mann-Whitney* para corroborar que no hubiera diferencias por sexo en la tarea de cubos. No se encontraron diferencias en el puntaje ( $U= 3016.5$ ;  $p= 0.375$ ) ni en el volumen ( $U= 3233.0$ ;  $p= 0.874$ )



**Gráfica 6.** Puntaje obtenido en la prueba de dígitos en regresión comparando hombres y mujeres. La gráfica para el volumen de dígitos es similar, por lo que no se muestra. No hubo diferencias significativas.



**Gráfica 7.** Puntaje obtenido en la prueba de cubos en regresión comparando hombres y mujeres. La gráfica para el volumen de cubos es similar, por lo que no se muestra. No hubo diferencias significativas.

Posteriormente se realizó un ANOVA Factorial para saber si el sexo influía en el puntaje de dígitos en regresión, interactuando con el genotipo de *COMT*. Los resultados mostraron que no hay diferencias significativas entre sexo y la eficiencia de dígitos ( $F [1,164]=0.171$ ;  $p= 0.680$ ), como se había demostrado anteriormente, ni tampoco en la interacción de sexo por genotipo *COMT* y eficiencia ( $F [2,164]=0.683$ ;  $p= 0.507$ ). Lo mismo ocurrió para el volumen de dígitos (sexo,  $F [1,164]=0.042$ ;  $p= 0.838$ ; sexo por genotipo *COMT*,  $F [1,164]=0.683$ ;  $p= 0.507$ ).

De igual manera se realizó un ANOVA Factorial para la tarea de cubos en regresión y saber si el sexo interactuaba con la puntuación. No se encontraron diferencias significativas para el

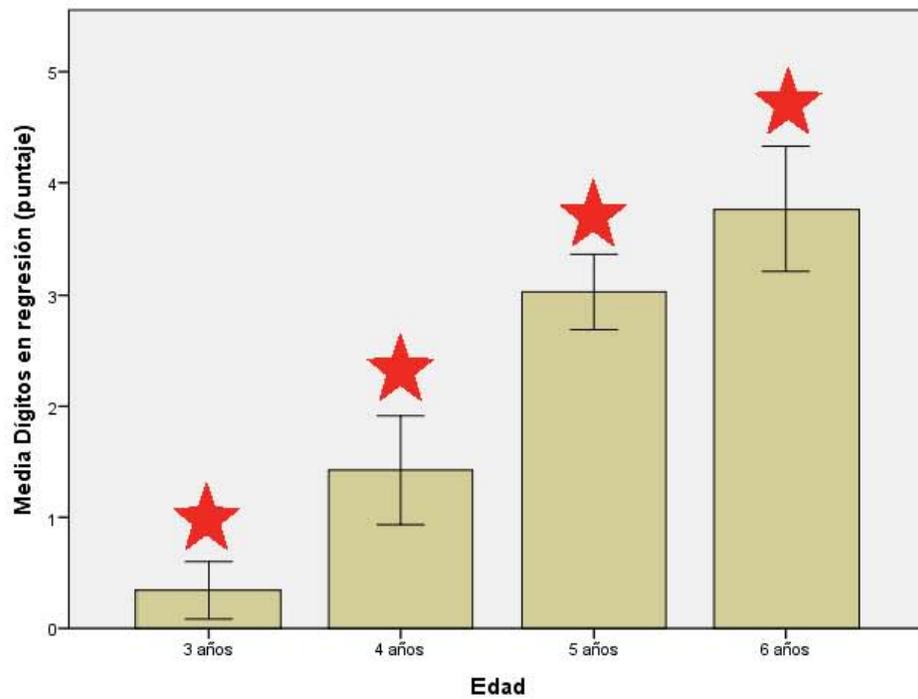
puntaje y el sexo ( $F [1,164]=0.307$ ;  $p= 0.581$ ) así como en la interacción de sexo por genotipo *COMT* y eficiencia ( $F [2,164]=0.264$ ;  $p= 0.769$ ). Lo mismo ocurrió para el volumen de cubos (sexo,  $F [1,164]=0.050$ ;  $p= 0.824$ ; sexo por genotipo *COMT*,  $F [1,164]=0.337$ ;  $p= 0.714$ ).

#### 4.3 Desarrollo, dígitos y cubos.

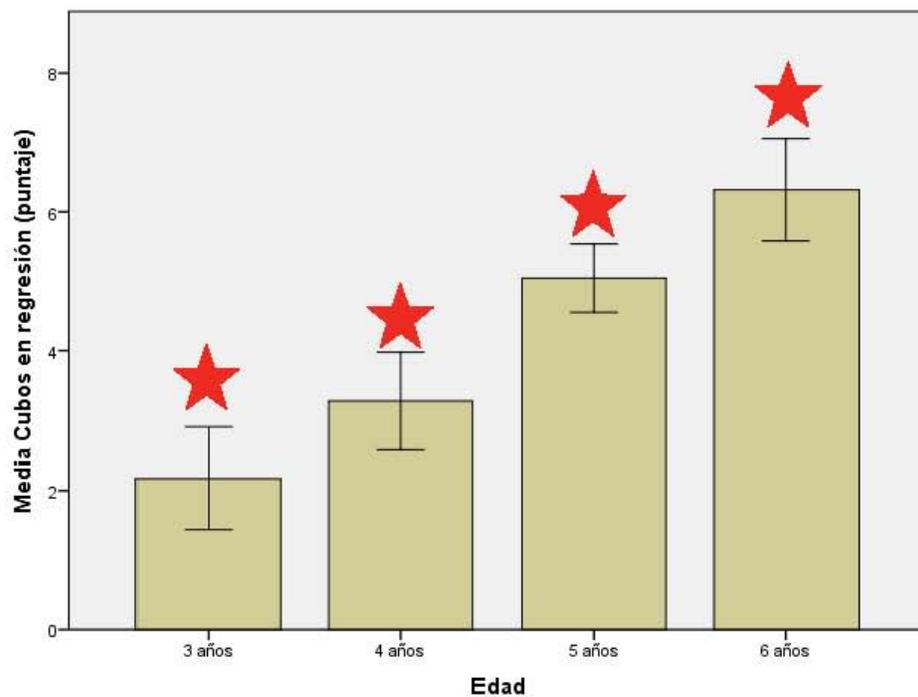
Dado que se trabajó con una muestra de preescolares que iba de los 3 a los 6 años, se realizó una  $r$  de Pearson para saber si existía una correlación entre la edad en meses y el desempeño. La correlación fue significativa para la eficiencia de dígitos ( $r=0.693$ ;  $r^2=0.480$ ;  $p= 0.000$ ), volumen de dígitos ( $r=0.697$ ;  $r^2=0.485$ ;  $p= 0.000$ ), eficiencia de cubos ( $r=0.587$ ;  $r^2=0.344$ ;  $p= 0.000$ ) y volumen de cubos ( $r=0.557$ ;  $r^2=0.310$ ;  $p= 0.000$ ).

Al encontrar diferencias significativas entre la edad y el desempeño, nos preguntamos si la edad interactúa con el genotipo de *COMT* en relación al puntaje o al volumen de dígitos en regresión, por lo cual, se realizó un Análisis de Covarianza (ANCOVA) para que se controlara esta variable (se utilizó la edad en meses). Se encontró que el genotipo *COMT* ya no es significativo pero tiene una tendencia ( $F [2,164]=2.262$ ;  $p= 0.107$ ;  $\eta^2 = 0.027$ ). El obtener 2.7% de varianza explicada (representada por  $\eta^2$ ) y una  $p$  de 0.107 es relevante, ya que los estudios de genética llegan a tener porcentajes pequeños, lo cual refleja la cantidad de alelos no controlados que afectan a nuestra variable dependiente, que incluso en una muestra pequeña como la muestra ( $n=165$ ), es de consideración (Frazzetto, 2007).

En la siguiente gráfica podemos observar cómo mejora el desempeño en la tarea de dígitos en regresión conforme la edad aumenta. Sólo se presenta esta gráfica debido a la similitud en la distribución con respecto a las demás tareas.



**Gráfica 8.** Representación del puntaje de dígitos en regresión con respecto a la edad. Se muestra la media y el error típico (ET). La gráfica para el volumen es similar por lo que no se presenta.



**Gráfica 9.** Representación del puntaje de cubos en regresión con respecto a la edad. Se muestra la media y el error típico (ET). La gráfica para el volumen es similar por lo que no se presenta.

No se encontró interacción entre sexo y edad para la eficiencia de dígitos en regresión ( $F [3,164]=0.716$ ;  $p=0.544$ ) ni para el volumen ( $F [3,164]=1.156$ ;  $p=0.328$ ). Tampoco en eficiencia de cubos ( $F [3,164]=2.016$ ;  $p=0.144$ ) ni en el volumen ( $F [3,164]=2.251$ ;  $p=0.085$ ).

#### 4.4 MAO-A, dígitos y cubos.

Por otro lado el gen MAO es ligado al sexo, por lo que habrá diferencias en la distribución entre hombres y mujeres, así que se analizó el sexo por separado.

Aquí la muestra cambió teniendo:

MAO-A				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Alelos	1	22	14.1	14.1
	3	48	30.8	44.9
	11	20	12.8	57.7
	13	39	25.0	82.7
	33	27	17.3	100.0
	Total	156	100.0	

**Tabla 5.** Número de sujetos portadores de los distintos alelos de *MAO-A* (1= baja actividad, 3= alta actividad).

Se excluyeron los portadores del alelo 34 por ser una  $n$  insuficiente (4) y ser casos excepcionales en nuestra muestra. Asimismo, no se analizaron los alelos 13 por desconocer cuál de los dos alelos está siendo inactivado.

Se realizó una *t* de student para muestras independientes para encontrar diferencias entre el puntaje y el nivel dependiendo del genotipo de los portadores en hombres. No se encontraron diferencias significativas en la tarea de dígitos (eficiencia,  $t = [1.643, 68]$   $p= 0.105$ ; nivel,  $t = [1.480, 68]$   $p= 0.143$ ) ni en la de cubos (eficiencia,  $t = [0.308, 68]$   $p= 0.759$ ; nivel  $t = [0.785, 68]$   $p= 0.435$ ).

Estadísticos de grupo				
	MAO	N	Media	Desviación típ.
Dígitos en regresión puntaje	1	22	1.5	1.5
	3	47	2.1	1.7
Dígitos en regresión nivel	1	22	1.4	1.4
	3	47	1.9	1.4
Cubos en regresión puntaje	1	22	4.0	2.9
	3	47	4.0	2.6
Cubos en regresión nivel	1	22	2.8	1.8
	3	47	3.0	1.5

**Tabla 6.** Media y desviación estándar de los distintos portadores del alelo *MAO-A* en hombres, respecto a dígitos y cubos.

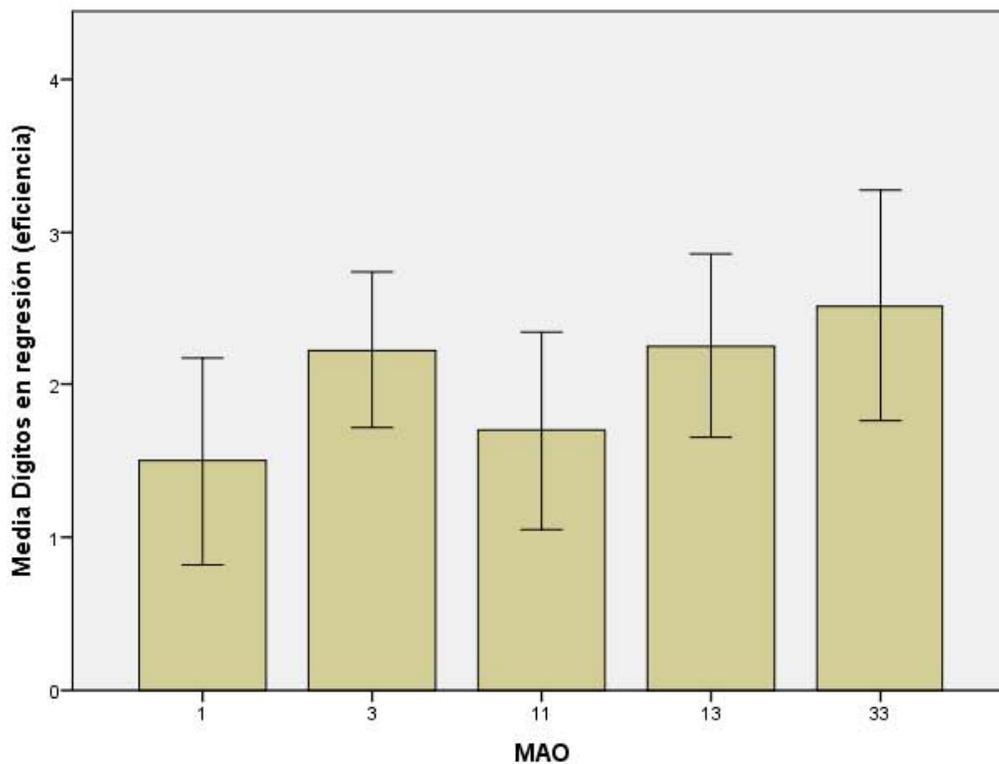
Al realizar una *t* de student para muestras independientes en el caso de las mujeres que son homocigotas, no se encontraron diferencias significativas en la tarea de dígitos (puntaje  $t = [1.568, 45]$   $p= 0.124$ ; nivel  $t = [1.395, 45]$   $p= 0.170$ ) (gráfica 9) pero sí en la de cubos (puntaje,  $t = [2.205, 28.172]$   $p= 0.036$ ; nivel  $[1.908, 24.472]$   $p= 0.068$ ), como la prueba de Levene muestra, la varianza no es homogénea ( $F= 8.414$   $p= 0.006$ ; y  $F= 12.919$ ,  $p= 0.001$  respectivamente), no obstante, la diferencia sigue siendo significativa siendo mejores las portadoras del alelo 33 únicamente en la eficiencia (gráfica 10).

De igual manera se realizó una *U* de *Mann-Whitney* para conocer si estas diferencias se

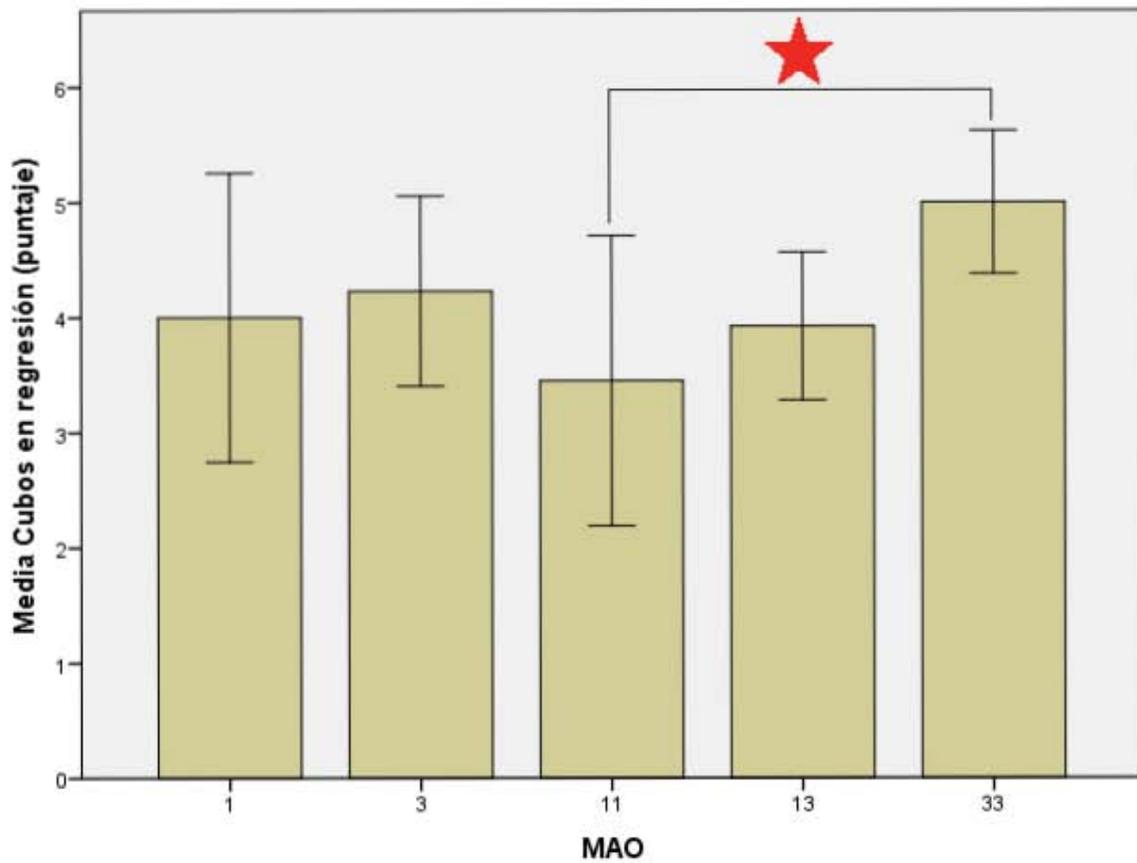
mantenían. Se encontró diferencia significativa en la eficiencia de cubos en regresión ( $U=177.5$ ;  $p=0.023$ ) y sólo una tendencia en el nivel ( $U=200.0$ ;  $p=0.055$ ).

Estadísticos de grupo				
	MAO	N	Media	Desviación típ.
Cubos en regresión puntaje	11	19	3.0	2.2
	33	27	5.0	1.6
Cubos en regresión nivel	11	19	2.6	1.6
	33	27	3.7	0.8
Dígitos en regresión puntaje	11	19	1.6	1.4
	33	27	2.5	1.9
Dígitos en regresión nivel	11	19	1.5	1.2
	33	27	2.1	1.4

**Tabla 7.** Media y desviación estándar de los distintos portadores del alelo *MAO-A* en mujeres, respecto a dígitos y cubos.



**Gráfico 9.** Puntaje obtenido en la prueba de dígitos en regresión respecto a la eficiencia para los portadores del alelo 1 y 3 en hombres, así como 11 y 33 para mujeres. Portadores 13 no fueron analizados por las razones ya mencionadas. No hubo diferencias significativas.



**Gráfica 10.** Puntaje obtenido en la prueba de cubos en regresión respecto a la eficiencia para los portadores del alelo 1 y 3 en hombres, así como 11 y 33 para mujeres. Portadores 13 no fueron analizados por las razones ya mencionadas. Las mujeres con el alelo de alta actividad fueron más eficientes que las mujeres con el alelo de baja.

Realizando ANOVAs con todos los grupos en las diferentes tareas, tampoco se encontraron diferencias significativas.

## CAPÍTULO 5.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

#### 5.1 Discusión.

El modelo de memoria de trabajo fue un parteaguas cuando fue postulado por primera vez en 1974, ya que plantea que el almacenamiento de la información no es lineal y secuencial a comparación del modelo de Atkinson y Shiffrin de 1968. A partir de ello, se han un publicado infinidad de investigaciones para conocer el funcionamiento integral y detallado de sus componentes, aunque los más estudiados son los relativos a la parte fonológica. En los últimos años, conocer genes que jueguen un papel en dicho proceso ha tenido un considerable auge. Tal es el caso del polimorfismo de *COMT* y *MAO* que es el objeto de estudio de esta tesis.

No obstante, hay un mayor número de estudios sobre *COMT* y memoria de trabajo (Egan *et al.*, 2001; Bruder *et al.*, 2005; Tan *et al.*, 2007 y Sambataro *et al.*, 2009) por su fuerte componente dopaminérgico (Luciana y Goldman-Rakic, 1994, Luciana *et al.*, 1998) que sobre *MAO* (Cerasa *et al.*, 2008 y Enge *et al.*, 2011) y casi siempre se realizan en adolescentes y adultos. Por tanto, realizar estudios a temprana edad nos podría ayudar dilucidar los componentes genéticos en la MT, tal como lo propuso Leeuwen *et al.* (2009). Además, los niveles de RNAm y de la proteína COMT en preescolares y adultos se encuentra casi en los mismos niveles (Rothmond *et al.*, 2012), donde existe variabilidad es en la expresión del RNAm y de la proteína MAO A.

De acuerdo a nuestra primer hipótesis de si el genotipo *COMT* tiene alguna relación con las tareas de memoria de trabajo, el resultado más contundente es el del alelo met/met, en el cual, se observó que los portadores de éste eran más eficientes al momento de realizar una tarea de

memoria de trabajo fonológica y de poder almacenar un mayor volumen de *ítems*. La posible explicación es, como la enzima COMT se encuentra mayormente en áreas frontales, tuvo un mayor impacto en procesos que involucran la CPF, como pueden ser el repaso subvocal y el ejecutivo central, no así para el almacén fonológico, visual y escribano interno que se encuentran en áreas posteriores.

Este hallazgo soporta lo estudios de Bruder *et al.* (2005), Tan *et al.* (2007) y Sambataro *et al.* (2009), por lo que es interesante observar que en etapas más tempranas del desarrollo, el polimorfismo de *COMT* juega ya un papel importante en la memoria de trabajo.

Por otro lado, en nuestra segunda hipótesis, en el gen *MAO-A* se observó que sólo las mujeres son más eficientes en la tarea de cubos en regresión cuando son portadoras del alelo de alta actividad (alelo 3) y estadísticamente tienden a tener mayor volumen. En los hombres no se encontró ninguna diferencia significativa. Los hallazgos concuerdan en cierta medida con los de Enge *et al.* (2011).

Adicionalmente, observamos que la varianza intragrupos en la tarea de cubos en regresión es mayor en comparación con la tarea de dígitos, esto es un reflejo que nuestra variable (tarea de cubos) está teniendo un efecto distinto en cada uno de los sujetos. Probablemente, las áreas utilizadas para el procesamiento visoespacial de memoria de trabajo se desarrollen en distintos tiempos en comparación con la parte fonológica, dándonos lugar a dicha variación.

Posiblemente, el no encontrar diferencias significativas tan consistentes con la *MAO-A* sea debida a la gran variabilidad en el desarrollo como fue investigado por Rothmond *et al.* (2012) donde el RNAm no correlaciona positivamente con los niveles de *MAO-A* además de encontrar controversia en la literatura donde no está claro si los portadores de alta actividad

son más eficientes (Cerasa *et al.* 2008; Enge *et al.* 2011).

Ahora bien, como la MAO-A se encuentra de manera más general en todo el cerebro pudiera ser que los cambios en este polimorfismo influyan en la parte más posterior del cerebro (escribano interno, almacén visual y fonológico) pero no así en las áreas frontales (ejecutivo central, ensayo articulatorio) donde la enzima COMT tiene mayor peso. Es decir, el efecto de la MAO-A es enmascarado por la COMT en áreas frontales.

Nos quedaría por dilucidar el almacén fonológico (situado en áreas posteriores), si se encuentra más afectada por el gen *COMT* o *MAO-A* ya que como vimos, los met/met tienen mejor ejecución en la parte fonológica (frontal), mientras que el almacén fonológico es posterior. Realizar un estudio con tractografía nos permitiría ver la interacción entre genes y áreas cerebrales interconectadas, donde además influyan otros factores, como el entendimiento de reglas sintácticas y semánticas que van mejorando con el desarrollo (Gilchrist, Cowan y Naveh-Benjamin, 2009) por lo que agregar una prueba de lenguaje sería un buen auxiliar en descubrir este proceso.

Otro resultado importante obtenido es la mejoría en el desempeño y el aumento de volumen en ambas tareas conforme la edad aumenta, algo que ha sido vastamente comprobado (Káldy y Sigala, 2004; Hamilton, Coates y Heffernan, 2003; Scherf, Sweeney y Luna 2006; Gilchrist, Cowan y Naveh-Benjamin, 2009; Luciana y Nelson, 1996; Nichelli, Bulgheroni y Riva, 2001). Lo interesante de este hallazgo es que al controlar la edad como covariable, nuestra diferencia de *COMT* con la tarea de dígitos ya no es significativa, no obstante, existe una tendencia importante en los resultados ( $p= 0.107$ ;  $\eta^2 = 0.027$ ), ya que al hablar de genes, encontrar que el 90% de las veces el desempeño no es debido al azar sino al genotipo de estudio resulta destacado, un ejemplo es la investigación de Frazzetto *et al.* (2007), que explica 6% de la

varianza en la agresión de hombres adultos portadores del alelo de *MAO-A* baja.

No se encontró interacción entre sexo y genotipo en ninguna de las tareas.

Se observó también que el desarrollo de las mujeres en la parte visoespacial es más dispersa en comparación con los hombres, es decir, no hay una curva normal, esto podría explicar cómo es que los estudios de Kaufman (2007) y Lynn e Irwing (2008) muestran un peor desempeño de las mujeres en tareas espaciales, probablemente desde edades tempranas no se encuentra un desarrollo “lineal” en este proceso a comparación de los hombres, es decir, no hay una maduración terminada de este proceso. Otra posible explicación es que no hayamos encontrado diferencias debido a que no contamos con un instrumento sensible a ver cambios a nivel cerebral (p, ej. NIRS o RMf) además de tiempos de reacción o, que las mujeres estén utilizando distintas estrategias (Goldstein *et al.*, 2005; Ting *et al.*, 2010) que los hombres que en edad adulta obtienen el mismo puntaje, pero a esta edad no está siendo óptimo.

Como hace referencia la investigación de Scherf, *et al.* (2006) y Tsuji (2009), parece ser que, además de utilizar más áreas corticales y subcorticales, en los niños más pequeños se utilizan los dos lóbulos frontales, conforme la edad aumenta, la activación se lateraliza al hemisferio derecho y en la adultez son áreas prefrontales dorsolaterales izquierdas. Es posible que no halláramos diferencias en cuanto al sexo debido a este “cambio” en la activación. (Dicha variabilidad en la activación es debida a la poda neuronal y la mielinización dendrítica). Adicionalmente a que en esta edad (3 a 6 años), no existe un bombardeo hormonal que tiene cambios sustanciales en el desarrollo neuronal (Carlson, 2006). Complementar la investigación con resonancia magnética funcional nos ayudaría a esclarecer nuestra hipótesis.

Finalmente, no podemos menospreciar los efectos pleiotrópicos de los genes donde los

portadores met/met son más eficientes cognitivamente pero poseen personalidades más hostiles Enge *et al.* (2001) y los de MAO A alta con mejores tiempos de reacción y eficiencia pero más dispuestos a la depresión. Esto mismo pasará con otros genes que no se estudiaron en esta investigación pero seguramente interactúan con la MT.

Además de que es todo un conjunto de redes neuronales, neurotransmisores, genes y efectos ambientales que interactúan para dar cualquier conducta. El encontrar resultados pequeños significan tanto en algo tan complejo e incluso los nulos son muy importantes, ya que vamos reduciendo el camino de qué factores tienen más peso que otros.

## **5.2 Conclusión.**

Los hallazgos encontrados van estrechando el camino que las futuras investigaciones han de llevar. Hemos visto el importante papel que juega el gen COMT en la memoria de trabajo incluso a temprana edad, donde los portadores del alelo met/met fueron más eficientes y con mayor volumen de *ítems* almacenados que los demás alelos en la parte fonológica de la memoria de trabajo.

El papel de la MAO A sigue siendo controversial. Las mujeres homocigotas de alta actividad fueron las que mejor puntuaban en la parte visoespacial (eficiencia). No se encontraron diferencias en los hombres hemicigotos. Parece ser que la corteza prefrontal con la regulación dopaminérgica, tiene un mayor peso que las áreas posteriores influenciadas por otros neurotransmisores en la ejecución de la memoria de trabajo.

Tampoco hubo diferencias por sexo, esto posiblemente a la falta de diferenciación neuronal pasada la pubertad, donde el aumento de hormonas, además de expresar cambios corporales también modifica los procesos de sinaptogénesis (Carlson, 2006).

Otro hallazgo importante fue el gran peso que tiene la edad conforme a la memoria de trabajo, vimos que si la edad aumenta, la eficiencia y el volumen también lo hacen, incluso resta importancia al genotipo de *COMT*. No obstante, al hablar de genes, los resultados obtenidos son importantes, ya que concretar que sólo 10 de cada 100 observaciones serían debidas a otras variables no controladas resulta digno de consideración.

Las investigaciones posteriores podrán dilucidar la interacción entre otros genes dopaminérgicos serotoninérgicos y de desarrollo.

### **5.3 Limitaciones y sugerencias.**

De las primeras limitaciones, al hablar de genes, es aumentar la muestra. Además ampliar el rango de edad nos serviría para ver los cambios que tienen los genes y su expresión a lo largo del desarrollo. Incluir a los padres nos permitiría correlacionar el desempeño y saber el peso que tienen los genes sobre el ambiente.

El realizar la prueba por computadora nos hubiera permitido incluir tiempos de reacción donde podríamos medir otro componente en la memoria de trabajo, la eficiencia en el procesamiento. Adicionalmente, utilizar técnicas innovadoras como el *NIRS* para observar cambios en el flujo sanguíneo cerebral.

Faltaría también tomarse en cuenta genes estructurales, funcionales y de distintos neurotransmisores, potenciales relacionados a eventos, resonancia magnética estructural y funcional para realizar un estudio totalmente integral y tratar de explicar las distintas correlaciones de las variables y dar una explicación.



## CAPÍTULO 6

### REFERENCIAS

Alvarez, A. G., & Cavanagh, P. (2004). The Capacity of Visual Short-Term Memory is Set Both by Visual Information Load and by Number of Objects. *Psychological Science*. 15(2), 106-111.

Baddeley, A. (1999). Memoria humana: Teoría y práctica. España: McGraw Hill.

Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature reviews, Neuroscience*. (4), 829-839.

Baddeley, D. A., Allen, J. R., & Hitch, J. G., (2011). Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*. (49), 1393-1400.

Baddeley, A. D. & Wilson, B. (1985). Phonological coding and shortterm memory in patients without speech. *Journal of Memory and Language*. (24) 490-502.

Best, R. J., Miller, H. P., & Jones, L. L., (2009). Executive functions after age 5: Changes and correlates. *Developmental Review*. 29, 180-200.

Brailowsky, S. (2002). Las sustancias de los sueños. Neuropsicofarmacología. 3ª Ed. 4ª reimpresión 2009. México: Fondo de Cultura Económica.

Bruder, E. G., Keilp, G. J., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, M. J., & Gilliam, C. T., (2005). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Genotypes and Working Memory: associations with Differing Cognitive Operations. *Biological Psychiatry*. (58), 901-907.

Carlson, R. N. (2006). *Fisiología de la Conducta*. 8ª edición. España: Pearson.

Capilla, A., Romero, D., Maestú, F., Campo, P., Fernández, S., González-Marqués, J., Fernández, A., & Ortiz, T., (2004). Emergencia y desarrollo cerebral de las funciones ejecutivas. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 32(2), 377-386.

Caplan, D., Rochon, E. & Waters, G. S. (1992). Articulatory and phonological determinants of word-length effects in span tasks. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. (45), 177-192.

Carey, G. (2003). *Human genetics for the social sciences*. United States of America: SAGE Publications.

Casey, B.J., Galvan, A. & Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*. 15, 239-244.

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

Della S. S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N. & Wilson, L. (1999) Pattern span: a tool for unwelding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia* 37, 1189-1199.

Diamond, A., Barnett, S. W., Thomas, J., & Munro, S., (2007). Preschool Program Improves Cognitive Control. *Science*. 318, 1387-1388.

Dickinson, D. & Elvevag, B. (2009). Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience*. 164, 72-87.

Egan, F. M., Goldberg, E. T., Kolachana, S. B., Callicot, H. J., Mazzanti, M. C., Straub, E. R., Goldman, D., & Weinberg, R. D., (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 98 (12), 6917-6922.

Enge, S., Fleischhauer, M., Lesch, K., Reif, A., & Strobel, A. (2011). Serotonergic modulation in executive functioning: Linking genetic variations to working memory performance. *Neuropsychologia*. 49, 3776-3786.

Feldman, R. S., Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (1997). Principles of Neuropsychopharmacology. Sinauer Associates Inc., Mass. U.S.A

Flores, L. J. C., (2006). Neuropsicología de lóbulos frontales. México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Fockert de, W. J., Rees, Geraint, R., Frith, D. C., Lavie, N., (2001) The Role of Working Memory in Visual Selective Attention. *Science*. 291 (2), 1803-1806.

Fraga, F. M., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, L. M., Heine-Suñer, D., Cigudosa, C. J., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, D. S., Wu, YZ., Plass, C., & Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 102(30), 10604-10609.

Frazzeto, 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).

Geha, R. M., Chen, K., Wouters, J., Ooms, F., and Shih, J. C. (2002). Analysis of Conserved Active Site Residues in Monoamine Oxidase A and B and Their Three-dimensional Molecular Modeling. *The Journal of Biological Chemistry*. 277(19), 17209-17216.

Gilchrist, L. A., Cowan, N., & Naveh-Benjamin, M., (2009). Investigating the childhood development of working memory using sentences: New evidence of the growth of chunk capacity. *Journal of Experimental Child Psychology*. (104), 252-265.

Goldstein, J. M., Jerram, M., Poldrack, R., Anagnoson, R., Breiter, H.C., Makris, N., Goodman, J.M., Tsuang, M.T. & Seidman, L.J. (2005). Sex differences in prefrontal cortical brain activity during fMRI of auditory verbal working memory. *Neuropsychology*. 19, (4), 509- 519.

Hamilton, J. C., Coates, O. R., & Heffernan, T. (2003). What develops in visuo-espacial working memory development?. *European Journal of Cognitive Psychology*. 15 (1), 43-69.

Hayes, D.J., & Greenshaw, A. J. (2011). 5-HT receptors and reward-related behavior: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 35, 1419-1449.

Holschneider, D.P., Chen, K., Seif, I., and Shih J.C. (2001). Biochemical, behavioral, physiologic, and neurodevelopmental changes in mice deficient in monoamine oxidase A or B. *Brain Research Bulletin*, 56 (5), 453-462.

Heinz A, Smolka, M. N. (2006). The effects of catechol-O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Reviews in the Neurosciences*. (17) 359 -367.

James, W. (1952). *The Principles of Psychology*. Encyclopoedia Britannica, INC. The Great books. William Benton Publisher. Chicago.

Káldy, Z., & Sigala, N. (2004). The neural mechanisms of object working memory: what is where in the infant brain?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. (28), 113-121.

Kandel, R., E. (2001). *Principios de Neurociencia*. España: McGraw-Hill.

Karakuyu, D., Herold, C., Güntürkün, O., & Diekamp, B., (2007). Differential increase of extracellular dopamine and serotonin in the 'prefrontal cortex' and striatum of pigeons during working memory. *European Journal of Neuroscience*. (26), 2293-2302.

Karlsgodt, K. H., Bachman, P., Winkler, A. M., Bearden, C. E., & Glahn, D. C. (2011). Genetic influence on the working memory circuitry: Behavior, structure, function and extensions to illness. *Behavioural Brain Research*. (225), 610-622.

Kaufman, B., S., (2007). Sex differences in mental rotation and spatial visualization ability: Can they be accounted for by differences in working memory capacity?. *Intelligence*. (35), 211-223.

Khan, U. Z., & Muldy, C. E. (2011). Molecular mechanisms of working memory. *Behavioural Brain Research*. 219, 329-341.

Khakpour-Taleghani, B., Lashgari, R., Motamedi, F. & Naghdi, N. (2009). Effect of reversible inactivation of locus ceruleus on spatial reference and working memory. *Neuroscience*. 158, 1284-1291.

Klug, W. S., Cummings, M. R. & Spencer, C. A. (2006). *Conceptos de Genética*. 8ª Edición. España: Pearson Prentice Hall.

Krajewski, K., & Schneider, W. (2009). Exploring the impact of phonological awareness, visual-spatial working memory, and preschool quantity-number competencies on mathematics achievement in elementary school: Findings from a 3 year longitudinal study. *Journal of Experimental Child Psychology*. 103, 516-531.

van Leeuwen, M., van den Berg, S., Hoekstra, R. A., & Boomsma, D. I. (2009). The Genetic and Environmental Structure of Verbal and Visoespatial Memory in Young Adults and Children. *Neuropsychology*. 23 (6), 792-802.

Lejbak, L., Crossley, M. & Vrbancic M. (2011). A male advantage for spatial and object but not verbal working memory using the n-back task. *Brain and Cognition*. 76, 191-196.

Lezak, D. M., Howieson, B. D., & Loring, W. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.

Logie, H. P., & Pearson, G. D., (1997). The Inner Eye and the Inner Scribe of Visuo-spatial Working Memory: Evidence from Developmental Fractionation. *European Journal of Cognitive Psychology*. 9 (3) 241-257.

Luciana, M., Collins, F. P., & Depue, A. R., (1998). Opposing Roles for Dopamine and Serotonin in the Modulation of Spatial Working Memory Functions. *Cerebral Cortex*. (8), 218-226.

Luciana, M., & Nelson, A. C. (1998). The functional emergence of prefrontally guided working memory systems in four- to eight-year-old children. *Neuropsychologia*. 36 (3), 273-293.

Lozano, G. A. & Ostrosky, S. F. (2011). Desarrollo de las Funciones Ejecutivas y la Corteza Prefrontal. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 11 (1), 159-172.

Lynn, R. & Irwing, P., (2008) Sex differences in mental arithmetic, digit span, and g defined as working memory capacity. *Intelligence*. (36), 226-235.

Martin, J. H. (1996). *Neuroanatomy: Text and Atlas*. 2nd ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange.

Miller, K. E., & Desimone, R. (1994). Parallel Neuronal Mechanisms for Short-Term Memory. *Science*. 263(5146), 520-522.

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, D. T., (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*. (41), 49-100.

Ngun, T. C., Ghahramani, N., Sánchez, F. J., Bocklandt, S. & Vilain, E. (2011). The genetics of sex differences in brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 32, 227-246.

Nichelli, F., Bulgheroni, S., & Riva, D. (2001). Developmental patterns of verbal and visuo-spatial spans. *Neurological Sciences*. (22), 377-384.

Plomin, R., DeFries, J. C., Mc Learn, G. E., & McGuffin, P. (2001). Behavioural genetics. 4a ed. New York: Worth Publishes.

Purves, D., Brannon, M. E., Cabeza, R., Huettel, S. A., LaBar, S. K., Platt, L. M., & Woldorff, G. M. (2008). Principles of cognitive neuroscience. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates, Inc.

Repovs, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*. 139, 5-21.

Rosenzweig, M. R., Breedlove, S. M., & Watson, N. V. (2005). Psicobiología. Una introducción a la Neurociencia Conductual, Cognitiva y Clínica. Ariel: España.

Rothmond, D. A., Weickert, C. S. & Webster, M. J. (2012). Developmental changes in human dopamine neurotransmission: cortical receptors and terminators. *BMC Neuroscience*. 13 (18), 1-14.

Rudner, M., Fransson, P., Ingvar, M., Nyberg, L., & Rönnerberg, J. (2007). Neural representation of binding lexical signs and words in the episodic buffer of working memory. *Neuropsychologia*. (45), 2258-2276.

Sabol, S. Z., Hu, S., & Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*. (103), 273-279.

Sambataro, F., Reed, D. F., Murty, P. V., Das, S., Tan, Y. H., Callicot, H. J., Weinberg, R. D., & Mattay S. V. (2009). Catechol-O-Methyltransferase Valine158Methionine Polymorfism Modulates Brain Networks Underlying Working Memory Across Adulthood. *Biological Psychiatry*, (66), 540-548.

Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: Dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain and Behavior*. (5) 311-328.

Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P., (1994). The role of D1-Dopamine Receptor in Working Memory: Local Injections of Dopamine Antagonists Into the Prefrontal Cortex of Rhesus Monkeys Performing an Oculomotor Delayed-Response Task. *Journal of Neurophysiology*. 71(2), 515-528.

Scherf, K. S., Sweeney, J. A., & Luna, B. (2006). Brain basis of developmental change in visuospatial Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18 (7), 1045-1058.

Shih, C. J., Grimsb, J., Chen, K., & Zhu, Q-S. (1993). Structure and Promoter Organization of the Human Monoamine Oxidase A and B Genes. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 18(1), 25-32.

Shih, C. J., Chen, K. & Ridd, J. M. (1999). MONOAMINE OXIDASE: From Genes to Behavior. *Annual Review of Neuroscience*. 22, 197-217.

Smith, E. E., Kosslyn, M. S. (2008). Procesos cognitivos: Modelos y bases neurales. Madrid: Pearson Prentice Hall.

Tan, Y. H., Chen, Q., Goldberg, E. T., Mattay, S. V., Meyer-Lindenberg, A., Weinberg, R. D., & Callicot, H. J., (2005). Catechol-*O*-Methyltransferase Val158Met Modulation of Prefrontal–Parietal–Striatal Brain Systems during Arithmetic and Temporal Transformations in Working Memory. *The Journal of Neuroscience*. 27(49), 13393-13401.

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

Ting, L., Luo, Q. & Gong, H. (2010). Gender-specific hemodynamics in prefrontal cortex during a verbal working memory task by near-infrared spectroscopy. *Behavioural Brain Research*. 209, 148-153.

Tsuji, T., Yamamoto, E., Masuda, S., & Watanabe, S. (2009). Longitudinal study of spatial working memory development in young children. *Neuroreport*. 20, 759-763.

Vogel, K. E., Woodman, F. G. & Luck, J. S., (2001). Storage of Features, Conjunctions, and Objects in Visual Working Memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 27(1), 92-114.

Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 3 (4), 255-274.

Wallace, D. L., Vytlačil, J. J; Nomura, E. M., Gibbs, S. E. B. & D' Esposito, M. (2011). The dopamine agonist bromocriptine differentially affects fronto-striatal connectivity during working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*. 5 (32), 1-6.

Woodman, F. G., Vecera, P. S., & Luck, J. S. (2003). Perceptual organization influences visual working memory. *Psynochonomic Bulletin & Review*. 10(1), 80-87.

Zelazo, P. D., & Muller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Goswami (Ed.), *Handbook of childhood cognitive development*. Oxford: Blackwell.