



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS6265 DEL
GEN BDNF CON LA CAPACIDAD DE MANTENER
Y MANIPULAR INFORMACIÓN EN LA MEMORIA
DE TRABAJO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

SILVIA ANALI CISNEROS LUNA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA EVELYN RUIZ CONTRERAS

REVISOR DE TESIS:

DR. CÉSAR CASASOLA CASTRO

SINODALES:

DRA. MÓNICA MÉNDEZ DÍAZ

DR. RODRIGO PEDROZA LLINAS

DRA. LAURA ELISA RAMOS LANGUREN



CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd.Mx., 2018



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.

Esta tesis se desarrolló en el Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva, a cargo de la Dra. Alejandra E. Ruiz Contreras, en la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México con apoyo económico de PAPIIT, Proyecto IN219516.

Agradezco a PAPIIT (Proyecto IN219516) por la beca recibida.

ÍNDICE

Resumen	7
1. INTRODUCCIÓN	8-9
2. ANTECEDENTES	10-46
2.1. Memoria de Trabajo	10-33
2.1.1. <i>Mantenimiento y Manipulación</i>	14-20
2.1.2. <i>Neuroquímica y Actividad Persistente de la Memoria de Trabajo</i>	21-33
2.1.2.1. <i>Neuroquímica de la Memoria de Trabajo</i>	21-27
2.1.2.2. <i>Actividad Persistente Neuronal y Memoria de Trabajo</i>	28-33
2.2. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).....	34-46
2.2.1. <i>Actividad Persistente Neuronal y BDNF</i>	37-40
2.2.2. <i>Gen BDNF</i>	41-44
2.2.3. <i>Diferencias Individuales en la capacidad de la Memoria de Trabajo asociadas al polimorfismo rs6265 del gen BDNF</i>	44-46
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	47-48
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	49
5. OBJETIVO GENERAL	49
5.1. <i>Objetivos Específicos</i>	49
6. HIPÓTESIS	50
7. MÉTODO	50-64
7.1. <i>Participantes</i>	50-51
7.2. <i>Consideraciones Éticas</i>	51-52
7.3. <i>Aparatos</i>	52
7.4. <i>Instrumentos</i>	53-58
7.4.1. <i>Carta de Consentimiento Informado</i>	53
7.4.2. <i>Cuestionario de Datos Generales</i>	53
7.4.3. <i>Cuestionario de Antecedentes Neurológicos</i>	53-54
7.4.4. <i>Cuestionario de Uso de Sustancias</i>	54

7.4.5. <i>Inventario de Edimburgo</i>	55
7.4.6. <i>Inventario de Depresión de Beck</i>	55
7.4.7. <i>Inventario de Ansiedad de Beck</i>	55-56
7.4.8. <i>Matrices Progresivas de Raven</i>	56
7.4.9. <i>Retención de Dígitos</i>	56-57
7.4.10. <i>Inventario de Actividad Física de Yale (YPAS)</i>	57-58
7.5. Estímulos	58
7.6. Tareas Experimentales	59-61
7.6.1. <i>Tarea de Mantenimiento</i>	59-60
7.6.2. <i>Tarea de Manipulación</i>	61
7.7. Genotipificación	62
7.8. Procedimiento	63
7.9. Análisis de Datos	63-64
8. RESULTADOS	65-70
8.1 Características de la Muestra	65-67
8.2 Eficiencia en el Mantenimiento y la Manipulación de la Memoria de Trabajo	68-70
8.2.1 <i>d'</i>	68-69
8.2.2 <i>TR</i>	70
9. DISCUSIÓN	71-74
10.LIMITACIONES Y SUGERENCIAS	75
11. CONCLUSIÓN	76
REFERENCIAS	77-92
ANEXOS	93-112

ABREVIATURAS

A	<i>Adenina</i>
AC	<i>Adenilato Ciclasa</i>
AMPA	<i>Acido-α-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico. (Receptor transmembranal ionotrópico tipo no-NMDA para glutamato)</i>
AMPC	<i>Adenosin Monofosfato Cíclico</i>
ARNm	<i>Ácido Ribonucleíco mensajero</i>
BDNF	<i>Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro</i>
Ca ⁺⁺	<i>Calcio</i>
CAN	<i>Corrientes Catiónicas dependientes de Calcio</i>
CE	<i>Corteza Entorrinal</i>
CF	<i>Corteza Frontal</i>
CFP	<i>Corteza Frontopolar</i>
CMS	<i>Corteza Motora Suplementaria</i>
COMT	<i>Catecol-O-meti-transferasa</i>
CO	<i>Corteza Occipital</i>
CP	<i>Corteza Parietal</i>
CPF	<i>Corteza Prefrontal</i>
CPFDL	<i>Corteza Prefrontal Dorsolateral</i>
CPFVL	<i>Corteza Prefrontal Ventrolateral</i>
CREB	<i>Proteína de Unión al Elemento de Respuesta a AMPc</i>
CTI	<i>Corteza Temporal Inferior</i>
D1	<i>Receptor a Dopamina 1</i>
D2	<i>Receptor a Dopamina 2</i>
fMRI	<i>Resonancia Magnética Funcional</i>
FT	<i>Factores de Transcripción</i>
G	<i>Guanina</i>
GABA	<i>Ácido Gamma Amino Butírico</i>
GABA _A	<i>Receptor a GABA tipo A</i>
GFSI	<i>Giro Frontal Superior Izquierdo</i>
K ⁺	<i>Potasio</i>
L	<i>Alelo Largo</i>
M ₂	<i>Receptor Muscarínico</i>
MAPK	<i>Proteínas Cinasas Activadas por Mitógenos</i>
MAO-A	<i>Monoamina Oxidasa A</i>
MAO-H	<i>Monoamina Oxidasa de Alelo Largo</i>
MAO-L	<i>Monoamina Oxidasa de Alelo Corto</i>
Met	<i>Metionina</i>
MRI	<i>Resonancia Magnética Estructural</i>
MRS	<i>Espectroscopía por Resonancia Magnética</i>
Ms	<i>Milisegundos</i>
NMDA	<i>N-metil-D-aspartato.</i>
p75NTR	<i>Receptor a Neurotrofinas p75</i>
PLC γ	<i>Fosfolipasa C (gamma)</i>
PREs	<i>Potenciales Relacionados a Eventos</i>
ProBDNF	<i>Promotor del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro</i>

RGB	<i>Red-Green-Blue</i>
S	<i>Alelo Corto</i>
SNP	<i>Polimorfismo de un solo Nucleótido</i>
TPJ	<i>Unión Temporo-Parietal</i>
TrkB	<i>Receptor Tirosina Cinasa B</i>
Val	<i>Valina</i>
VTA	<i>Área Ventral Tegmental</i>
YPAS	<i>Cuestionario de Actividad Física de Yale</i>
β 2	<i>Receptor Beta Adrenérgico</i>

Resumen

La memoria de trabajo se define como la capacidad de mantener y manipular información en función de un objetivo, existen diferencias individuales que modifican esta capacidad cognitiva, entre ellas las diferencias genéticas.

El gen BDNF codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) que se encarga del mantenimiento de la densidad dendrítica y de favorecer la actividad persistente de las neuronas de la corteza prefrontal e hipocampo. Un polimorfismo de un solo nucleótido, (SNP) funcional de este gen, identificado como *rs6265*, ubicado en el codón 66, da como resultado tres diferentes genotipos asociados al aminoácido para el que codifica (Val66Met). En investigaciones previas, se ha reportado que la sustitución de Met, produce una disminución de BDNF en las terminales axónicas. Y conductualmente se ha asociado un detrimento de la eficiencia en memoria de trabajo en portadores Met.

El objetivo de esta tesis fue evaluar la asociación del *rs6265* con los subprocesos de la memoria de trabajo (mantenimiento y manipulación) para lo que fue utilizada una tarea de igualación a la muestra demorada con dos condiciones (mantenimiento y manipulación) en una muestra (n=39) de jóvenes mexicanos. No se observaron diferencias significativas en función del subproceso de la memoria de trabajo y el genotipo, evaluado a través de la técnica de discriminación alélica por sondas Taqman, de los participantes en la eficiencia ni en la velocidad de procesamiento (TR). Es posible que las diferencias reportadas previamente puedan deberse a la asociación con otros procesos cognitivos como mecanismos atencionales y/o otros subprocesos de la memoria de trabajo, como la actualización de la información.

1. INTRODUCCIÓN

La memoria de trabajo es una función cognitiva que permite el mantenimiento a corto plazo y la manipulación mental de la información (Kessler y Oberauer, 2014). Esta función nos permite mantener y manipular información que ya no está presente en el ambiente a fin guiar nuestra conducta a un objetivo dado. Por ejemplo, se ha observado que cuando se mantiene información se tiene una mayor eficiencia (menores tiempos de reacción y mayor porcentaje de respuestas correctas) que cuando se requiere manipular la información (D'Esposito et al., 1999 y Liu et al., 2010).

Adicionalmente, se han relacionado diferentes sustratos neuroanatómicos (e.g., corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral) y neuroquímicos que participan en los procesos de mantenimiento y manipulación de la información, entre ellos las neurotrofinas. Una de ellas, el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) se encuentra altamente distribuido en la corteza prefrontal y es una proteína involucrada en la transmisión sináptica (Baquet, 2004), así como en la capacidad del disparo neuronal persistente (Gallowey, et al., 2008), funciones necesarias para los procesos cognitivos, como la memoria de trabajo

El BDNF es codificado por el gen BDNF, un polimorfismo de este gen (rs6265), en el que ocurre un intercambio de una guanina (G) por una adenina (A) en el codón 66, promueve el cambio de un aminoácido diferente (Pruunsild et al., 2007). Si se es portador de una G se traduce al aminoácido valina (Val) y si se porta una A se traduce al aminoácido metionina (Met). Esto da como resultado tres

diferentes genotipos: G/G, G/A y A/A que codifican como homocigotos Val/Val, heterocigotos Val/Met y homocigotos Met/Met, respectivamente (Pruunsild et al., 2007). Ser portador de al menos un alelo A conduce a una disminución en la expresión del BDNF, que se ha relacionado con menor eficiencia en la memoria de trabajo (Chen et al., 2015; Egan et al., 2003; Erickson et al., 2013). Sin embargo, estas investigaciones no discriminan entre la capacidad de mantenimiento y de manipulación de información. Por lo que se desconoce si la disminución de la eficiencia relacionada con el polimorfismo rs6265 del gen BDNF, modifica la capacidad de mantener y manipular información en la memoria de trabajo. Por lo que esta tesis evaluó la participación del rs6265 del gen BDNF en los subprocesos de mantenimiento y manipulación de la memoria de trabajo.

2. ANTECEDENTES

2.1. Memoria de Trabajo

La memoria de trabajo es un sistema activo de la memoria, responsable de mantener información de manera temporal y, simultáneamente, procesarla con el fin de alcanzar un objetivo (Bayliss et al., 2005). La memoria de trabajo es un componente central de otras funciones cognitivas, incluidas el lenguaje, la resolución de problemas, el razonamiento y el pensamiento abstracto (Baddeley, 1992).

El término “memoria de trabajo” evolucionó a partir del concepto de memoria a corto plazo (Baddeley, 2003). La memoria a corto plazo se considera el almacenamiento temporal de información (Baddeley, 2012), en contraste, la memoria de trabajo implica una combinación de almacenamiento y manipulación de la información (Baddeley, 2012).

Uno de los modelos de memoria de trabajo más influyentes en la literatura científica es el propuesto en 1974 por los psicólogos Alan Baddeley y Graham Hitch. Este modelo, llamado “multicomponente”, considera que la memoria de trabajo depende de la interacción de varios elementos cognitivos (Baddeley, 2012).

Inicialmente, el modelo contaba con tres componentes funcionales de la memoria de trabajo: el ejecutivo central, el bucle fonológico y la agenda visoespacial. Más adelante, se incorporó al modelo el búffer episódico (Baddeley, 2012).

El ejecutivo central un sistema de control de capacidad limitada y es responsable de la manipulación de la información dentro de la memoria de trabajo, controla a los dos sistemas de almacenamiento: el bucle fonológico y la agenda visoespacial. Adicionalmente, ofrece la conexión entre estos sistemas y la memoria a largo plazo, la cual dota de la información necesaria para que la memoria de trabajo se “active” (Baddeley, 2003; 2012).

Por su parte, el bucle fonológico está compuesto por dos componentes: un almacén fonológico y un proceso de ensayo articulatorio análogo a un discurso subvocal (Baddeley, 2000). El almacén fonológico, como su nombre lo indica, sirve como un depósito de información auditiva que es retenida por un tiempo limitado. El proceso de ensayo articulatorio es un sistema de repaso que recupera y vuelve a articular los contenidos del almacén fonológico (Repovs y Baddeley, 2006).

La agenda visoespacial está especializada en mantener y manipular la información visual y espacial. Este sistema también integra la información de tipo táctil y cinestésica (Baddeley, 2012).

El búffer episódico representa un sistema de almacenamiento independiente de capacidad limitada. El búffer es episódico en virtud de que integra información a partir de una gama de sistemas, (e.g. atencionales), incluyendo a los otros componentes de la memoria de trabajo y a la memoria a largo plazo, configurando esta información en estructuras complejas y/o episodios. Se trata de un componente que tiene la capacidad de crear y manipular nuevas representaciones y proporcionar la base para la planificación de próximas acciones (Repovs y Baddeley, 2006).

Por tanto, este modelo plantea que la memoria de trabajo es un mecanismo de almacenamiento temporal que permite retener datos de información, compararlos, manipularlos, contrastarlos o, en su lugar, relacionarlos entre sí (Baddeley, 2012).

Este modelo ha sido ampliamente utilizado para evaluar y estudiar la memoria de trabajo, ya que pone de manifiesto que la memoria de trabajo es un sistema dinámico que mantiene la interacción con el medio a través de la entrada sensorial, el mantenimiento y la manipulación de esa información sensorial y el uso de la información previamente almacenada en la memoria a largo plazo (Baddeley, 2012).

Actualmente, existen diferentes tareas cognitivas con las que puede evaluarse la eficiencia de la memoria de trabajo. Entre las mayormente utilizadas se encuentran las tareas: de demora o mantenimiento, de ordenamiento o manipulación y las de actualización. A continuación se describe en qué consiste cada una:

1. *Tareas de Demora o Mantenimiento:* En estas tareas se presenta un estímulo clave, seguido de un periodo de retraso y un estímulo prueba. El sujeto debe de indicar si el estímulo prueba que se presentó es igual o no al estímulo clave (Sternberg, 2011). Se ha observado que a mayor dificultad (mayor número de elementos a mantener) la eficiencia disminuye, es decir, los participantes obtienen menor porcentaje de respuestas correctas y mayores tiempos de reacción (Driesen et al., 2013).
2. *Tareas de Ordenamiento o Manipulación:* En este tipo de tareas se le presenta al participante un estímulo clave compuesto por letras y números,

por ejemplo, "AC3G5" seguido de un periodo de retraso. Al finalizar el periodo de retraso se le presenta un estímulo de prueba, por ejemplo, "2C" en donde el 2 indica que la C se encontraba en la segunda posición del estímulo clave. El participante debe indicar si tal afirmación es correcta o incorrecta. Este tipo de tareas requieren del mantenimiento y manipulación del estímulo clave al realizar la comparación de la posición y letra mostrada en el estímulo prueba contra el estímulo clave (Fletcher y Henson, 2001).

3. *Tareas de Actualización*: El objetivo de estas tareas es que el participante realice un proceso de mantenimiento y la actualización constante de la información (Fletcher y Henson, 2001). La tarea comúnmente utilizada es "*n-back*". En este tipo de tareas los participantes deben ir comparando una serie de estímulos (letras, números, palabras o imágenes) consecutivos con los estímulos presentados *n* ensayos atrás e indicar si el estímulo que se presenta es igual al que se encontraba *n* ensayos atrás. Más comúnmente son utilizadas las versiones *0-Back*, *1-Back*, *2-Back* y *3-Back* (Sternberg, 2011). Sin embargo, una restricción de *n-back* es que no permite discriminar entre el mantenimiento y la manipulación de la información.

2.1.1. Mantenimiento y Manipulación de la Memoria de Trabajo

Se reconocen al menos dos subprocesos dentro de la memoria de trabajo, el mantenimiento y la manipulación de información (Pudas et al., 2009; Veltman et al., 2003).

El mantenimiento se define como la capacidad para retener información en un tiempo limitado o a corto plazo (Veltman et al., 2003). Este proceso requiere de la información perceptual y de las representaciones a largo plazo (Eriksson et al., 2015). El mantenimiento de la información ocurre a pesar de que el estímulo ya no está físicamente disponible o presente. En contraste, la manipulación es la reorganización de la información previamente mantenida dirigida a un objetivo (Veltman et al., 2003), que guía la conducta subsecuente.

Ambos subprocesos son requeridos por la memoria de trabajo, ya que permiten integrar percepciones instantáneas producidas en periodos cortos, combinarlas y manipularlas con el recuerdo de experiencias pasadas (Kandel, 2007). Lo que es indispensable en tareas cotidianas como mantener alguna conversación, seguir las instrucciones para llegar de un sitio a otro, o realizar operaciones matemáticas mentalmente.

Diversos estudios (D'Esposito et al., 1999; Glahn et al., 2002; Pudas et al., 2009; Liu et al., 2010) han evaluado estos subprocesos de la memoria de trabajo, comparando la ejecución conductual de los participantes y las áreas cerebrales involucradas al realizar tareas de mantenimiento y la manipulación de la información (Liu et al., 2010; Veltman et al., 2003; D' Esposito et al., 1999).

Se ha observado que los participantes obtienen un mayor número de respuestas correctas y menores tiempos de reacción en tareas que implican mantener información contrastadas con tareas que involucran manipulación de información. Así, el subproceso de mantenimiento parece ser más sencillo que el de la manipulación (D' Esposito et al., 1999; Pudas et al., 2009).

D'Esposito et al. (1999) realizaron un estudio cuyo propósito fue contrastar la ejecución y la activación cerebral durante la realización de tareas de mantenimiento vs. manipulación. La tarea de mantenimiento consistió en una serie de ensayos en los que al inicio se presentaban cinco letras seguidas de un periodo de retraso y, posteriormente, un estímulo de comparación (una única letra); el participante debía de responder si el estímulo de comparación estaba presente o no en las cinco letras mostradas al principio del ensayo. Por otro lado, la tarea de manipulación consistió en una serie de ensayos, en los que de igual manera que en el mantenimiento, se presentaban cinco letras seguidas de un periodo de retraso, pero ahora se presentaba una letra y un número, el participante tenía que indicar si la letra estaba presente en la posición ordinal que el número indicaba en las cinco letras anteriores. Se observó un mayor porcentaje de respuestas correctas y menores tiempos de reacción en la tarea de mantenimiento, comparados con la condición de manipulación. Además, mediante la técnica de Resonancia Magnética Funcional¹ (fMRI por sus siglas en inglés) se encontró una

¹**Resonancia Magnética Funcional (fMRI):** Es una técnica de imagenología cerebral que detecta las variaciones en la concentración de oxígeno en el flujo sanguíneo cerebral. Como unidad de medida en esta técnica se utiliza la dependencia del nivel de oxígeno en la sangre conocido como BOLD, por sus siglas en inglés (Blood Oxygen Level Dependent). La actividad se observa cuando el resonador detecta un cambio en la hemoglobina desoxigenada dependiente de la presentación de un estímulo comparado con un estado de reposo (Redolar, 2014).

mayor activación en la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y ventrolateral (CPF VL), área premotora lateral, área promotora suplementaria, áreas parietales posteriores superiores e inferiores y áreas temporales superiores en el mantenimiento y en la manipulación, comparados con la línea base (mirar fijamente la pantalla sin realizar ninguna actividad). Adicionalmente, en la comparación entre el mantenimiento vs. manipulación se observó sólo una actividad significativamente mayor en la CPF DL, comparada con el proceso de mantenimiento. Estos resultados sugieren que el proceso de manipulación es más difícil contrastado con el mantenimiento de la información y que se requiere una mayor activación de la CPF DL para la manipulación de información.

Veltman et al. (2003), utilizando fMRI, trataron de detectar qué regiones del lóbulo frontal están participando en el mantenimiento y cuáles en la manipulación de la información en la memoria de trabajo. Estos investigadores utilizaron la tarea de mantenimiento de Stenberg. Esta tarea consiste en la presentación de un conjunto de letras (p. ej., 2-7 letras), posterior a ello un período de retraso, seguido de un estímulo prueba, el cual consistía en la presentación de 15 letras de manera individual entre las que se presentaban letras que formaban parte, o no, del conjunto inicial de letras. La tarea del participante es presionar un botón para indicar si alguna de las 15 letras se encontraba en el conjunto de letras presentadas anteriormente u otro botón, si no. Además, se utilizó *n-back* para evaluar simultáneamente el mantenimiento y la manipulación de información de la memoria de trabajo. Esta tarea constaba de cuatro niveles de complejidad (0 a 3-back). En ambas tareas se activaron la CPF DL, la corteza frontopolar (CFP), la

corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL), la corteza parietal (CP), la corteza temporal inferior (CTI), la corteza occipital (CO), el cerebelo y la corteza motora suplementaria (CMS). Sin embargo, en la tarea de *n-back* áreas como la CPFDL, la CPFVL, la CP y la CMS presentaron mayor activación que al realizar la tarea de Stenberg. Estos resultados muestran que la memoria de trabajo depende de la activación de una red de áreas cerebrales específica, como la CPFDL y CPFVL, y que existen diferencias en la activación de estas áreas en función del subproceso (mantenimiento o manipulación).

De igual manera, utilizando la técnica de fMRI, Pudas et al. (2009) contrastaron las diferencias en la activación de la corteza frontal (CF) mientras los participantes realizaban una tarea de memoria de trabajo. El objetivo principal de esta investigación fue determinar si el proceso de manipulación podría generar una mayor actividad en la CPFDL, que el mantenimiento. Para ello utilizaron un protocolo con tres diferentes condiciones, mantenimiento, manipulación y control. Para la condición de mantenimiento se presentó un desplegado que consistía en un estímulo clave (cuatro letras) por un intervalo de 2.0 s., seguido por un punto de fijación con una duración de 4.0 s., posterior a ello, se presentaba un estímulo prueba (una letra) por 1.5 s. y, nuevamente, un punto de fijación con una duración 0.5 s. Los participantes debían indicar si el estímulo prueba estaba presente o no en el estímulo clave. La condición de manipulación consistía en la misma estructura, excepto que el estímulo clave se componía de dos letras (e.g., B y J), los participantes tenían que mantener en la memoria las letras que seguían en orden alfabético al estímulo clave (e.g., C y K). En el estímulo prueba se

presentaban dos letras, los participantes debían indicar si el estímulo prueba eran las letras que seguían en orden alfabético al estímulo clave o no. En la tarea control se presentaron cuatro letras idénticas (e.g. aaaa), seguidas de un periodo de retraso con una duración de 0.5 segundos; posterior a ello, se presentó un estímulo prueba que consistía en un única letra (e.g. a) los participantes debían indicar si la letra del estímulo prueba era la misma que las presentadas en el estímulo clave. En todas las condiciones el 50% de los ensayos eran *target* (el estímulo prueba correspondía con el estímulo clave) y el 50% *non-target* (el estímulo prueba no correspondía con el estímulo clave).

Los participantes obtuvieron un mayor porcentaje de respuestas correctas en la tarea de mantenimiento contra manipulación, y a su vez mayor porcentaje en la tarea control vs. mantenimiento y manipulación. En cuanto a los resultados de imagenología se encontró que tanto mantenimiento como manipulación activan áreas frontales y parietales, siendo en manipulación mayor la activación de estas áreas. Los autores refieren que la manipulación requiere de la activación de más áreas cerebrales (giro frontal medial, giro frontal inferior izquierdo, CPFDL), comparada con el mantenimiento (CPFVL; Pudas et al., 2009).

Más recientemente Liu et al. (2010), mediante la técnica de potenciales relacionados a eventos² (PREs), evaluaron las variaciones de la actividad eléctrica cerebral en la resolución de tareas que involucraban al mantenimiento y la

²**Potenciales relacionados a eventos (PREs):** Es una técnica electrofisiológica en donde se miden las variaciones del voltaje de la actividad eléctrica cerebral, regulada mediante EEG, a lo largo del tiempo y que se presentan de manera contingente a la aparición de un determinado tipo de estímulos (Luck, 2014).

manipulación. Para ello, se utilizó una tarea de igualdad a la muestra demorada en la que se presentó un desplegado con una cruz como punto de fijación (1300 ± 100 ms; milisegundos), seguido de un triángulo (estímulo clave, 700-900 ms), luego otra cruz como punto de fijación (2400-2600 ms), y otro triángulo como estímulo de comparación (1500 ms). El segundo punto de fijación indicaba al sujeto qué tarea debía de realizar, si mantener o manipular el estímulo clave. Si el segundo punto de fijación era igual al primero correspondía a un ensayo de mantenimiento; si era más grande, correspondía a un ensayo de manipulación. En la tarea de mantenimiento, los participantes tenían que determinar si el estímulo de comparación era igual o no al estímulo clave, mientras que en la tarea de manipulación los participantes debían determinar si el estímulo de comparación estaba rotado o no en espejo respecto al estímulo clave. En este estudio se analizó también la onda P300, la onda P300 es un potencial que se presenta como una deflexión positiva de voltaje con una latencia aproximada de 300 ms, comúnmente asociada a procesos cognitivos como toma de decisiones y memoria de trabajo (Luck, 2014).

Los resultados conductuales mostraron que los participantes respondían más rápido y con mayor precisión en los ensayos de mantenimiento que en los de manipulación. Además, se encontró el componente P300, entre los 250 y los 400 ms asociado a la presentación del segundo punto de fijación (periodo en el que el estímulo clave está ausente, periodo de retención) en la condición de manipulación, comparada con la de mantenimiento. Estas diferencias en la amplitud de la onda P300 entre el mantenimiento y la manipulación podrían indicar

que la manipulación requiere de mayor sincronización de los disparos neuronales en áreas frontales y parietales, generando así ondas con amplitudes más positivas comparadas con el subproceso de mantenimiento.

Los resultados de estas investigaciones (D'Esposito et al., 1999; Glahn et al., 2002; Pudas et al., 2009; Liu et al., 2010) indican que el subproceso de mantenimiento y de manipulación son diferentes entre sí y necesarios para el proceso de la memoria de trabajo. Además, la manipulación de información, comparada con el mantenimiento, resulta más difícil para los participantes, ya que obtienen un menor porcentaje de respuestas correctas y mayores tiempos de reacción. Adicionalmente, estas investigaciones demuestran que se requiere de una red de áreas cerebrales principalmente frontales como CPF, CPFVL, el giro frontomedial, el giro frontal inferior izquierdo, CPFDL, CFP, para ambos procesos. Pero, para el proceso de manipulación comparado con el de mantenimiento se necesita mayor activación de estas áreas (e.g., la CPFDL, la CFP y la CPFVL).

Adicional a estas investigaciones en donde se muestra la activación de áreas cerebrales en función del subproceso y/o el tipo de información procesada en la memoria de trabajo, se han relacionado diferentes mecanismos neuronales, como la neuroquímica, que involucra el funcionamiento de diversos neurotransmisores, y de plasticidad sináptica, específicamente la actividad persistente neuronal, relacionados al funcionamiento de la CPF en la memoria de trabajo (D'Esposito y Postle, 2015).

2.1.2. Neuroquímica y Actividad Persistente de la Memoria de Trabajo

2.1.2.1. Neuroquímica de la Memoria de Trabajo

Diversas investigaciones han estudiado los sistemas neuroquímicos que regulan la memoria de trabajo (Pepeu y Giovannini, 2010; Cools y D'Esposito, 2011; D'Esposito y Postle, 2015; Nyberg y Eriksson, 2016). Los neurotransmisores más estudiados han sido: dopamina (D' Esposito y Postle, 2015), acetilcolina (Pepeu y Giovannini, 2010), noradrenalina (Mehta et al., 2000) y serotonina (Enge et al., 2011).

Dopamina

La función de la dopamina en la CPF ha sido demostrada en numerosos estudios (Nyberg y Eriksson, 2016; Cools y D' Esposito, 2011; Kimberg y D'Esposito, 2003). Por ejemplo, Sawaguchi y Goldman-Rakic (1991), a partir de la administración de un antagonista a receptores dopaminérgicos tipo D1 en la CPFDL, demostraron un déficit en la capacidad de memoria de trabajo en monos.

En humanos se ha demostrado que la administración oral de 0.1 mg de un agonista a dopamina (pergolida) en jóvenes sanos mejora el rendimiento de la memoria de trabajo (Kimberg y D'Esposito, 2003). Una característica importante del efecto farmacológico de agonistas dopaminérgicos sobre la memoria de trabajo es que presenta un curva dosis-respuesta en forma de "U" invertida. Es decir, que se requieren dosificaciones específicas de fármacos dopaminérgicos para producir un rendimiento óptimo en tareas de memoria de trabajo (Cools y

D'Esposito, 2011). Menores o mayores cantidades de dopamina en el cerebro conlleva a un detrimento en la memoria de trabajo (D' Esposito y Postle, 2015). Estas observaciones ilustran que “más” no es “mejor”, sino que una concentración óptima de dopamina en el cerebro es necesaria para la eficiencia en memoria de trabajo (Goldman-Rakic, 1995; D'Esposito y Postle, 2015).

Existe un modelo llamado “*Teoría del Estado Dual*” para explicar el efecto de la dopamina en la memoria de trabajo (Durstewitz y Seamans, 2008), el cual propone que a partir de la función de los dos tipos de receptores de dopamina presentes en el cerebro (D1 y D2) se regula el funcionamiento de la memoria de trabajo en la CPF. La distribución de estos receptores no es paralela. Los D1 se encuentran mayormente en la CPFDL (Vijayraghavan et al., 2016), mientras que los D2 se presentan en mayor proporción en estructuras subcorticales (Hurd et al., 2001).

Este modelo propone que el estado dominado por los receptores D1 favorece el mantenimiento en línea de la información, mientras que un estado dominado por receptores D2 es beneficioso para la reorganización y la actualización de la información. De esta manera, estos mecanismos subyacen el mantenimiento y la actualización y la manipulación de la información (Nyberg y Eriksson, 2016).

Acetilcolina

Seeger y colaboradores (2004) mostraron que en ratones knockout³ al receptor muscarínico M₂ se presenta un déficit en la capacidad de memoria de trabajo espacial. En humanos, Kukulja et al. (2009), mostraron que la administración de

fisostigmina (inhibidor de la colinesterasa), vía intravenosa a 1.93 mg/h, aumenta la actividad cerebral, evaluada a través de fMRI, asociada a la codificación de información y al mantenimiento, 30 min posteriores a la administración, de la misma, en una tarea de memoria de trabajo visoespacial. Estos hallazgos sugieren que el sistema colinérgico podría estar relacionado con la codificación de información necesaria para el mantenimiento de la memoria de trabajo y además, es requerida la activación de receptores muscarínicos, para el procesamiento de la memoria de trabajo espacial.

Noradrenalina

En cuanto a los procesos noradrenérgicos se ha propuesto la existencia de un mecanismo por el cual agonistas del receptor adrenérgico beta-2 (β_2) podrían mejorar la memoria de trabajo (o protegerlo de interferencias; Arnsten, 1998).

Ramos et al. (2008) mostraron que la administración de clenbuterol (agonista al receptor adrenérgico β_2) a 1.0 $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{l}$ de solución salina como vehículo, vía intracerebroventricular en la CPF en ratas, mejora la eficiencia en memoria de trabajo espacial. Adicionalmente, al administrar un antagonista (ICI118,551) del

³**Knockout:** El Knockout o bloqueo de genes es una técnica genética que consiste en suprimir la expresión de un gen en específico en un organismos sustituyendo el gen original en sus locus por una versión modificada del mismo, a la que se ha extraído uno o varios exones para generar una versión que codificaba el gen original. De esta forma, se obtienen organismos que no expresan el gen diana en un tejido o en el organismo completo, y que se denomina *organismos knockout*, como es el caso de los ratones knocklout. (Pinkert, 2014).

receptor adrenérgico β_2 , se observa un déficit en la eficiencia en memoria de trabajo espacial.

En una investigación realizada con humanos adultos (39.8 ± 3.40), Mehta et al. (2000) administraron vía oral 40 mg de metilfenidato, un estimulante que aumenta la concentración sináptica de dopamina y noradrenalina evitando su recaptura. Los sujetos fueron evaluados a los 90 minutos posteriores de la toma del fármaco. Encontraron un mayor desempeño en una tarea de memoria de trabajo visoespacial en comparación con los participantes que habían recibido un placebo (lactosa).

Serotonina

Investigaciones que buscan evaluar la relación entre variaciones genéticas que modifican la expresión de proteínas asociadas a la serotonina con la eficiencia en la memoria de trabajo han encontrado que la eficiencia de ésta se modifica en función de qué variación del gen se es portador (Anderson et al., 2012; Enge et al., 2011). Enge et al. (2011) evaluaron el polimorfismo 5HTTLPR, esta variación se ubica en la región reguladora del gen SLC6A4 (gen relacionado a la transcripción y transporte de serotonina) y promueve dos longitudes en la secuencia del transportador a serotonina, dando lugar al alelo corto (S, short en inglés) y alelo largo (L, long en inglés), el S resulta en la expresión a la baja del transportador, en comparación con el L; y una variación genética de “n” repeticiones de nucleótidos en la región promotora del gen de la monoamina oxidasa A (MAO-A), la cual modifica la cantidad de transcripción del gen, alelo largo (MAO-H) que implica mayor transcripción y actividad enzimática en comparación con un alelo corto (MAO-L); y su relación con la eficiencia en la memoria de trabajo evaluada a través de la tarea n-back con tres niveles de dificultad (0-back, 1-back y 2-back;

véase apartado 2.1.). Se encontró que los participantes homocigotos S y portadores de MAO-H tuvieron menores tiempos de reacción y mayor cantidad de respuestas correctas, sin importar la dificultad, en comparación con los homocigotos L y portadores MAO-L, respectivamente. Los autores reportan que las diferencias conductuales pueden deberse a un efecto de epistasis entre MAO-A y 5HTTLPR (Enge et al., 2011).

Además, a pesar de que el S y MAO-H se han asociado con una vulnerabilidad para presentar trastornos del estado de ánimo (Anderson, 2012), algunos estudios han mostrado que estos alelos podrían proveer una ventaja evolutiva en las funciones cognitivas (Brigman et al., 2010; Enge et al., 2011). Por ejemplo, se ha mostrado que ratones knockout al transportador de 5-HT exhiben mayores niveles de flexibilidad cognitiva durante una tarea de aprendizaje, al respecto, se concluyó que el gen 5-HTT podría estar relacionado con mecanismos de control inhibitorio, capacidad que permite inhibir o controlar de forma deliberada conductas o respuestas automáticas (Brigman et al., 2010). Así mismo, el L se ha asociado con la presencia del trastorno por déficit de atención, impulsividad, inatención y déficit en la memoria de trabajo (Gizer et al., 2009); y la MAO-L con conductas impulsivas y bajo control inhibitorio (Caspi y Moffit, 2006).

Con lo anterior se puede asumir que portar el S o MAO-H representa un mecanismo protector ante la baja capacidad de control inhibitorio y los impedimentos en funciones atencionales, capacidades relacionadas con el L y MAO-L, y, por lo tanto, una mayor eficiencia en la memoria de trabajo

Ácido Gamma Amino Butírico (GABA)

Auger y Floresco (2015) mostraron que la administración de dos antagonistas al receptor GABA_A (baclofen y muscimol; 100 ng cada 0.5 µl) en la CPF medial en ratas, genera un déficit en la capacidad de memoria de trabajo espacial. En humanos Yoon et al. (2016), a través de la técnica de espectroscopia por resonancia magnética (MRS⁴), observaron un aumento en la cantidad de GABA y la activación de la CPFDL, conforme aumentó la carga en la memoria de trabajo. Como previamente se describió, la activación de la CPFDL se relaciona con el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, esta activación podría estar mediada por el incremento en el ritmo gamma (Meltzer et al., 2008); estas oscilaciones son reguladas por la concentración cortical de GABA (Chen, et al., 2014).

Glutamato

En modelos animales se ha descrito, que la administración aguda de diversos antagonistas glutamatérgicos (fenciclidina; ketamina y metoxetamina) disminuye la eficiencia en memoria de trabajo de tipo espacial (Mathews et al., 2018). En humanos, Driesen et al. (2013) mostraron que la administración intravenosa de ketamina reduce el porcentaje de respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo espacial.

Además, esta reducción en la eficiencia correlacionó con menor activación de la

⁴**Espectroscopia por Resonancia Magnética (MRS):** Imagen obtenida mediante una secuencia especial de resonancia magnética en la que puede detectarse la concentración de distintos compuestos bioquímicos del metabolismo (Méndez y Méndez, 2007).

señal BOLD en CPF lateral. Adicionalmente, la liberación de glutamato en las neuronas piramidales de la CPFDL se ha asociado al mantenimiento de la actividad persistente neuronal. Dicha actividad se relaciona con el mantenimiento de la información en línea en ausencia de la estimulación exógena (Seamans et al., 2003).

Adicionalmente a los sistemas previamente descritos, en donde la neurotransmisión participa de forma activa en el proceso de la memoria de trabajo, se han postulado modelos relacionados con la actividad sináptica de las neuronas en la CPF para explicar los mecanismos que subyacen a la memoria de trabajo.

2.1.2.2. Actividad Persistente Neuronal y Memoria de Trabajo

Experimentos neurofisiológicos han identificado neuronas que no sólo responden al estímulo, sino que además permanecen activas incluso después de que el estímulo ya no está presente (Goldman-Rakic, 1987). Diversas investigaciones se han centrado en la actividad persistente de las neuronas de la CPF como un posible mecanismo involucrado en el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo (Fuster y Alexander, 1971; Goldman-Rakic, 1987, 1995; Curtis y D'Esposito, 2003; Riley et al., 2016). Durante el periodo de retención en tareas de igualación a la muestra demorada. Cuando disminuye la actividad persistente, disminuye la eficiencia en la memoria de trabajo, lo que podría sugerir que la actividad persistente refleja lo mantenido, o la representación almacenada del estímulo a recordar (Curtis y D' Esposito, 2003).

En monos, registros unicelulares de las neuronas de la CPFDL muestran actividad persistente, durante el periodo de demora en un paradigma de igualación a la muestra demorada (Goldman-Rakic, 1987), incluso sin importar la duración del periodo de demora (Fuster y Alexander, 1971). Lesiones en esta área afectan la habilidad para mantener en línea las representaciones que ya no están presentes en el ambiente (Goldman-Rakic, 1987). Estos resultados señalan que el almacén temporal de la información para realizar un objetivo depende, en parte, de la activación persistente de las neuronas en la CPFDL.

Miller et al. (1996) observaron a través de registros unicelulares, que las neuronas mantienen un patrón de actividad persistente de manera continua, incluso cuando estímulos distractores son presentados a la mitad del periodo de

demora y el estímulo a mantener se encuentra ausente. Esto sugiere que la información que se mantiene en la memoria de trabajo, es gracias a la actividad persistente de la CPF, específicamente en la CPFDL y sea resistente a la presentación de estímulos distractores durante el período de retraso (Miller et al., 1996).

Además de la CPF, se ha observado a través de registros unicelulares, la actividad persistente en la Corteza Entorrinal (CE), de monos y ratas durante tareas de memoria de trabajo (Gibon et al., 2015; 2016). Suzuki et al. (1997) registraron la actividad intracortical de la CE en macacos, mientras realizaban una tarea de igualación a la muestra demorada. Además de observar actividad persistente en el periodo de retraso semejante a los hallazgos previos en CPFDL (Miller et al., 1996), mostraron que las respuestas celulares de la CE presentan selectividad neuronal. Esto significa que las neuronas de la CE responden de manera diferencial: se observó una disminución del disparo persistente en grupos neuronales cuando el estímulo muestra y el prueba no correspondían, otros grupos neuronales aumentaban la tasa de disparo persistente. Estos efectos de supresión y potenciación ocurren 370 ms. antes de la respuesta conductual, por lo que podrían relacionarse con la capacidad de determinar cuando el estímulo prueba corresponde con el previamente mantenido (estímulo muestra) y, por tanto, con la eficiencia en la memoria de trabajo (Suzuki et al., 1997).

En cuanto a las investigaciones en humanos, Courtney et al. (1998), utilizando la técnica de fMRI, observaron un incremento en la actividad sostenida en la CPFDL durante el periodo de retraso (9s), mientras los participantes

realizaban una tarea de memoria de trabajo espacial (Courtney et al., 1998). Estos autores observaron que la CPF DL mostró un incremento en la activación durante todo el periodo de retraso, comparada con la actividad cuando el estímulo estuvo presente (Courtney et al. 1998).

Huang y Brosch (2016) reportaron también actividad persistente de la CPF VL de monos, mientras realizaban un paradigma de memoria de trabajo de tipo visual-auditivo; el periodo de retraso en este paradigma fue de 800 ms. Se observó mayor actividad en los últimos 400 ms durante el periodo de retraso. Los autores interpretan que esta actividad se relaciona con el mantenimiento del estímulo muestra y la expectativa del estímulo prueba, con el fin de realizar adecuadamente el objetivo de la tarea de memoria de trabajo (Huang y Brosch, 2016).

Se han propuesto que existen tres mecanismos que contribuyen a la actividad persistente (Galloway et al., 2008). El primero de ellos se relaciona con las características intrínsecas de las neuronas piramidales de la CPF, el segundo relaciona las características de la red sináptica de la CPF y, por último, las aferencias de las neuronas de la CPF con áreas subcorticales. A continuación se describe cada una de ellas.

Características intrínsecas de las neuronas: Las neuronas piramidales prefrontales exhiben la mayor cantidad de arborización dendrítica y un mayor número de espinas que cualquier otra neurona cortical (Elston, 2001; 2003). En consecuencia la distribución espacial de las interacciones funcionales dentro de la

corteza prefrontal es más extensa que las neuronas de cualquier otra área cortical (e.g. la corteza parietal posterior; Katsuki et al., 2014). Adicionalmente, características intrínsecas de los canales iónicos presentes en las neuronas de la CPF podrían estar regulando el mantenimiento de los disparos neuronales en los periodos de retraso (Galloway et al., 2008). En la mayoría de las áreas corticales, un tren de potenciales de acción en las neuronas piramidales mostrará una rápida adaptación en respuesta a la despolarización, a bien de hiperpolarizar nuevamente la célula y disminuir la tasa de disparo, una característica indeseable para la actividad persistente. En contraste, en la CPF (Andrade, 1991) y la CE (Egorov, 2002) se ha observado la presencia de potenciales de meseta, en donde la despolarización resulta en un conjunto de disparos subsecuentes por un periodo indefinido y siendo resistentes a finalizar por hiperpolarización (Tahvildari et al., 2007).

Los canales de calcio (Ca^{++}) y corrientes catiónicas dependientes de calcio (CAN), así como los canales de potasio (K^+) parecen ser los responsables de la generación de la actividad persistente. Egorov et al. (2002) demostró que el bloqueo de canales dependientes de Ca^{++} en rebanadas de la CE acorta la duración de los potenciales de meseta. Bloquear CAN con ácido flufenamínico suprime en su totalidad los potenciales de meseta (Egorov et al., 2002). Aunado a esto se ha observado que la activación y desactivación de los canales de K^+ modula la frecuencia y duración de la actividad persistente en la CE (Egorov et al., 2002) y resultados similares son observados en la CPF (Andrade, 1991).

Redes locales sinápticas de la CPF: Se ha observado que mientras otras áreas corticales (tales como la corteza visual) tienen circuitos sinápticos que a menudo exhiben depresión sináptica, la CPF muestra un conjunto de facilitación sináptica, aumento y potenciación posttetánica para la mayoría de la postsinápsis (Hempel et al., 2000; Wang et al., 2006). Por ejemplo, la actividad persistente en la CPF puede estar dada por la activación de glutamato en los receptores NMDA en las neuronas postsinápticas, lo cual conlleva a un estado relativo de despolarización por un mayor intervalo, que permite a la neurona mantenerse receptiva a la neurotransmisión (Wang et al., 2013). Estas formas de facilitación a corto plazo pueden ayudar a iniciar o mantener la actividad durante el período de retraso de una tarea de memoria de trabajo (Gallowey et al., 2008).

Aferencias neuronales con áreas subcorticales: La actividad persistente podría estar iniciada y sostenida por una retroalimentación positiva recíproca dentro de una población neuronal, la actividad persistente observada en una área cortical específica (e.g. CPF) podría iniciarse localmente dentro de una población de neuronas vecinas, de neuronas en otras áreas corticales o de una red de áreas de sistemas subcorticales (e.g. ganglios-tálamo-corteza; Wang, 2008).

Gallowey et al. (2008) sugieren que estos tres mecanismos podrían estar mediados por señalizaciones de una proteína presente en la CPF llamada factor neurotrófico derivado del cerebro (en Inglés Brain Derived Neurotrophic Factor; BDNF). Esta proteína podría estar regulando la excitabilidad intrínseca de las neuronas de la CPF al promover el crecimiento dendrítico y la regulación de la plasticidad sináptica. Además, el BDNF induce cambios en la excitabilidad de las

neuronas, lo que genera alteraciones en la actividad persistente de las mismas (Gallowey et al., 2008). En los siguientes apartados se describe al BDNF, su función en la actividad persistente y variaciones genéticas de esta molécula que podrían estar modificando la eficiencia en la memoria de trabajo.

2.2. Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)

El BDNF es una proteína de señalización que pertenece a la familia de las neurotrofinas (Lessmann et al., 2003). De esta familia, el BDNF es la proteína más expresada en el cerebro (Baquet et al., 2004) y promueve el desarrollo, maduración y mantenimiento del sistema nervioso central (Pezawas et al., 2004). Particularmente, se encuentra altamente expresado en el hipocampo y en la CPF (Egan et al., 2003); cumple funciones como la regulación del desarrollo neuronal, la neurogénesis, la plasticidad sináptica y el mantenimiento de la densidad dendrítica en poblaciones neuronales (Lamb et al., 2015).

Las acciones de esta proteína son determinadas por dos clases de receptores presentes en la superficie celular: el receptor a tirosina cinasa B (TrkB) y el receptor a neurotrofinas p75 (p75NTR; Hempstead, 2015). Cuando el BDNF se une al receptor TrkB genera una cascada de señalizaciones a través de la activación de cinasas, lo que produce cambios en la transcripción que influye en el ciclo celular y en la plasticidad sináptica (Bekinschtein et al., 2014).

En el cerebro de los mamíferos, el BDNF se sintetiza a partir de su precursor, el pro-BDNF. Este precursor se une preferentemente al receptor p75NTR, mientras que el BDNF maduro se relaciona mayormente con el receptor TrkB (Chen et al., 2004). El pro-BDNF al unirse al receptor p75NTR, induce apoptosis, facilita la depresión a largo plazo en el hipocampo y la eliminación sináptica de las uniones neuromusculares (Hempstead, 2015).

En su forma madura, el BDNF es transportado de las vesículas terminales del axón y facilita las sinapsis de las neuronas glutamatérgicas y deprime las sinapsis de las neuronas gabaérgicas de la corteza cerebral (Yeh et al., 2017). Tanto la facilitación de la sinapsis de neuronas glutamatérgicas como la depresión de la sinapsis gabaérgicas requieren de la unión del BDNF al receptor TrkB, el cual se encuentra en las membranas presinápticas y postsinápticas (Yeh et al., 2017; Alder et al., 2005). Se ha establecido que el BDNF tiene un impacto directo en la eficiencia sináptica tanto en las células presinápticas como en las postsinápticas, principalmente del hipocampo (Hall et al., 2000) y de las neuronas piramidales de la corteza (Yeh et al., 2017). Por ejemplo, el BDNF en la presinápsis, aumenta la liberación de neurotransmisores (a partir de la fosforilación de proteínas relacionadas con la liberación en las vesículas (Tyler et al., 2002; Alder et al., 2005), mientras que en la postsinápsis el BDNF incrementa la fosforilación de los receptores NMDA y AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico; Gómez-Palacio-Schjetnan y Escobar, 2013).

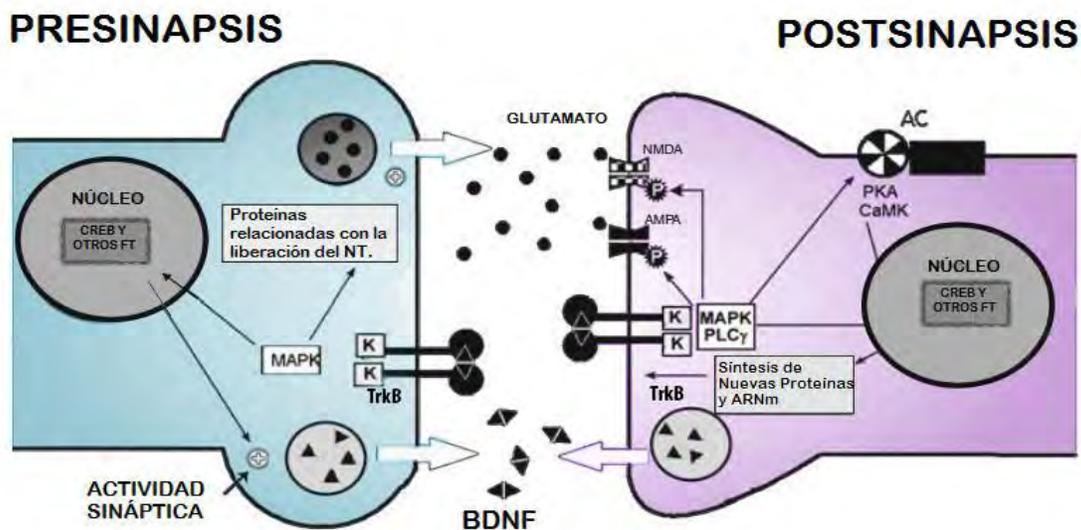


Figura 2. Modelo de acciones pre y postsinápticas del BDNF durante la plasticidad. La actividad neuronal incrementa la expresión y la liberación del BDNF en los sitios pre y postsinápticos. El BDNF se une a sus receptores TrkB, activando cascadas de señalización que incluye el patrón de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la activación de la fosfolipasa C γ (PLC γ). El principal efecto del BDNF en la presinapsis es la liberación del neurotransmisor (NT). Entre los efectos postsinápticos de esta neurotrofina, se encuentra el incremento en la fosforilación (P) de los receptores NMDA Y AMPA. Las acciones del BDNF a largo plazo estimulan la síntesis de ARNm y proteínas a través de factores de transcripción (e.g; CREB). AC: adenilato ciclasa; FT: factores de transcripción Modificada de: Gómez-Palacio-Schjetnan y Escobar, 2013.

Las acciones del BDNF pre y postsinápticas a largo plazo estimulan la síntesis de ARNm⁵ y de proteínas a través de la activación de factores de transcripción como el CREB (por sus siglas en inglés, “elemento de unión responsivo al adenosin monofosfato cíclico (AMPC)”); Gómez-Palacio-Schjetnan y Escobar, 2013).

Adicionalmente, el BDNF facilita la potenciación a largo plazo y puede promover la ampliación estructural de las espinas dendríticas a fin de regular la maduración y función de los circuitos neuronales en el hipocampo, en la corteza cerebral, incluidas áreas como la corteza cerebelosa y la CPFDL (Hempstead, 2015; Webster et al., 2002).

⁵ARNm: El ARN mensajero (ARNm), es el ARN (ácido ribonucleico) que transcribe la información del DNA (ácido desoxirribonucleico) y lo transporta hasta los ribosomas, donde se realiza la traducción a proteína (Klug et al., 2006).

2.2.1. Actividad Persistente Neuronal y BDNF

Además de los procesos de desarrollo y mantenimiento de la plasticidad sináptica, se sugiere que el BDNF podría estar regulando la excitabilidad intrínseca de las neuronas de la CPF a partir de un proceso de regulación homeostática de la plasticidad cerebral (Egan, 2003; Galloway et al., 2008), es decir, al promover el crecimiento dendrítico y la regulación de la plasticidad sináptica, el BDNF induce cambios en la excitabilidad de las neuronas, lo que genera alteraciones en la actividad persistente de las mismas (Galloway et al., 2008).

El BDNF y el receptor TrkB en el cerebro humano tiene una amplia distribución en la CPF (Lamb et al., 2015). Se ha observado en primates en etapas de desarrollo (6 meses posnatal), una gran inmunoreactividad, mayor presencia, del receptor TrkB, lo cual corresponde a un periodo de gran sinaptogénesis en la CPF de los monos (McAllister et al., 1996). En cerebros postmortem de humanos Webster et al. (2002), mostraron un aumento de la expresión de RNAm de BDNF en la CPFDL de adultos jóvenes (22.17 ± 1.48 años) comparado con cerebros de infantes (0.42 ± 0.25 años) y adolescentes (17.12 ± 1.73 años). El incremento de los niveles de RNAm de BDNF que ocurre en el periodo de la adultez joven coincide con el aumento de la densidad dendrítica y maduración estructural de la CPF (Webster, 2002).

El receptor TrkB y el BDNF son detectados en neuronas excitadoras e interneuronas inhibitoras (Gómez-Palacio-Schjetnan y Escobar, 2013). Lo cual

sugiere que tienen una función de formación sináptica y regulación de actividad excitadora e inhibidora en la CPF (Park and Poo, 2013).

Como previamente se había mencionado (*véase apartado 2.1.2.2*), el BDNF podría estar regulando los mecanismos que subyacen a la actividad persistente (Galloway et al., 2008) mediante tres procesos: 1. Regulación intrínseca de la excitabilidad: la regulación homeostática de la plasticidad neuronal provocada por el BDNF permite a las neuronas mantenerse responsivas a las entradas de iones durante periodos de cambio en la fuerza o número de entradas sinápticas (Galloway et al., 2008). Levine et al. (1995) demostraron que la aplicación de un baño de BDNF en un cultivo de neuronas hipocámpales aumentó la amplitud de las corrientes excitatorias en los receptores NMDA, pero no se observa este efecto al aplicar un bloqueador selectivo a los receptores TrkB. Por otro lado, Yeh et al. (2017) mostraron en neuronas piramidales de la neocorteza que la aplicación de BDNF en el espacio intersináptico aumenta la entrada de corrientes excitadoras dadas por glutamato en las neuronas postsinápticas. Al bloquear los receptores trkB, se observa una disminución de estas corrientes, adicionalmente, el aumento en la entrada iónica de la neuronas postsinápticas se mantiene en promedio 10 min posteriores al baño de BDNF (Yeh et al., 2017). Como previamente se describió la activación de TrkB causa un aumento en la fosforilación de los receptores NMDA (Gómez-Palacio-Schjetnan y Escobar, 2013), lo que aumenta la probabilidad de la apertura de estos canales y el mantenimiento de la entrada de iones (Rose et al., 2004), incluso después del baño de BDNF (Yeh et al., 2017). Estas regulaciones dadas por BDNF podrían servir como un ajuste de las

propiedades intrínsecas de la excitabilidad de las neuronas de la CPF al alterar su habilidad para mantenerse responsivas (Gallowey et al., 2008). 2. La actividad persistente de la CPF podría deberse a la facilitación sináptica dada por el arreglo neuronal de la CPF que permite que exista una mayor conectividad y retroalimentación de los disparos neuronales (Gallowey et al., 2008). Consecuentemente, el BDNF controla la disponibilidad de las respuestas sinápticas durante estimulación continua al regular la disponibilidad de las vesículas sinápticas y la probabilidad de su liberación (Pozzo-Miller et al., 1999). En el hipocampo, el BDNF facilita la formación de sinapsis por estimulación de alta frecuencia, esto se debe a que el BDNF promueve la movilización de las vesículas sinápticas a las zonas activas, incrementando la disponibilidad de las vesículas para su funcionamiento (Gómez-Palacio-Schjetnan y Escobar, 2013). Por lo que es posible que el BDNF regule la probabilidad de liberación sináptica y la plasticidad a corto plazo de las neuronas en la CPF (Gallowey et al., 2008). 3. Regulación de las entradas ascendentes a la CPF: esta modalidad de regulación de la actividad persistente en la CPF por parte del BDNF se debe a la capacidad de regular la plasticidad a corto plazo y de promover la movilización y acoplamiento de las vesículas sinápticas a las zonas activas (Gómez Palacio-Schjetnan y Escobar, 2013). Por ejemplo, las entradas dopaminérgicas en la CPF, específicamente del área ventral tegmental (VTA), son necesarias para la actividad persistente (Seamens et al., 2003). El BDNF promueve la liberación de vesículas sinápticas de las neuronas dopaminérgicas en el VTA y estimula las respuestas sinápticas entre la CPF y el VTA (Pu et al., 2006). La estimulación presináptica dada desde la CPF hacia el área rostral de VTA no es suficiente para

evocar potenciación postsináptica en las neuronas dopaminérgicas, por lo que es necesario la presencia del BDNF (Pu et al., 2006).

El BDNF también se expresa y se transporta a las terminales de neuronas noradrenérgicas (Fawcett et al., 1998). Adicionalmente, el BDNF actúa de manera anterógrada en las neuronas noradrenérgicas, lo cual resulta en una activación postsináptica del TrkB (Aloyz et al., 1999).

En el sistema colinérgico, el BDNF promueve la supervivencia de las neuronas del cerebro (Sala et al., 1998). A nivel de plasticidad, el BDNF aumenta la liberación provocada por la despolarización de la acetilcolina en las neuronas que proyectan a la corteza prefrontal (Di Liberto, et al., 2017).

A partir de estas investigaciones podemos concluir que el BDNF participa en la modulación y regulación sináptica necesaria para provocar la actividad persistente neuronal de la CPF.

Tanto la expresión del BDNF como del pro-BDNF en el cerebro puede ser alterada debido a factores genéticos (Gibon and Barker, 2017), en donde las diferentes isoformas del gen que codifica para el BDNF genera cambios en la expresión y la función dependiente de la proteína (Mandelman and Grigorenko, 2012).

2.2.2. Gen BDNF

El gen BDNF humano, que codifica para la proteína proBDNF, se encuentra en el *loci* 14 del brazo corto del cromosoma 11 (11p13). Está compuesto por aproximadamente 70 kilobases y contiene 11 exones. En la posición 196 del exón dos existe un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en el inglés) llamado rs6265, el cual consiste en un cambio de una guanina (G) por una adenina (A). Esta variación produce que el codón 66 del ARNm codifique para un diferente aminoácido. Cuando el ARNm contiene G se traduce valina (Val), mientras que si el codón contiene A, se traduce metionina (Met). Es por ello que comúnmente este SNP se le conoce como Val66Met. Como resultado de esta variación se generan tres diferentes genotipos: homocigotos Val/Val, heterocigotos Val/Met y homocigotos Met/Met (Pruunsild et al., 2007). Se desconoce en población mexicana la frecuencia alélica de este SNP, pero se tiene como referencia la de una población de ascendencia mexicana de los Ángeles California. De acuerdo al HapMap-3, en esta población las frecuencia alélicas fueron: G= 79%; A=21% y las genotípicas fueron: G/G= 66%; G/A= 26%; A/A: 8% (NCBI, 2018).

Investigaciones con células *in vitro* reportan que la sustitución de Met conduce a tres defectos: 1. disminución del BDNF en dendritas neuronales, 2. disminución de BDNF en los gránulos de secreción de las neuronas y 3. deterioro de la secreción regulada de esta proteína (Chen et al., 2004). Estos cambios conlleva a un deterioro en el tráfico intracelular del BDNF y otros

neurotransmisores (e. g. dopamina, acetilcolina; Chen et al., 2004; Egan et al., 2003).

Se ha descrito que existen diferencias en el volumen de áreas cerebrales asociadas a este polimorfismo. Por ejemplo, Pezawas et al. (2004) evaluaron los cambios morfológicos en el hipocampo y en la CPF, a través de imágenes de resonancia magnética estructural⁶ (MRI, por sus siglas en inglés). Los sujetos portadores Met presentaron una reducción bilateral de la sustancia gris en el hipocampo y en la CPFDL, comparados con los homocigotos Val (Pezawas et al., 2004). Consistentemente con estos resultados, Bueller et al. (2006) reportaron que los participantes portadores Met presentaban un volumen 11% menor en el hipocampo, comparado con los participantes homocigotos Val.

Nemoto et al. (2006) reportaron una correlación negativa entre el volumen de la CPFDL y la edad de los participantes portadores Met, el rango de edad de los participantes que fueron evaluados fue de 20 a 72 años. No se encontró correlación entre la edad y los homocigotos Val/Val. Los autores sugirieron que esta correlación podría estar asociada con los efectos neuroprotectores que ejerce el BDNF en el cerebro, por lo que portar Met disminuye la expresión de BDNF y, por tanto, el mantenimiento de las neuronas.

Además de los estudios estructurales sobre los cambios en la morfología

⁶**Resonancia Magnética Estructural (MRI):** Es una técnica de imagen cerebral que ofrece resolución morfológica y anatómica. La MRI se basa en el hecho físico de que un pequeño porcentaje de los protones de hidrógeno que componen las células del sistema nervioso central, son capaces de captar energía y alterar su orientación espacial cuando incide sobre ellas un pulso electromagnético de radiofrecuencia. Se utilizan análisis de volumetría y de regiones de interés que tienen como objetivo estudiar las propiedades morfológicas de una estructura anatómica determinada, como volumen, longitud, etc. (Redolar, 2014).

cerebral y su asociación con el polimorfismo Val66Met, otras investigaciones han asociado a este SNP con cambios en su activación o su conectividad, al realizar tareas que involucren capacidades cognitivas. Hariri et al. (2003) evaluaron la actividad del hipocampo durante la codificación y recuperación de información de la memoria episódica mediante fMRI.

Los portadores Met exhibieron una activación 25% menor del hipocampo, tanto en la codificación como en la recuperación, comparados con los homocigotos Val. Conductualmente, los portadores Met tuvieron menor porcentaje de respuestas correctas durante el reconocimiento de información comparados con los homocigotos Val.

Estos resultados sugieren que la hipoactivación del hipocampo en los portadores Met durante el proceso de codificación predice una menor eficiencia en el proceso de recuperación de la información (Hariri et al., 2003).

Estos hallazgos en la estructura y en la activación de áreas que participan en memoria episódica, como el hipocampo y la CPF, sugieren que este polimorfismo podrían tener una repercusión funcional; Y es posible que estas diferencias entre los portadores Met y homocigotos Val también se observen en los subprocesos de mantenimiento y manipulación de la memoria de trabajo.

2.2.3. Diferencias Individuales en la Capacidad de Memoria de Trabajo asociadas al rs6265 del gen BDNF

Se sabe que los genes poseen diferentes tipos de variaciones que dan origen a las diferencias individuales entre las personas, incluyendo la eficiencia en habilidades cognitivas (Ruiz-Contreras et al., 2014). Por lo que además de las modificaciones estructurales en áreas como la CPFDL y el hipocampo y el déficit en la eficiencia de la memoria a largo plazo, el rs6265 del gen BDNF puede estar relacionado con las diferencias individuales en la capacidad de la memoria de trabajo y potencialmente en la eficiencia de los subprocesos de mantenimiento y manipulación de información.

Erickson et al. (2013) evaluaron la capacidad de la memoria de trabajo en función del genotipo del BDNF y de la actividad física de los participantes. Debido a que previamente se ha reportado que existen diferencias en la cantidad de BDNF en plasma en función de la actividad física, a mayor actividad mayor cantidad de BDNF, lo que bien podría generar diferencias en la eficiencia cognitiva. A los participantes se les evaluó a través de la tarea *n-back*, tanto verbal como espacial, cada una con dos niveles de dificultad. La actividad física de los participantes se midió a través del *Cuestionario de Actividad Física de Paffenbarger* (1978), el cual calcula el número de calorías quemadas a lo largo de la semana en función de las actividades que el participante reporta que realiza. Los participantes considerados con baja actividad física presentaron un gasto calórico menor a 2300 calorías por semana.

Los participantes portadores Met con baja actividad física, obtuvieron un menor número de respuestas correctas en las tareas con mayor complejidad, sin importar la modalidad, comparados con los homocigotos Val. No se encontraron diferencias significativas sólo en función del genotipo. Los autores concluyeron que ser portador Met y tener baja actividad física se asocia con una menor eficiencia en tareas con mayor complejidad, comparados con los homocigotos Val (Erickson et al., 2013). Estos resultados indican la interacción de un factor ambiental y un polimorfismo genético. Sin embargo, se desconoce si la afectación dada por el alelo Met sobre la memoria de trabajo se asocia con los subprocesos de mantenimiento y manipulación, y si este detrimento se observa necesariamente en sujetos con baja actividad física.

Chen et al. (2015) evaluaron las diferencias hemodinámicas con fMRI entre los genotipos del Val66Met del BDNF en la resolución de la tarea *n-back* (véase apartado 2.1), usando números como estímulos, en tres niveles de dificultad, *0-Back*, *1-Back* y *2-Back*. Se observó una disminución en la eficiencia en función de la complejidad sin importar el genotipo. Los resultados de la fMRI mostraron que en ambos grupos (portadores Met y no portadores) había una activación bilateral en regiones frontales y parietales dependientes de la complejidad de la tarea, es decir, a mayor complejidad mayor activación. Además, realizando una comparación sin importar la complejidad, se encontró que los portadores Met mostraron una menor activación en el giro medial occipital derecho y del giro frontal superior izquierdo (GFSI) comparados con los Val/Val. Se ha relacionado previamente que el GFSI participa en la constante actualización y mantenimiento

de la información (Wager and Smith, 2003), además, pacientes con lesiones en esta área presentan menor eficiencia en la ejecución en tareas que involucran memoria de trabajo (Boisgueheneuc et al., 2006). Por otro lado, que la activación del giro medial occipital derecho se ha asociado con la ejecución de tareas de memoria de trabajo visoespaciales (Courtney, 2004). Se sugiere que la baja activación de áreas en los portadores Met se debe a un fallo en la red neuronal que participa en la ejecución de la memoria de trabajo (Chen et al., 2015); Sin embargo, no tiene un efecto en la conducta.

Además, se sugiere que la función del BDNF en la memoria de trabajo depende de la actividad persistente de la CPF, pero este mecanismo explica únicamente el mantenimiento de la información, más no la manipulación.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La memoria de trabajo es una función cognitiva que involucra el mantenimiento a corto plazo y la manipulación mental de la información. Este mecanismo depende de la activación de áreas como la CPF. Factores moleculares como el BDNF en esta región cerebral cumplen funciones como la regulación del desarrollo neuronal, la plasticidad sináptica, el mantenimiento de la densidad dendrítica y se relaciona con el funcionamiento de la actividad persistente, procesos que son necesarios para el funcionamiento de la memoria de trabajo.

La expresión del BDNF en el cerebro puede ser modulada por factores genéticos. Portar un alelo Met disminuye la expresión de la proteína BDNF y la actividad dependiente de esta proteína en el cerebro. Además, se asocia con un menor volumen cerebral, menor activación en la fase de codificación y reconocimiento de información episódica y con menor eficiencia en tareas de memoria de trabajo, únicamente en sujetos con una baja actividad física.

Hasta el momento se ha encontrado que los portadores Met del rs6265 disminuyen su eficiencia en la memoria de trabajo sólo cuando realizan baja actividad física. Por otro lado, los portadores Met presentan una menor activación en la red neuronal involucrada en memoria de trabajo, sin diferenciarse conductualmente de los homocigotos Val. Asimismo, estas investigaciones utilizan tareas que involucran tanto el mantenimiento como la manipulación de información de manera conjunta. En este sentido, no es claro si el rs6265 del gen BDNF está

asociado con la eficiencia en memoria de trabajo y, particularmente, si la eficiencia en función del genotipo cambia en cada subproceso de la memoria de trabajo.

Por tanto, es necesario evaluar las diferencias en la capacidad para mantener y manipular información de manera individual, asociados al polimorfismo rs6265 del gen BDNF.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una diferencia en la eficiencia en el mantenimiento y/o la manipulación de la información en la memoria de trabajo en individuos adultos portadores del polimorfismo rs6265 del gen BDNF?

5. OBJETIVO

Evaluar si existe una diferencia en la eficiencia del mantenimiento y/o la manipulación de información en la memoria de trabajo de adultos jóvenes portadores del polimorfismo rs6265 del gen BDNF.

5.1. Objetivos Específicos

Determinar la frecuencia alélica del polimorfismo rs6265 del gen BDNF en una población de jóvenes mexicanos.

Evaluar el índice de discriminación entre estímulos *target* y *non-target* y en el tiempo de reacción en el mantenimiento y la manipulación de información de la memoria de trabajo.

6. HIPÓTESIS

Los participantes portadores del alelo Met del polimorfismo rs6265 del gen BDNF tienen menor eficiencia para mantener y/o manipular información de la memoria de trabajo, comparados con los homocigotos Val, particularmente en la capacidad de manipular información.

7. MÉTODO

El diseño del experimento fue exploratorio cuasiexperimental. Se comparó la ejecución conductual de los participantes portadores del alelo Met del polimorfismo rs6265 del gen BDNF contra los homocigotos Val, en la eficiencia para mantener y manipular información de la memoria de trabajo.

7.1. Participantes

Los participantes fueron seleccionados por medio de un muestro por conveniencia. Participaron 60 jóvenes (30 hombres y 30 mujeres), reclutados mediante volantes, medios electrónicos e invitaciones personales. Criterios de inclusión: tener entre 20 y 30 años, lateralidad diestra (puntaje igual o mayor a 40 puntos en Inventario de Edimburgo), tener visión normal o corregida y visión a color (aprobar prueba de Ishihara), no tener diagnóstico o antecedentes neurológicos o psiquiátricos en familiares en línea directa (trastorno bipolar, episodio maníaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, epilepsia, trastorno autista o trastorno de asperger), no haber consumido alguna droga ilícita ni esteroides al menos en los últimos 12 meses previos al estudio (entrevista semi-estructurada del consumo de sustancias a lo largo de su vida); no haber consumido alcohol, sustancias naturistas o bebidas

energizantes en las últimas 24 horas y tener un coeficiente intelectual normal (evaluado por Matrices Progresivas de Raven).

Se excluyó a los participantes que presentaron abuso de sustancias de tabaco y/o alcohol según el DSM-V, que hubieran consumido alguna estupefaciente en el último año y los que presentaron sintomatología severa de depresión y/o ansiedad (obtener un puntaje mayor o igual a 30 puntos en el Inventario de Depresión Beck, obtener un puntaje mayor o igual a 31 puntos en el Inventario de Ansiedad de Beck).

Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado aprobada por la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

De estos 60 participantes únicamente se realizaron los análisis estadísticos de 39 sujetos (15 hombres y 24 mujeres). Esto debido a que en los análisis genéticos se realizaron por duplicado y únicamente se obtuvo el 100% de fiabilidad (ambos análisis tuvieron un resultado igual) para 39 sujetos.

7.2. Consideraciones Éticas

Esta investigación fue sometida a revisión por la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Psicología de la UNAM la cual está apegada a las normas de ética en la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación de salud en seres humanos. Dicha norma define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligatoria los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, de acuerdo con las

disposiciones que en esta materia se establecen con carácter irrenunciable para la Secretaría de Salud como autoridad sanitaria, según lo establece la propia Ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud.

En esta norma se establece que es necesario informar al participante de las actividades y procedimientos que se llevaran a cabo por medio de un consentimiento informado (*véase apartado 7.3.2.1*). Adicionalmente, debe de informarse de los efectos adversos de la investigación, si ésta los tiene, y permitirle al participante retirarse voluntariamente, si lo deseara, en cualquier momento sin consecuencia alguna. Toda investigación debe garantizar que no se expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental. Finalmente, esta norma estipula que los resultados de la investigación deben ser manejados con discreción, se debe salvaguardar la confidencialidad de los datos de cada sujeto y, de ser posible, entregar individualmente los resultados obtenidos.

7.3. Aparatos

Se utilizó una computadora Dell Optiplex 7010 con un monitor de 22" para la presentación de las tareas con el software E-Prime v.2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburg, PA). Los participantes respondieron a las tareas por medio de dos cajas de respuesta (una izquierda y una derecha).

7.4. Instrumentos

Fueron aplicados diferentes instrumentos a fin de recabar la información de cada uno de nuestros participantes, los cuestionarios aquí descritos pueden ser revisados en la sección de anexos.

7.4.1. Carta de Consentimiento Informado

Es un documento en donde se explica a los participantes la justificación del estudio, los objetivos, los beneficios y el procedimiento que se llevará a cabo en la sesión experimental. Se explica que no existen riesgos asociados con el estudio y que la decisión de participar en él es completamente voluntaria y que puede retirarse en el momento que lo desee, sin coerción de algún tipo. Se detalla que todos los datos obtenidos serán confidenciales y que únicamente serán utilizados para fines de la investigación. La investigación fue avalada por la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

7.4.2. Cuestionario de Datos Generales

Este cuestionario permite detectar datos generales de los participantes (e.g., nombre completo, edad, teléfono, domicilio, nivel de escolaridad y presencia de alguna enfermedad en el momento del estudio).

7.4.3. Cuestionario de Antecedentes Neurológicos y Psiquiátricos

Este cuestionario permite detectar datos sobre el diagnóstico y antecedentes neurológicos y/o psiquiátricos de los participantes y de sus

familiares directos. Se le pregunta al participante si él o alguno de sus familiares en línea directa (padres, hermanos o hijos) han sido diagnosticados con depresión, trastorno bipolar, episodio maniaco, trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, fobia social, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo), trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Se excluyeron a los participantes que fueron diagnosticados en los últimos 12 meses por alguna de estas enfermedades. Además, se les preguntó si han presentado a lo largo su vida, epilepsia, traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia mayor a 30 min, narcolepsia, trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno de Tourette, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y Alzheimer. Si el participante o algún familiar directo fueron diagnosticados con alguna de estas enfermedades se excluyó de la investigación.

7.4.4. Cuestionario de Uso de Sustancias

Este cuestionario permite detectar si el participante ha consumido o consumió alguna droga a lo largo de su vida (e. g., tabaco, alcohol, marihuana, narcóticos, alucinógenos, tranquilizantes, esteroides, sustancias naturistas, bebidas energizantes o alguna otra sustancia). Este cuestionario está basado en el Inventario MINI Entrevista Neuropsiquiatría Internacional (Folstein et al., 1975). Si el participante había consumido alguna droga más de doce veces en un periodo de doce meses, se aplicó un cuestionario aparte para detectar la presencia de trastorno de uso de sustancias de acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-V (DSM-V; APA, 2013).

7.4.5. Inventario de Edimburgo (Oldfield, 1971)

Este inventario permite evaluar la lateralidad del participante, a través de 12 preguntas acerca del uso preferente de su mano u otras partes del cuerpo, para realizar ciertas actividades. Los puntajes obtenidos pueden ser entre -100 a +100. El puntaje de -100 a -40 indica una lateralidad zurda. De -41 a 39 indica una lateralidad ambidiestra y de 40 a 100 indica una lateralidad diestra. Únicamente fueron incluidos los participantes diestros (puntaje igual o mayor a 40).

7.4.6. Inventario de Depresión de Beck (Jurado et al., 1998)

Es un inventario autoaplicable de lápiz y papel que proporciona una medida de la presencia y de la gravedad de la depresión en adultos y adolescentes de 13 años en adelante. Se compone de 21 ítems, cada ítem se responde en una escala Likert de 0 a 3. El puntaje máximo que se puede obtener es de 63 puntos, este instrumento pondera niveles de depresión dependiendo del puntaje: 0-9 no depresión; 10-16 depresión leve; 17-29 depresión moderada y de 30 a 63 depresión grave. Los participantes deben elegir el reactivo que describió mejor cómo se han sentido en la última semana, incluyendo el día de la aplicación. Los participantes que obtuvieron un puntaje mayor o igual a 30 fueron excluidos de la investigación.

7.4.7. Inventario de Ansiedad de Beck (Robles et al., 2001)

Es un inventario autoaplicable de lápiz y papel que proporciona una medida de presencia y gravedad de síntomas asociados a la ansiedad en adultos y adolescentes de 13 años en adelante. Se compone de 21 ítems, cada ítem se puntúa entre 0 a 3, correspondiendo la puntuación 0 a “nada o poco”; 1 a “más o

menos”; 2 “moderadamente” y 3 “severamente”. El puntaje máximo que se puede obtener es de 63 puntos, este instrumento establece niveles de ansiedad dependiendo del puntaje: 0-5 ansiedad mínima; 6-15 ansiedad leve; 16-30 ansiedad moderada; 31-63 ansiedad severa. Los participantes deberán elegir la opción que describa mejor cómo se han sentido en la última semana, incluyendo el día de la aplicación. Los participantes que obtuvieron un puntaje mayor o igual a 31 fueron excluidos de la investigación.

7.4.8. Matrices Progresivas de Raven (Raven, 2000)

El objetivo de este instrumento es medir la capacidad intelectual, por medio de la comparación de formas y el razonamiento por analogías. Se utilizó una prueba computarizada basada en la prueba original. Esta prueba consta de 60 láminas divididas en cinco series acomodadas de menor a mayor dificultad. En cada una de estas láminas se presenta una imagen, la cual carece de una parte para estar completa, el participante debe de elegir entre 6 u 8 opciones (dependiendo de la serie), la que complete de manera correcta la imagen. Los participantes debían puntuar mínimamente en el rango III o que equivale a una inteligencia fluida para las edades cronológicas entre 20 a 30 años.

7.4.9. Retención de Dígitos, Escala de Inteligencia para Adultos-III (WAIS- III; Wechsler, 2012)

El objetivo de esta escala fue evaluar si la capacidad de la memoria de trabajo se encontraba en rangos normales de acuerdo a la edad cronológica de los participantes, por lo que fue utilizada como medida control y no como un criterio de exclusión. Se decidió utilizar la versión WAIS III, debido a que esta discrimina

únicamente entre el mantenimiento y la manipulación de información, comparada con la versión más actual que incluye, además, al subproceso de la actualización o la reorganización de la información. El puntaje obtenido en esta escala puede convertirse en un cociente de desviación, que es un índice resumido de las habilidades cognitivas, comparadas con otras de su misma edad o características, a fin de ubicar al sujeto dentro de la curva normal de la inteligencia. Esta subprueba consta de dos partes, la primera parte consiste en grupos de tres a nueve dígitos que se presentan verbalmente al sujeto, y que este tiene que repetirlos en el mismo orden. En la segunda parte se presentan al sujeto grupos de dos a ocho dígitos que ha de repetir en orden inverso al que escucharon estos dígitos. Ambas partes tiene dos oportunidades para cada grupo de dígitos, si el participante comete dos errores en el mismo grupo la prueba es detenida y se contabiliza hasta el conjunto que reprodujo correctamente. La media estandarizada para esta subprueba es de 10 ± 3 .

7.4.10. Inventario de Actividad Física de Yale (YPAS; De Abajo et al., 2001)

Debido a que se han reportado diferencias en la eficiencia en memoria de trabajo en función del genotipo del BDNF y la actividad física de los participantes se incluyó este inventario de actividad física (Erickson et al., 2013). El inventario está dividido en dos secciones con un total de ocho índices de actividad física. La primera sección incluye actividades físicas relacionadas a la realización de tareas domésticas, a actividades de jardinería y exteriores, sobre el cuidado de otras personas (niños y personas mayores) y actividades físicas realizadas en el tiempo

libre. Los participantes deben indicar qué actividades han realizado y por cuánto tiempo en una semana típica del último mes. A partir de estos valores se obtienen los METs (equivalentes metabólicos)⁷ de cada actividad, para obtener el gasto calórico total a lo largo de una semana en función del peso de cada participante. La segunda sección contiene siete reactivos en donde los participantes tienen como objetivo evaluar la frecuencia y duración que le dedica a realizar actividades físicas intensas, moderadas y ligeras. En esta sección se obtiene un *Índice Resumen de Actividad Física* en donde el valor máximo que se puede obtener es 67 y mínimo 0. Un valor arriba de 51 puntos indica un participante con actividad física normal/alta, menor a ello se considera sedentario.

7.5. Estímulos

Se utilizaron 40 figuras irregulares caracterizadas por no tener una forma definida que correspondiera a uno objeto conocido (revisar anexos para ejemplos de los estímulos), con el fin de que los estímulos no puedan ser nombrados. Los estímulos fueron presentados bidimensionalmente en una pantalla configurada a una resolución de 1280 x 768 pixeles. Los estímulos se presentaron a un ángulo visual horizontal y vertical de 1.72° en dos tonalidades de grises (*Red-Green-Blue* (RGB) 150, 150, 150 y RGB 200, 200, 200) en un fondo gris claro (RGB 100, 100, 100).

⁷**METs (Equivalentes Metabólicos):** Son la razón entre metabolismo durante la realización de una actividad física y su metabolismo basal. Un MET se define como el costo energético de estar sentado tranquilamente y es equivalente a un consumo de 1 kcal/kg/h. Se calcula que, en comparación con esta situación, el consumo calórico es unas 3 a 6 veces mayor (3-6 MET) cuando se realiza una actividad de intensidad moderada, y más de 6 veces mayor (> 6 MET) cuando se realiza una actividad vigorosa.

7.6. Tareas Experimentales

Para la evaluación del mantenimiento y la manipulación de información en la memoria de trabajo se utilizaron tareas computarizadas modificadas por las reportadas por Liu et al. (2010) las cuales fueron presentadas a los participantes en un monitor de computadora (véase apartado de 7.3.1.) a un metro de distancia.

7.6.1. Tarea de Mantenimiento

Se empleó un paradigma de igualación a la muestra demorada (véase apartado 2.1.) La tarea consistió en la presentación de 160 ensayos, que estuvieron divididos en cuatro bloques, de 40 ensayos cada uno, entre estos bloques se presentó un receso (2 min.) para que el participante pudiera descansar. Los tiempos de exposición y las respuestas fueron controladas por el Software E-Prime V. 2.0.

En cada ensayo se presentó un tache, como punto de fijación, durante 700 ms, seguido por una primera figura (estimulo clave) con duración de 1000 ms, un punto de fijación o periodo de retraso en donde se presenta una cruz (2500 ms), posterior a ello una segunda figura que era el estímulo prueba (1000 ms), seguido de un segundo punto de fijación (1000 ms) y, por último, un tono para indicar el inicio del siguiente ensayo. El participante indicó, mediante la presión de un botón de una caja de respuestas, si el estímulo prueba mantenía el color y la forma del estímulo clave (*fig. 2*). El tono indicaba la presentación del siguiente ensayo. El 50% de los ensayos fueron estímulos *target* (el estímulo prueba mantenía el color y la forma del estímulo clave). El orden de presentación de los estímulos fue de manera aleatoria y contrabalanceada, también se contrabalanceó entre sujetos el

botón (del dedo índice izquierdo o derecho) con el que el participante respondía al estímulo *target* y al *non-target*.

TAREA DE MANTENIMIENTO

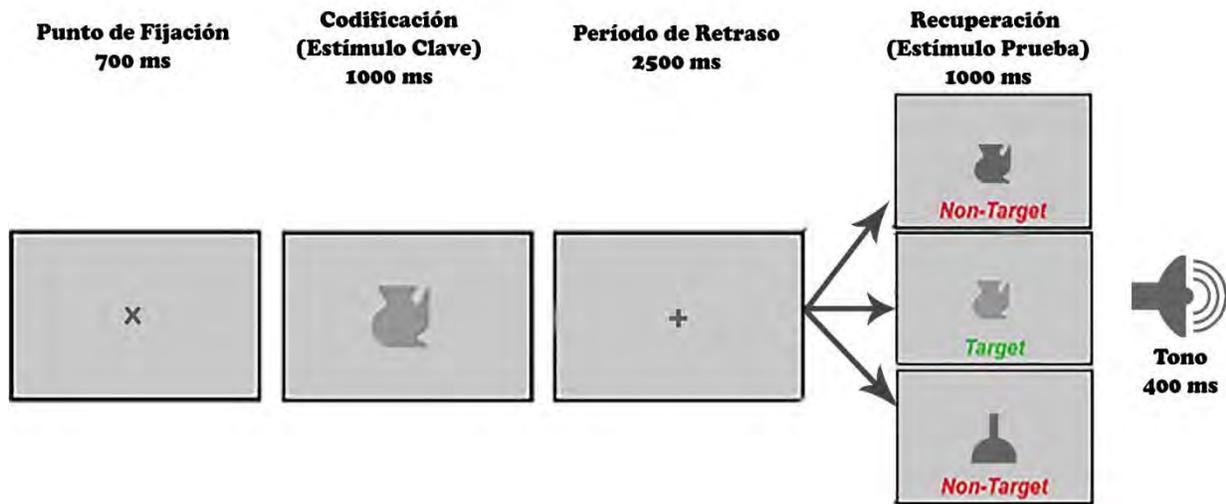


Fig. 2: Ejemplo de un ensayo de la tarea de mantenimiento. El participante debe de indicar si el estímulo prueba (segunda figura) mantiene el mismo color y la forma que el estímulo clave (primera figura) o no. El participante dará su respuesta en la segunda figura. El tono tiene la función de alertar al participante del inicio del siguiente ensayo.

7.6.2. Tarea de Manipulación

La tarea estuvo estructurada de la misma forma que la tarea de mantenimiento, excepto que ahora el participante indicaba si el estímulo prueba estaba rotado 180° con respecto al estímulo clave, o no (véase fig. 3).

TAREA DE MANIPULACIÓN

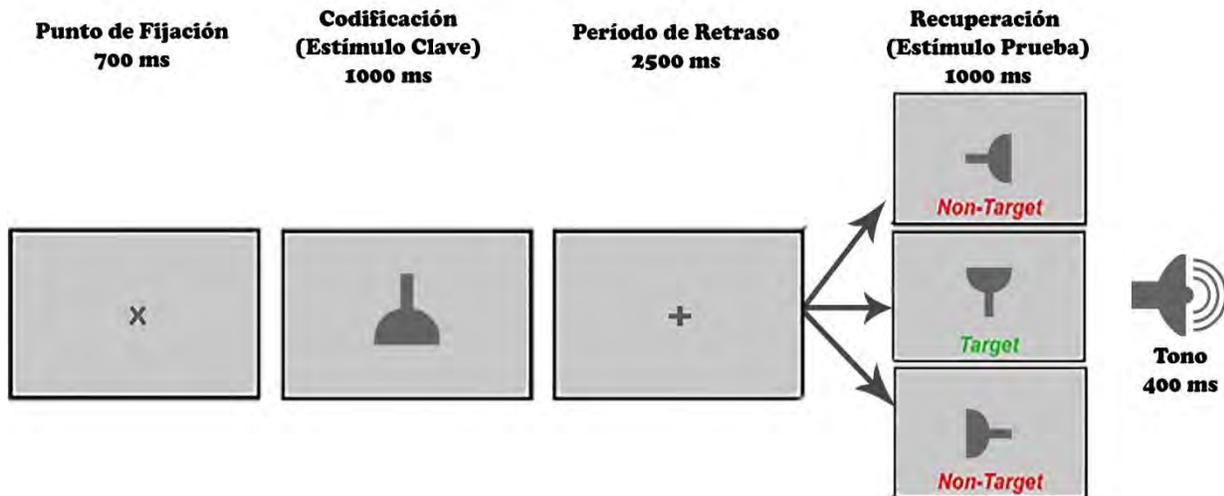


Fig. 3: Ejemplo de un ensayo de la tarea de manipulación. El participante debe de indicar si el estímulo prueba (segunda figura) giro de 180° en dirección de las manecillas del reloj comparado con el estímulo clave (primera figura) o no. El participante dará su respuesta en cuanto aparezca la segunda figura. El tono tiene la función de alertar al participante del inicio del siguiente ensayo.

7.7. Genotipificación

Para el análisis genético se tomó una muestra sanguínea a cada participante, realizando una punción en el dedo anular con lancetas BD Microtainer y la cual fue almacenada en tubos recolectores BD Microtainer con K2EDTA. La extracción de ADN se realizó con el Kit Illustra Blood Genomic Prep Mini Spin Kit. La genotipificación se realizó mediante ensayo de discriminación alélica con tecnología TaqMan (TaqMan® SNP Genotyping Assay cat. #4351379). El método consistió en un paso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en presencia de sondas alelo específicas marcadas con fluoróforos, seguido por un paso de detección de fluorescencia generada (Kim y Misra, 2007). Las sondas TaqMan® utilizadas se adquirieron por medio de un modo *on demand assay* seleccionando el polimorfismo deseado, en este caso el rs6265 con número de catálogo #4351379. Esta sonda fue pasada por un ciclo de PCR. Una vez realizada la reacción de PCR en presencia de la sonda TaqMan® se llevó a cabo la lectura de fluorescencia en tiempo real. Estos datos fueron interpretados por un software especializado (Applied Biosystems, CA) que devuelve en forma de gráfica la asignación de genotipos para cada muestra, lo que permitió obtener el genotipo del rs6265 de los participantes.

7.8. Procedimiento

Los participantes fueron citados para la sesión experimental por medio de una llamada telefónica. Al inicio de la sesión se les dio a leer la carta de consentimiento informado, posterior a esto se les aplicaron los instrumentos ya descritos. Si el participante cumplía con los criterios de inclusión para el estudio, se procedió a la realización de las tareas cognitivas computarizadas (mantenimiento y manipulación). Esta fase duró alrededor de 90 minutos. La resolución de la tarea de mantenimiento duró 30 minutos y 30 minutos la de manipulación. Se contrabalanceó el orden de aplicación de mantenimiento y manipulación, la mitad de los participantes respondieron primero la tarea de mantenimiento y después la tarea de manipulación. Posterior a las tareas computarizadas se tomó la muestra sanguínea a cada uno de los participantes para su genotipificación.

7.9. Análisis de Datos

Se realizó el cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg⁸ a través del análisis de Ji cuadrada de independencia (χ^2) para determinar la distribución de proporciones alélicas del rs6265.

Para comparar las variables demográficas entre los grupos se empleó la prueba U de Mann Whitney y χ^2 conforme fue apropiado.

Para cada una de las tareas se analizaron los tiempos de reacción (TR) y d' como medida de discriminación entre los estímulos *target* y los estímulos *non-*

⁸**Equilibrio de Hardy-Weinberg.** Establece que en una población suficientemente grande, en la que los apareamientos se producen al azar y que no se encuentra sometida a mutación, selección o migración, las frecuencias génicas y genotípicas se mantienen constantes de una generación a otra (Klug et al., 2006).

target. Se utilizó d' como índice de discriminación, ya que el porcentaje de respuestas correctas no siempre refleja eficiencia, un participante podría siempre presionar el botón que indica que el estímulo prueba mantuvo el color y la forma o fue rotado 180°, dependiendo de la condición, sin importar si el estímulo realmente fue igual o cumplió con las condiciones, y se obtendría así un 100% de respuestas correctas (Haatveit et al., 2010). De ahí la importancia de considerar las respuestas correctas y las falsas alarmas⁹ al estímulo *non-target*. La obtención de d' se calcula de la resta del puntaje Z de los aciertos menos el puntaje Z de las falsas alarmas. Se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) mixto. El factor entre grupos correspondió a los genotipos (portadores Met y homocigotos Val) el factor para medidas repetidas fue el tipo de tarea (mantenimiento y manipulación). En ambas tareas se aplicó la prueba *Post Hoc Tukey Honest Significant Difference*. Se consideraron significativos los resultados con una $p < 0.05$.

⁹**Falsas Alarmas:** Dentro de la teoría de detección de señales, las falsas alarmas ocurren cuando el participante cree detectar la señal, pero realmente solo había ruido (Swets et al., 1961).

8. RESULTADOS

8.1. Características de la Muestra

Las frecuencias genotípicas, para el rs6265, de la muestra fueron: GG= 30 (76.9%); G/A= 8 (20.5%); A/A= 1 (2.6%).

Debido a la baja frecuencia genotípica AA los participantes se agruparon en portadores A (Portadores Met) y Homocigotos G (Homocigotos Val).

Las frecuencias alélicas fueron: G=68; A=10 (G= 87.18%; A=12.82%). No se observaron diferencias en la distribución alélica $\chi^2= 0.26$ $p= 0.60$, por lo que la muestra estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Para comparar las variables demográficas entre los grupos se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y Ji cuadrada de independencia, conforme fue apropiado (Véase *Tabla 1*).

Tabla 1. Características Sociodemográficas de la Muestra

	Genotipos del rs6265		Prueba Estadística	P
	Val/Val	Portadores Met		
N	30	9	$\chi^2_{(1)} = 0.26$	0.61
Hombres/Mujeres	11/19	4/5	$\chi^2_{(1)} = 0.17$	0.67
Edad [Mediana (Rango)]	25 (20-30)	22(20-26)	U= 72.50	0.03
Escolaridad(años; Media \pm DE)	16.53 \pm 2.53	15.33 \pm 1.12	t (37) = 1.37	0.17
Inventario de Edimburgo [Mediana (rango)]	91 (43-100)	100 (73-100)	U(30,1)= 98.5	0.23
Inventario de Depresión de Beck [Mediana (rango)]	4 (0-12)	5 (2-11)	U(30,1)= 94.50	0.18
Inventario de Ansiedad de Beck [Mediana (rango)]	5 (0-19)	6 (0-15)	U(30,1)= 104	0.30
Retención de Dígitos. Subescala WAIS III. (Media \pm DE).	9.56 \pm 2.06	10.22 \pm 2.048	t (37)= -0.83	0.40
Epworth [Mediana (rango)]	3.5 (0-11)	6 (0-13)	U(30,1)= 85.50	0.10
YPAS METS [Mediana (rango)]	8962.765 (3801.90-24703.30)	9299.450 (5284.37-21200)	U (30,1)= 70.00	0.99
YPAS [Mediana (rango)]	47.5 (22-90)	52 (24-84)	U(30,1)= 69.00	0.97
Raven (Media \pm DE)	47.47 \pm 5.58	45.78 \pm 7.05	t(37)= 0.75	0.46
IMC (Media \pm DE)	24.10 \pm 3.75	26.29 \pm 3.84	t(37)= -1.53	0.13
Horas de Sueño (Media \pm DE)	7.54 \pm 1.24	6.94 \pm 1.47	t(37)= 1.22	0.23
Escala de Fatiga Antes vs Después	A= 2.15 \pm 0.35 D= 4.87 \pm 0.45	A= 2.27 \pm 0.62 D= 5.6 \pm 0.80	F(1, 35)= .49	0.47

DE: Desviación Estándar; WAIS III: Subescala de retención de dígitos de la Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos III; YPAS: Inventario de Actividad Física de Yale; METS: equivalentes metabólicos; IMC: Índice de Masa Corporal; A= Antes de la sesión, D= Después de la Sesión.

El puntaje obtenido en la subescala de retención de dígitos para ambos grupos se encuentra en rangos normales de acuerdo a la edad de nuestros participantes, por lo que poseen una media normalizada en la capacidad de memoria de trabajo y ésta no difirió en función del genotipo.

La variable Edad resultó diferente significativamente entre los grupos, por lo que se realizó un análisis de covarianza (genotipo x proceso) en los análisis de eficiencia en las tareas de mantenimiento y manipulación de la memoria de trabajo, con edad como covariable.

8.2. Eficiencia en el mantenimiento y la manipulación de la memoria de trabajo

8.2.1. d'

Se calculó el índice de discriminación d' entre los estímulos target y *non-target*.

Los participantes Val/Val obtuvieron un mayor índice d' que los portadores Met, sin importar el subproceso $F_{(1,37)} = 4.29$, $\eta_p^2 = 0.10$, $\epsilon = 0.52$ * $p = 0.04$; Fig. 4) La interacción entre los genotipos y los subprocesos no resultó significativa ($p = 0.30$).

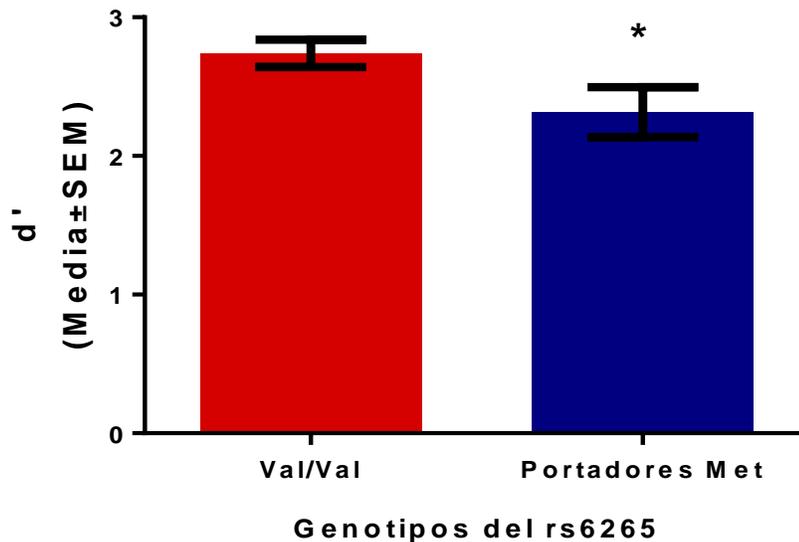


Fig. 4. Índice de Discriminación de d' en función del genotipo rs6265 (Val/Val vs. Portadores Met) $F_{(1,37)} = 4.29$ * $p = 0.04$.

También se observó una diferencia significativa en d' asociada al subproceso ($F_{(1,37)}= 26.00$, $\eta_p^2= 0.41$, $\varepsilon= 0.99$ $*p < 0.001$) (Fig. 5).

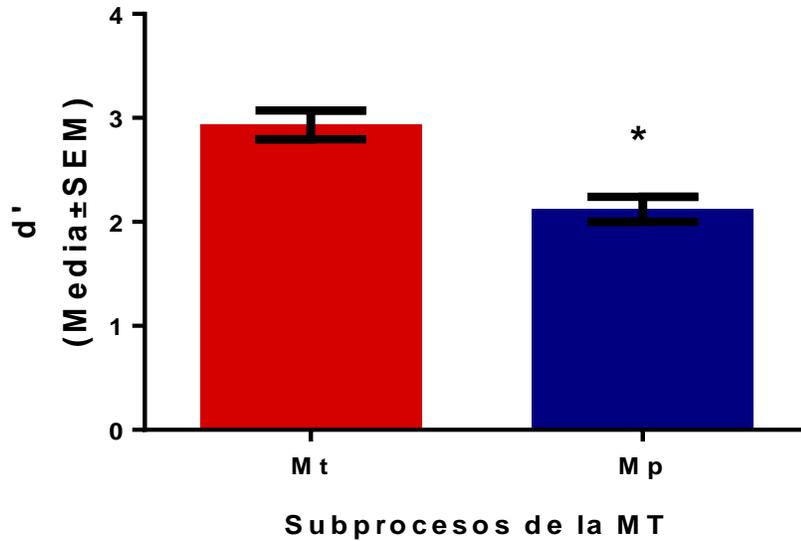


Fig. 5 Índice de Discriminación de d' en función del subproceso de MT (Mantenimiento vs. Manipulación) $F_{(1,37)}= 26.01$ $*p < 0.001$. Mt= Mantenimiento, Mp= Manipulación.

Sin embargo, al realizar el análisis de covarianza con la edad de nuestros participantes se encontró que esta variable explica las diferencias asociadas al genotipo con una $p= 0.016$, por lo que no se confirmaron los resultados previos en cuanto a las diferencias por genotipo.

8.2.2. TR

No se obtuvieron resultados significativos en función del genotipo ($p= 0.71$), ni por la interacción genotipo x subproceso ($p= 0.99$). Se observó una diferencia significativa en los tiempos de reacción asociada al subproceso ($F_{(1, 37)}= 11.22$, $\eta_p^2= 0.23$, $\epsilon= 0.90$, $p<0.01$) (Fig. 6).

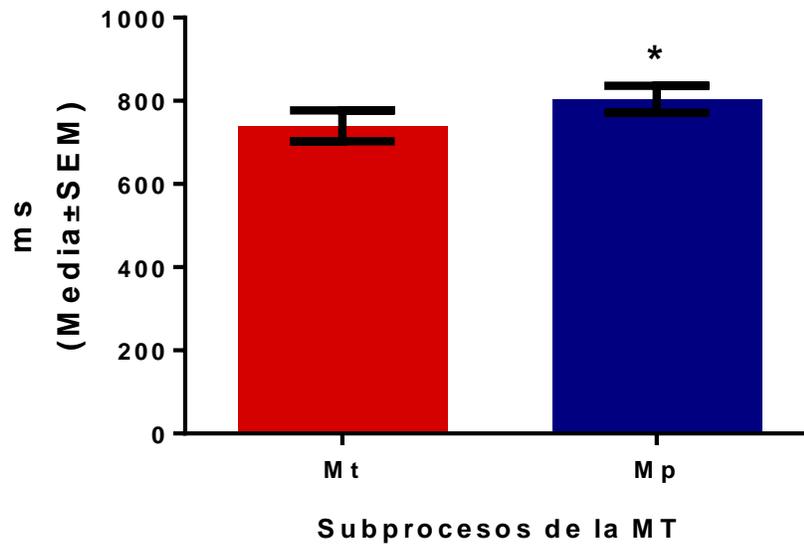


Fig. 6. Tiempos de reacción en función del subproceso de la memoria de trabajo (Mantenimiento vs. Manipulación) $F_{(1,37)}= 11.22$ * $p <0.001$. Mt= Mantenimiento, Mp= Manipulación, ms= milisegundos.

9. DISCUSIÓN

Los resultados de esta tesis sugieren que no existe una asociación entre los subprocesos de la memoria de trabajo, el mantenimiento y manipulación de información y el genotipo del rs6265 del gen BDNF (Homocigotos Val vs. Portadores Met), evidenciado mediante en el índice de discriminación d' y la velocidad de procesamiento (TR).

Sin embargo, el análisis de las diferencias entre los subprocesos, Mantenimiento vs. Manipulación, muestra que los resultados replican lo previamente reportado por D' Esposito et al. (1999) y Liu et al. (2010), ya que los participantes obtienen menor tiempo de reacción y, en este caso, un mayor índice de discriminación para el subproceso de mantenimiento comparado con el de manipulación. Con esto, se puede acreditar que el uso de las tareas empleadas en esta tesis para evaluar el mantenimiento y la manipulación de la memoria de trabajo fueron confiables. Adicionalmente, aun considerando el tamaño de la muestra, los resultados obtenidos resultan confiables al haber obtenido el equilibrio de Hardy-Weinberg, del mismo modo nuestros grupos no difirieron en la distribución del sexo de nuestros participantes.

Previamente se han reportado diferencias en la eficiencia de memoria de trabajo y en la activación de la red funcional de la memoria de trabajo en función del genotipo, pero únicamente en participantes con baja actividad física. Adicionalmente en estas investigaciones se utilizaron tareas en donde no se discriminaba el mantenimiento y/o manipulación de información, por lo que los efectos del rs6265 dependen de ciertas características de los sujetos y no

parecieran ser debidos a la eficiencia en los subprocesos de la memoria de trabajo.

A pesar de que este polimorfismo se ha asociado con efectos funcionales neuronales, no parece tener un efecto sustancial, reflejado en la conducta, en jóvenes por lo que al evaluar el efecto en el rango de edad establecido por esta investigación, las posibles diferencias pueden dilucidarse. Por lo que sería de interés investigar en diferentes rangos de edad y de este modo observar si la edad podría desempeñar un factor de riesgo o protector en función del genotipo de los participantes.

Los resultados sugieren que la asociación del rs6265 y la eficiencia en memoria de trabajo no depende de la eficiencia del mantenimiento y/o manipulación de la información, esto puede deberse potencialmente a otro tipo de subprocesos de la memoria de trabajo, a mecanismos necesarios para la misma (e.g., atención), y/o a la interacción con otros genes o factores ambientales. En cuanto a los procesos atencionales se han encontrado resultados contrastantes a los hallazgos en memoria de trabajo. Gajewski et al. (2012) utilizaron el paradigma de Stroop¹⁰ para evaluar las diferencias en la atención en función de los genotipos del rs6265 y encontraron que los portadores Met son más eficientes (mayor porcentaje de respuestas correctas y menor tiempo de reacción) en los ensayos incongruentes que los homocigotos Val. Así, se observa la participación diferencial

¹⁰**Paradigma de Stroop.** En esta tarea los participantes observan nombres de colores escritos en el mismo color o en uno diferente y su tarea es nombrar el color en que está escrita la palabra. Los ensayos en los cuales la palabra corresponde al color en el que está escrita se denominan congruentes (e.g. la palabra AZUL escrita en azul), y en los que la palabra es diferente al color en el que está escrita se denominan incongruentes (e.g. la palabra AZUL escrita en rojo; Dunbar y MacLeod, 1984).

de este polimorfismo en la eficiencia de la atención y la memoria de trabajo. Resultados que nos llevan a estudiar este polimorfismo a la necesidad de investigar otro tipo de procesos cognitivos o subprocesos involucrados en la memoria de trabajo (e.g. atención selectiva, atención sostenida y/o actualización de la información).

Cabe destacar que el análisis de esta tesis se centra en un único polimorfismo del gen BDNF, por lo que podría resultar relevante realizar análisis de haplotipos y las interacciones de otros SNPs presentes en otros genes candidatos. Por ejemplo, investigaciones realizadas en población caucásica han encontrado que portar un alelo Met, comparado con un alelo Val del gen COMT, se relaciona con mayor habilidad cognitiva, especialmente en la capacidad de la memoria de trabajo (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005). Chen et al. (2016) realizaron una investigación en donde analizaron la interacción entre el rs6265 y el genotipo de la COMT en la eficiencia en la memoria de trabajo. Sin embargo, los resultados de esta investigación no resultan significativos pero permite dar pauta a la realización de análisis con otros genes que modifiquen la funcionalidad del rs6265 o muestren interacción en la memoria de trabajo. Por otro lado, se ha evaluado la interacción del rs6265 con otras variaciones genéticas en modificaciones celulares que podrían potencialmente generar un déficit cognitivo, por ejemplo, Adamczuk et al. (2013) relacionaron el portar un alelo Met del rs6265 con ser portador del APO ϵ ₄ (variación previamente relacionada con el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer) y se encontró que el tener ambos alelos de “riesgo” aumenta la cantidad de beta amiloide, proteína que se ha relacionado con

el aumento de la probabilidad de padecer enfermedades como Alzheimer y riesgo de disfunciones cognitivas.

Finalmente, Erikson et al. (2013) encontraron que menor actividad física y ser portador Met disminuye la eficiencia en la memoria de trabajo. En la muestra que se reporta en esta tesis no se encontraron diferencias en función de la actividad física de los participantes, lo que podría potencialmente sugerir que el efecto del rs6265 pueda estar mediado por efectos ambientales, y que representen un factor de riesgo para la eficiencia en memoria de trabajo.

10. LIMITACIONES Y SUGERENCIAS

La principal limitante de esta investigación es el tamaño de la muestra que, si bien es mayor a estudios previos (Chen et al., 2015), es confiable según lo obtenido en el equilibrio Hardy-Weinberg, no nos permite realizar una comparación de la eficiencia de la memoria de trabajo en función de la cantidad de alelos G que los participantes portan. Se sugiere que para futuras investigaciones se iguale la cantidad de homocigotos Val, heterocigotos Val/Met y homocigotos Met para, de este modo, observar posibles diferencias en la eficiencia de la memoria de trabajo dadas por el efecto sumatorio de la cantidad de alelos Met del rs6265 del gen BDNF. Sin embargo esto no es viable en un corto tiempo debido a la frecuencia alélica propia de este polimorfismo.

Además, podría ser de interés contar con una medida fisiológica, en este caso periférica, y cuantificar la cantidad de BDNF en plasma, para corroborar que exista una disminución del BDNF por la cantidad de alelos Met que se porte y, a su vez, si esta disminución se relaciona con una disminución de la eficiencia en la memoria de trabajo evaluando otros subprocesos de ésta (como por ejemplo, la actualización de información, y, paralelamente, funciones cognitivas relacionadas con la memoria de trabajo como la atención).

11. CONCLUSIÓN

Los resultados de esta tesis muestran que no existen diferencias entre el polimorfismo rs6265 del gen BDNF y la eficiencia en los subprocesos de mantenimiento y manipulación de información de la memoria de trabajo. No se encontraron diferencias en el índice de discriminación entre estímulos *target* y *non-target* ni en los tiempos de reacción en el mantenimiento y la manipulación de información

Además, los resultados de esta tesis corroboran que los subprocesos de mantenimiento y manipulación de información son diferentes, siendo mayor la eficiencia para el mantenimiento en comparación con la manipulación; replicando la literatura científica reportada hasta la actualidad.

Referencias

- Adamczuk, K., De Weer, A., Nelissen, N., Chen, K., Slegers, K., Bettens, K ... Vandenberghe., R. (2013). Polymorphism of brain derived neurotrophic factor influences β amyloid load in cognitively intact apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *Neuroimage: Clinical*, 2, 512-520. doi: 10.1016/j.nicl.2013.04.001
- Aguilera, M., Barrantes-Vidal, N., Arias, B., Moya, J., Villa, H., Ibáñez, M. I., ... Fañanás, L. (2008). Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *American Journal of Medical Genetics*, 147(6):898–902. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30705>
- Alder, J., Thakker-varia, S., Crozier, R. A., Shaheen, A., Plummer, M. R., y Black, I. B. (2005). Early Presynaptic and Late Postsynaptic Components Contribute Independently to Brain-Derived Neurotrophic Factor-Induced Synaptic Plasticity. *Journal of Neuroscience*, 25(12):3080–3085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2970-04.2005>
- Aloyz, R., Fawcett, J. P., Kaplan, D. R., Murphy, R. A., y Miller, F. D. (1999). Activity-Dependent Activation of TrkB Neurotrophin Receptors in the Adult CNS. *Learning & Memory*, 6:216–232.
- Anderson, D., Theodore, B., y Edward, A. (2012). Polymorphisms in the 5-HTTLPR Gene Mediate Storage Capacity of Visual Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(5):1069–1076.
- Andrade, R. (1991). Cell excitation enhances muscarinic cholinergic responses in rat association cortex. *Brain Research*, 548(1–2):81–93. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91109-E](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91109-E)
- APA, A. A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publishing. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=-JivBAAAQBAJ>
- Arnsten, A. (1998). Modulation of Prefrontal Cortical Cognitive Function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(11):436–447.
- Auger, M. L., y Floresco, S. B. (2015). Prefrontal cortical GABA modulation of spatial reference and working memory. *The International Journal of*

- Neuropsychopharmacology, 18(2):1–11. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu013>
- Baddeley, A. (1992). Working Memory Components of Working Memory Individual Differences in Working Memory The Slave Systems of Working Memory. *Science*, 255:556–559. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.3015>
- Baddeley, A. (2000). The Episodic Buffer: A New Component of Working Memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11):417–423. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. (2003). Working Memory: Looking Back and Looking Forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10):829–839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, 63(1):1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Baquet, Z. C., Gorski, J. A., y Jones, K. R. (2004). Early Striatal Dendrite Deficits Followed by Neuron Loss With Advanced Age in the Absence of Anterograde Cortical Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Journal of Neuroscience*, 24(17):4250–4258. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3920-03.2004>
- Bayliss, D. M., Jarrold, C., Baddeley, A. D., y Gunn, D. M. (2005). The Relationship Between Short-Term Memory and Working Memory: Complex Span Made Simple? *Memory*, 13(3–4):414–421. <https://doi.org/10.1080/09658210344000332>
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., y Medina, J. H. (2014). BDNF and Memory Processing. *Neuropharmacology*, 76:677–683. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.024>
- Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., ... Curie-paris, P. M. (2006). Functions of the Left Superior Frontal Gyrus in Humans: a Lesion Study. *Brain*, 129:3315–3328. <https://doi.org/10.1093/brain/awl244>
- Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-hassan, D., y Burmeister, M. (2006). BDNF Val66Met Allele is Associated with Reduced Hippocampal Volume in Healthy Subjects. *Biology Psychiatry*, 59(812–815).

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.022>

- Brigman, J. L., Mathur, P., Harvey-white, J., Izquierdo, A., Saksida, L. M., Bussey, T. J., ... Holmes, A. (2010). Pharmacological or Genetic Inactivation of the Serotonin Transporter Improves Reversal Learning in Mice. *Cerebral Cortex*,(20):1955–1963. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp266>
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M., y Gilliam, T. C. (2005). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Genotypes and Working Memory : Associations with Differing Cognitive Operations. *Biology Psychiatry*,58:901–907. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.010>
- Caspi, A., y Moffitt, T. E. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*,7:583–590.
- Cardin, J., Carlen, M., Meletis, K., Knobklich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Huei, L. y Moore, C. (2013). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*,31(9):1713–1723. <https://doi.org/10.1109/TMI.2012.2196707>. Separate
- Chen, C., Chen, C., Wu, C., Chi, N., Chen, C., Liao, P., ... Hu, C. (2015). BDNF Val66Met Polymorphism on Functional MRI During n-Back Working Memory Tasks. *Medicine*,94(42):1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001586>
- Chen, C., Stanford, D., Mao, X., Abi-Dargham, A., Shungu, D., Lisanby, H., ... Kegeles, L. S. (2014). GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*,4:531–539. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.007>
- Chen, Z., Patel, P., Sant, G., Meng, C., Teng, K., Hempstead, B., y Lee, F. (2004). Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Met66) Alters the Intracellular Trafficking and Activity-Dependent Secretion of Wild-Type BDNF in Neurosecretory Cells and Cortical Neurons. *Journal of Neuroscience*,24(18):4401–4411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004>
- Chen, W., Chen, C., Xia, M., Wu, K., Chen, C., He, Q., ... Dong, Q. (2016). Interaction Effects of BDNF and COMT Genes on Resting-State Brain Activity and Working Memory. *Frontiers in Human Neuroscience*,10(540):1–13.

- <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00540>
- Cools, R., and D'Esposito, M. (2011). Inverted-U Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biology Psychiatry*, 69(12):113–125.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>. Inverted-U
- Courtney, S. M. (2004). Attention and Cognitive Control as Emergent Properties of Information Representation in Working Memory. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 4(4):501–516.
- Courtney, S. M., Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, M., Ungerleider, L. G., y Haxby, J. V. (1998). An Area Specialized for Spatial Working Memory in Human Frontal Cortex An Area Specialized for Spatial Working Memory in Human Frontal Cortex. *Science*, 279(1998):1347–1351.
<https://doi.org/10.1126/science.279.5355.1347>
- Curtis, C. E., y D'Esposito, M. D. (2003). Persistent Activity in the Prefrontal Cortex During Working Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(9):415–423.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00197-9](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00197-9)
- D'Esposito, M., y Postle, B. R. (2015). The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annual Review of Psychology*, 66:115–142.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>. THE
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., y Lease, J. (1999). Maintenance versus Manipulation of Information Held in Working Memory: An Event-Related fMRI Study. *Brain and Cognition*, 41(1):66–86.
<https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1096>
- De Abajo, S., Larriba, R., y Marquez, S. (2001). Validity and reliability of the Yale Physical Activity Survey in Spanish elderly. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 41(4):479–485.
- Di Liberto, V., Frinchi, M., Verdi, V., Vitale, A., Plescia, F., Cannizzaro, C., ... Mudò, G. (2017). Anxiolytic effects of muscarinic acetylcholine receptors agonist oxotremorine in chronically stressed rats and related changes in BDNF and FGF2 levels in the hippocampus and prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 234(4):559–573. <https://doi.org/10.1007/s00213-016->

4498-0

- Driesen, N. R., McCarthy, G., Bhagwagar, Z., Bloch, M. H., Calhoun, V. D., D'Souza, D. C., ... Krystal, J. H. (2013). The Impact of NMDA Receptor Blockade on Human Working Memory-Related Prefrontal Function and Connectivity. *Neuropsychopharmacology*, *38*(13):2613–22.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.170>
- Dunbar, K. y MacLeod, C. M. (1984). A horse race of a different color: Stroop interference patterns with transformed words. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *10*(5), 622-639.
<http://dx.doi.org/10.1037/0096-1523.10.5.622>
- Durstewitz, D., y Seamans, J. K. (2008). The Dual-State Theory of Prefrontal Cortex Dopamine Function with Relevance to Catechol- O - Methyltransferase Genotypes and Schizophrenia. *Biology Psychiatry*, *64*:739–749.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.015>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ... Weinberger, D. R. (2003). The BDNF Val66Met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*, *112*(2):257–269.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
- Egorov, A. V, Hamam, B. N., Fransén, E., Hasselmo, M. E., y Alonso, A. A. (2002). Graded persistent activity in entorhinal cortex neurons. *Nature*, *420*(6912):173–178. <https://doi.org/10.1038/nature01030.1>.
- Elston, G. (2003). Cortex , Cognition and the Cell : New Insights into the Pyramidal Neuron and Prefrontal Function. *Cerebral Cortex*, *13*:1124–1138.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhg093>
- Elston, G. N., Benavides-piccione, R., y Defelipe, J. (2001). The Pyramidal Cell in Cognition : A Comparative Study in Human y Monkey. *Journal of Neuroscience*, *21*:1–5.
- Enge, S., Fleischhauer, M., Lesch, K., Reif, A., y Strobel, A. (2011). Neuropsychologia Serotonergic Modulation in Executive Functioning : Linking Genetic Variations to Working Memory Performance.

- Neuropsychologia*,49:3776–3785.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.038>
- Erickson, K. I., Byucci, S. E., Weinstein, A. M., Macdonald, A. W., Ferrell, R. E., Halder, I., ... Manuck, S. B. (2013). The Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism Moderates an Effect of Physical Activity on Working Memory Performance. *Psychological Science*,24(9):1770–1779.
<https://doi.org/10.1177/0956797613480367>
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., y Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*,88(1):33–46.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>
- Fawcett, J. P., Bamji, S. X., Causing, C. G., Aloyz, R., Ase, A. R., Reader, T. A., ... Miller, F. D. (1998). Functional Evidence that BDNF is an Anterograde Neuronal Trophic Factor in the CNS. *Journal of Neuroscience*,18(8):2808–2821.
- Fletcher, P. C., y Henson, R. N. (2001). Frontal Lobes and Human Memory: Insights From Functional Neuroimaging. *Brain*,124:849–881.
<https://doi.org/10.1093/brain/124.5.849>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). “Mini-Mental State”: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients For the Clinician. *Journal of Psychiatric Research*,12(3):189–198.
- Fuster, J., y Alexander, G. (1971). Neuron Activity Related to Short-Term Memory Abstract. *Science*,173(11):652–654.
- Gajewski, P. D., Hengstler, J. G., Golka, K., Falkenstein, M., y Beste, C. (2012). The Met-genotype of the BDNF Val66Met polymorphism is associated with reduced Stroop interference in elderly. *Neuropsychologia*,50(14):3554–3563.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.042>
- Galloway, E., Woo, N., y Lu, B. (2008). Persistent Neuronal Activity in the Prefrontal Cortex: a Mechanism by Which BDNF Regulates Working Memory? *Progress in Brain Research*,169:251–266. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00015-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00015-5).Persistent
- Gibon, J., y Barker, P. A. (2017). Neurotrophins and Proneurotrophins: Focus on

- Synaptic Activity and Plasticity in the Brain. *The Neuroscientist*,1–18.
<https://doi.org/10.1177/1073858417697037>
- Gibon, J., Barker, P. A., y Seguela, P. (2016). Opposing Presynaptic Roles of BDNF and ProBDNF in the Regulation of Persistent Activity in the Entorhinal Cortex. *Molecular Brain*,9(23):01–23. <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0203-9>
- Gibon, J., Buckley, S. M., Unsain, N., Kaartinen, V., y Se, P. (2015). proBDNF and p75NTR Control Excitability and Persistent Firing of Cortical Pyramidal Neurons. *Journal of Neuroscience*,35(26):9741–9753.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4655-14.2015>
- Gizer, I. R., Ficks, C., and Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD : a meta-analytic review. *Human Genetics*,(126):51–90.
<https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Glahn, D., Kim, J., Cohen, M. S., Poutanen, V.-P., Therman, S., Bava, S., ... Cannon, T. D. (2002). Maintenance and Manipulation in Spatial Working Memory: Dissociations in the Prefrontal Cortex. *NeuroImage*,17(1):201–213.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1161>
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Development of Cortical Circuitry and Cognitive Function. *Child Development*,58(3):601–622. <https://doi.org/10.2307/1130201>
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular Basis of Working Memory Review. *Neuron*,14:477–485.
- Gómez-Palacio-Schjetnan, A., y Escobar, M. L. (2013). Neurotrophins and Synaptic Plasticity. *Current Topics Behavior and Neuroscience*,1–20.
<https://doi.org/10.1007/7854>
- Hall, J., Thomas, K. L., y Everitt, B. J. (2000). Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nature Neuroscience*,3(6):533–535. <https://doi.org/10.1038/75698>
- Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F., y Weinberger, D. R. (2003). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Affects Human Memory-Related Hippocampal Activity and Predicts Memory Performance. *Journal of*

Neuroscience,23(17):6690–6694.

- Hasselmo, M. E., y Brandon, M. P. (2008). Linking Cellular Mechanisms to Behavior : Entorhinal Persistent Spiking and Membrane Potential Oscillations May Underlie Path Integration , Grid Cell Firing , and Episodic Memory. *Neural Plasticity*,1–12. <https://doi.org/10.1155/2008/658323>
- Haatveit, B. C., Sundet, K., Hugdahl, K., Ueland, T., Melle, I., y Andreassen, O. A. (2010). The validity of d prime as a working memory index: Results from the Bergen n-back task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*,32(8):871–880. <https://doi.org/10.1080/13803391003596421>
- Hempel, C. M., Hartman, K. H., Wang, X., Turrigiano, G. G., Nelson, S. B., Meredith, R. M., ... Gogos, J. a. (2000). Multiple Forms of Short-Term Plasticity at Excitatory Synapses in Rat Medial Prefrontal Cortex. *American Journal of Physiological Optics*,3031–3041.
- Hempstead, B. L. (2015). Brain-Derived Neurotrophic Factor: Three Ligands, Many Actions. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*,126:9–19.
- Huang, Y., y Brosch, M. (2016). Neuronal Activity in Primate Prefrontal Cortex Related to Goal-Directed Behavior During Auditory Working Memory Tasks. *Brain Research*,1640:314–327. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.010>
- Hurd, Y. L., Suzuki, M., y Sedvall, G. C. (2001). D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*,22(1–2):127–137. [https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(01\)00122-3](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(01)00122-3)
- Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., y Varela, R. (1998). La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*,21(3):26–31.
- Kandel, E. R. (2007). *In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind*. W. W. Norton. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=PFnRwWXzypgC>
- Katsuki, F., Saito, M., y Constantinidis, C. (2014). Influence of monkey dorsolateral prefrontal and posterior parietal activity on behavioral choice during attention

- tasks. *European Journal of Neuroscience*,40(6):2910–2921.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12662>
- Kessler, Y., y Oberauer, K. (2014). Working Memory Updating Latency Reflects the Cost of Switching Between Maintenance and Updating Modes of Operation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*,40(3):738–754. <https://doi.org/10.1037/a0035545>
- Kim S; Misra A. (2007). SNP Genotyping: Technologies and Biomedical Applications. *Annual Review of Biomedical Engineering*,9:289–320.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152037>
- Kimberg, D., y D'Esposito, M. (2003). Cognitive Effects of the Dopamine Receptor Agonist Pergolide. *Neuropsychologia*,41:1020–1027.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00317-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00317-2)
- Klug, W. S., y Cummings, M. R. (2006). Introducción a la Genética. In *Conceptos de Genética* (8va ed., p. 920). Pearson Educacion: Prentice Hall.
- Kubota, K., y Niki, H. (1971). Prefrontal Delayed Cortical Alternation Unit Activity and in Monkeys Performance. *Journal of Neuropsychological*,34(3):337–347.
- Kukulja, J., Thiel, C. M., y Fink, G. R. (2009). Cholinergic Stimulation Enhances Neural Activity Associated with Encoding but Reduces Neural Activity Associated with Retrieval in Humans. *Journal of Neuroscience*,29(25):8119–8128. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0203-09.2009>
- Lamb, Y. N., Mckay, N. S., Thompson, C. S., Hamm, J. P., Waldie, K. E., y Kirk, I. J. (2015). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism, Human Memory, and Synaptic Neuroplasticity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*,6(2):97–108. <https://doi.org/10.1002/wcs.1334>
- Lessmann, V., Gottmann, K., y Malsangio, M. (2003). Neurotrophin Secretion : Current Facts and Future Prospects. *Progress in Neurobiology*,69:341–374.
[https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(03\)00019-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(03)00019-4)
- Levine, E. S., Dreyfus, C. F., Black, I. B., y Plummer, M. R. (1995). Differential effects of NGF and BDNF on voltage-gated calcium currents in embryonic basal forebrain neurons. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*,15(4):3084–91. Retrieved from

- <http://www.jneurosci.org/content/15/4/3084.abstract>
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., y Volk, D. W. (2005). Cortical Inhibitory Neurons and Schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*,6:312–324.
<https://doi.org/10.1038/nrn1648>
- Liu, D., Guo, C., y Luo, J. (2010). An Electrophysiological Analysis of Maintenance and Manipulation in Working Memory. *Neuroscience Letters*,482:123–127.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.015>
- Luck, S. J. (2014). *Event-Related Potential Technique*.
- Mandelman, S., y Grigorenko, E. (2012). BDNF Val66Met and Cognition: All, None or Some? A Meta-Analysis of the Genetic Association. *Genes, Brain and Behavior*,11(2):127–136. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00738.x>.BDNF
- Mathews, M. J., Mead, R. N., y Galizio, M. (2018). Effects of N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists ketamine, methoxetamine, and phencyclidine on the odor span test of working memory in rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*,26(1):6–17. <https://doi.org/10.1037/pha0000158>
- McAllister, A. K., Katz, L. C., y Lo, D. C. (1996). Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity. *Neuron*,17(6):1057–1064.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80239-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80239-1)
- Mehta, M. A., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Mavaddat, N., Pickard, J. D., y Robbins, T. W. (2000). Methylphenidate Enhances Working Memory by Modulating Discrete Frontal and Parietal Lobe Regions in the Human Brain. *Journal of Neuroscience*,20(65):1–6.
- Meltzer, J. A., Zaveri, H. P., Goncharova, I. I., Distasio, M. M., Papademetris, X., Spencer, S. S., ... Constable, R. T. (2008). Effects of working memory load on oscillatory power in human intracranial EEG. *Cerebral Cortex*,18(8):1843–1855. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm213>
- Méndez, B., Méndez, J. (2007). Glosario Español-Inglés De Imágenes De Resonancia Magnética. *Panacea*,8(26):103–106.
- Miller, E. K., Erickson, C. A., y Desimone, R. (1996). Neural Mechanisms of Visual Working Memory in Prefrontal Cortex of the Macaque. *Journal of*

- Neuroscience*,16(16):5154–5167.
- Murray, J. D., Anticevic, A., Gancsos, M., Ichinose, M., Corlett, P. R., Krystal, J. H., y Wang, X. J. (2014). Linking microcircuit dysfunction to cognitive impairment: Effects of disinhibition associated with schizophrenia in a cortical working memory model. *Cerebral Cortex*,24(4):859–872.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs370>
- National Center for Biotechnology Information. (2018). rs6265 [Homo sapiens (human)]. Retrieved January 27, 2017, from
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6265#variationviewer-popper
- Nemoto, K., Ohnishi, T., Mori, T., Moriguchi, Y., Asada, T., y Kunugi, H. (2006). The Val66Met Polymorphism of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Affects Age-Related Brain Morphology. *Neuroscience Letters*,397:25–29.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.067>
- Norma Oficial Mexicana No. NOM-012-SSA3-2012. Diario Oficial de la Federación.
- Nyberg, L., y Eriksson, J. (2016). Working Memory : Maintenance , Updating , and the Realization of Intentions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*,8:1–16.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*,9(1):97–113.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Paffenbarger, R., Wing, A., & Hyde, R. (1978). Paffenbarger physical activity questionnaire. *Am J Epidemiol*, 108, 161-175.
- Park, H., y Poo, M. (2013). Neurotrophin Regulation of Neural Circuit Development and Function. *Nature Reviews Neuroscience*,14:7–23.
<https://doi.org/10.1038/nrn3379>
- Pepeu, G., y Giovannini, M. G. (2010). Chemico-Biological Interactions Cholinesterase Inhibitors and Memory. *Chemico-Biological Interactions*,187:403–408. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.11.018>
- Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., ... Weinberger, D. R. (2004). The Brain-Derived Neurotrophic

- Factor val66met Polymorphism and Variation in Human Cortical Morphology. *Journal of Neuroscience*, 24(45):10099–10102.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2680-04.2004>
- Pinkert, C. A. (2014). *Transgenic Animal Technology: A Laboratory Handbook* (3rd ed.). Elsevier Science. Retrieved from
<https://books.google.com.mx/books?id=IOr1AgAAQBAJ>
- Pozzo-Miller, L. D., Gottschalk, W., Zhang, L., McDermott, K., Du, J., Gopalakrishnan, R., ... Lu, B. (1999). Impairments in High-Frequency Transmission, Synaptic Vesicle Docking, and Synaptic Protein Distribution in the Hippocampus of BDNF Knockout Mice. *Journal of Neuroscience*, 19(12):4972–4983. Retrieved from
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10366630&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/uuid/0120F81C-C1AF-40BC-B5F5-1BB132CD7B01>
- Pruunsild, P., Kazantseval, A., Aid, T., Palm, K., y Timmusk, T. (2007). Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, 90(3):397–406.
<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.004>
- Pu, L., Liu, Q., y Poo, M. (2006). BDNF-Dependent Synaptic Sensitization in Midbrain Dopamine Neurons After Cocaine Withdrawal. *Nature Neuroscience*, 9(5):605–607. <https://doi.org/10.1038/nn1687>
- Pudas, S., Persson, J., Nilsson, S., y Nyberg, L. (2009). Maintenance and Manipulation in Working Memory: Differential Ventral and Dorsal Frontal Cortex fMRI Activity. *Acta Psychologica Sinica*, 41(11):1054–1062.
<https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2009.01054>
- Qi, X.-L., Zhou, X., y Constantidinis, C. (2016). Neurophysiological Mechanisms of Working Memory: Cortical Especialization and Plasticity. In P. Jolicoeur, C. Lefebvre, & J. Martinez-Trujillo (Eds.), *Mechanisms of Sensory Working Memory: Attention and Perfomance XXV* (pp. 161–186). Elsevier Science. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=aZfkCwAAQBAJ>
- Ramos, B., Colgan, L., Nou, E., y Arnsten, A. (2008). B2 Adranergic Agonist,

- Clenbuterol, Enhances Working Memory Performance in Aging Animals. *Neurobiology Aging*,29(7):1060–1069.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.003>.
- Raven, J. (2000). The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time. *Cognitive Psychology*,41(1):1–48.
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0735>
- Redolar, D. (2014). *Neurociencia Cognitiva*. Editorial Medica Panamericana SA de CV. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=TaQHnwEACAAJ>
- Repovs, G., y Baddeley, A. (2006). The Multi-Component Model of Working Memory: Explorations in Experimental Cognitive Psychology. *Neuroscience*,139(1):5–21.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.061>
- Riley, M. R., y Constantinidis, C. (2016). Role of Prefrontal Persistent Activity in Working Memory. *Frontiers in Systems Neuroscience*,9(January):1–14.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00181>
- Riley, M. R., Qi, X., Constantinidis, C., y Forest, W. (2016). Functional Specialization of Areas Along The Anterior – Posterior Axis of the Primate Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*,1–15.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhw190>
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., y Páez, F. (2001). Versión Mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: Propiedades Psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*,18(2):211–218.
- Rose, C. R., Blum, R., Kafitz, K. W., Kovalchuk, Y., y Konnerth, A. (2004). From modulator to mediator : rapid effects of BDNF on ion channels. *Bioessays*,26(11):1185–1194. <https://doi.org/10.1002/bies.20118>
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., ... Prospéro-García, O. (2014). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gene. *Genes, Brain and Behavior*,13(2):173–178. <https://doi.org/10.1111/gbb.12097>
- Sala, R., Viegi, A., Rossi, F. M., Pizzorusso, T., Bonanno, G., Raiteri, M., ...

- Genova, U. (1998). Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor Increase Neurotransmitter Release in the Rat Visual Cortex. *European Neuroscience Association*, 10:2185–2191.
- Savitz, J., Solms, M., y Ramesar, R. (2006). The Molecular Genetics of Cognition: Dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior*, 5:311–328.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00163.x>
- Sawaguchi, T., y Goldman-Rakic, P. S. (1991). D1 Dopamine Receptors in Prefrontal Cortex: Involvement in Working Memory. *Science*, 251(4996):947–950.
- Seamans, J. K., Nogueira, L., y Lavin, A. (2003). Synaptic Basis of Persistent Activity in Prefrontal Cortex In Vivo and in Organotypic Cultures. *Cerebral Cortex*, 13:1242–1250. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg094>
- Seeger, T., Fedorva, I., Zheng, F., Miyakawa, T., Koustova, E., Gomeza, J., Basile, A., Alzheimer, C., Wess, J. (2004). M2 Muscarinic Acetylcholine Receptor Knock-Out Mice Show Deficits in Behavioral Flexibility, Working Memory, and Hippocampal Plasticity. *Journal of Neuroscience*, 24(45):10117–10127.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3581-04.2004>
- Sternberg, R. J. (2011). *Psicología Cognoscitiva 5ta Edición*. Cengage Learning. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=WPb0ygAACAAJ>
- Suzuki, W. A., Miller, E. K., y Desimone, R. (1997). Object and Place Memory in the Macaque Entorhinal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 78(2):1062–1081.
<https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.2.1062>
- Swets, J. A., Tanner, W. P., y Birdsall, T. G. (1961). Decision Processes In Perception. *Psychological Review*, 68(5):301–340.
<https://doi.org/10.1037/h0040547>
- Tahvildari, B. , Fransén, E. , Alonso, A. A. y Hasselmo, M. E. (2007), Switching between “On” and “Off” states of persistent activity in lateral entorhinal layer III neurons. *Hippocampus*, 17: 257-263. doi:10.1002/hipo.20270
- Tyler, W. J., Alonso, M., Bramham, C. R., y Pozzo-miller, L. D. (2002). From Acquisition to Consolidation : On the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Hippocampal-Dependent Learning. *Learning &*

- Memory*,9(224–237). <https://doi.org/10.1101/lm.51202.cellular>
- Veltman, D. J., Rombouts, S. A. R. B., y Dolan, R. J. (2003). Maintenance Versus Manipulation in Verbal Working Memory Revisited: An fMRI Study. *NeuroImage*,18(2):247–256. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)00049-6](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)00049-6)
- Vijayraghavan, S., Major, A. J., y Everling, S. (2016). Dopamine D1 and D2 Receptors Make Dissociable Contributions to Dorsolateral Prefrontal Cortical Regulation of Rule-Guided Oculomotor Behavior. *Cell Reports*,16(3):805–816. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.06.031>
- Wager, T. O. R. D., y Smith, E. E. (2003). Neuroimaging Studies of Working memory : A Meta-Analysis. *Cognitive, Affective Y Behavioral Neuroscience*,3(4):255–274.
- Wang, H., Stradtman, G.G., 3rd, Wang, X.J., y Gao, W.J. (2008). A specialized NMDA receptor function in layer 5 recurrent microcircuitry of the adult rat prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 16791–16796.
- Wang, M., Yang, Y., Wang, C. J., Gamo, N. J., Jin, L. E., Mazer, J. A., ... Arnsten, A. F. T. (2013). NMDA Receptors Subserve Persistent Neuronal Firing during Working Memory in Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Neuron*,77(4):736–749. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.032>
- Wang, Y., Markram, H., Goodman, P. H., Berger, T. K., Ma, J., y Goldman-Rakic, P. S. (2006). Heterogeneity in the pyramidal network of the medial prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*,9(4):534–542. <https://doi.org/10.1038/nn1670>
- Ward, D. D., Summers, M. J., Saunders, N. L., Ritchie, K., Summers, J. J., y Vickers, J. C. (2015). The BDNF Val66Met Polymorphism Moderates the Relationship Between Cognitive Reserve and Executive Function. *Translational Psychiatry*,5(6):1–6. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.82>
- Webster, M. J., Weickert, C. S., Herman, M. M., y Kleinman, J. E. (2002). BDNF mRNA Expression During Postnatal Development, Maturation and Aging of the Human Prefrontal Cortex. *Brain Research*,139(2):139–150. <https://doi.org/S0165380602005400>
- Wechsler, D. (2001). WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. TEA Ediciones, Madrid.

- Woo, N. H., y Lu, B. A. I. (2006). Regulation of Cortical Interneurons by Neurotrophins : From Development to Cognitive Disorders. *The Neuroscientist*,12(1):43–56. <https://doi.org/10.1177/1073858405284360>
- Yeh, M. L., Selvam, R., y Levine, E. S. (2017). BDNF-induced endocannabinoid release modulates neocortical glutamatergic neurotransmission. *Wiley Synapse*,1–10. <https://doi.org/10.1002/syn.21962>
- Yoon, J. H., Grandelis, A., y Maddock, R. J. (2016). Dorsolateral Prefrontal Cortex GABA Concentration in Humans Predicts Working Memory Load Processing Capacity. *The Journal of Neuroscience*,36(46):11788–11794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1970-16.2016>

ANEXOS

1. Carta de Consentimiento Informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:

DIFERENCIAS INDIVIDUALES COGNITIVAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS EN LA CAPACIDAD DE INHIBICIÓN ASOCIADAS A LOS SNPS rs2180619 Y rs1535255 DE LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN CNR1
Investigador principal: DRA. ALEJANDRA EVELYN RUIZ CONTRERAS

Sede donde se realizará el estudio: LABORATORIO DE NEUROGENÓMICA COGNITIVA, Núm. 5, SÓTANO DEL EDIF. C, FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM. AV. UNIVERSIDAD 3004, COL. COPILCO-UNIVERSIDAD, MÉXICO D.F., 04510.

Nombre del participante: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

LA PRESENTE INVESTIGACIÓN PERMITIRÁ AMPLIAR EL CONOCIMIENTO QUE ACTUALMENTE TENEMOS SOBRE EL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL, ASÍ COMO DE LA INFLUENCIA DE LOS GENES EN DICHO FUNCIONAMIENTO. ES NECESARIO SABER CÓMO ES EL FUNCIONAMIENTO DE PERSONAS NORMALES A FIN DE PODER TOMAR ACCIONES QUE FAVOREZCAN A PERSONAS QUE HAN PERDIDO SU SALUD.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos EVALUAR LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL MIENTRAS LAS PERSONAS REALIZAN TAREAS EN QUE TOMAN DECISIONES. SE COMPARARÁN TRES TIPOS DE PERSONAS, CLASIFICADAS EN FUNCIÓN DE CÓMO ES UNO DE SUS GENES. ESPERAMOS OBSERVAR, DENTRO DE PERSONAS NORMALES Y SANAS, UN EFECTO DE CÓMO LOS GENES PARTICIPAN EN LA FUNCIÓN CEREBRAL ASOCIADA A LA TOMA DE DECISIONES.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

- 1) A CADA PARTICIPANTE SE LE DARÁN A CONOCER SUS RESULTADOS, CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLÓGICOS, DE LAS TAREAS DE TOMA DE DECISIONES EN COMPUTADORA. ADEMÁS, SE LE EXPLICARÁ, EN RELACIÓN A TODOS LOS PARTICIPANTES, CÓMO ES SU EFICIENCIA EN ESTE TIPO DE TAREAS DE TOMA DE DECISIONES.
- 2) A CADA PARTICIPANTE SE LE DARÁ A CONOCER SU VARIACIÓN DEL GEN ANALIZADA EN ESTE ESTUDIO.
- 3) EL PARTICIPANTE TENDRÁ EL BENEFICIO INDIRECTO DE CONTRIBUIR AL ENTENDIMIENTO DEL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL, LO CUAL PODRÁ TENER IMPLICACIONES EN LA SALUD EN EL FUTURO.



PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos. ADEMÁS, SE LE APLICARÁN ALGUNOS CUESTIONARIOS PARA SABER SOBRE SU ESTADO DE ÁNIMO Y ALGUNAS DE SUS CARACTERÍSTICAS PERSONALES. POSTERIORMENTE, SE LE COLOCARÁN ELECTRODOS, A TRAVÉS DE UNA GORRA, EN SU CUERO CABELLUDO A FIN DE REGISTRAR SU ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL. PROCEDIMIENTO QUE TARDARÁ APROXIMADAMENTE UNA HORA (Y NO LE CAUSARÁ ALGÚN TIPO DE DAÑO NI RIESGO, NI TAMPOCO SE HA REPORTADO QUE TENGA UN EFECTO ADVERSO NI A CORTO NI A LARGO PLAZO). UNA VEZ QUE LA GORRA ESTÉ PUESTA SOBRE SU CUERO CABELLUDO, LE SOLICITAREMOS QUE REALICE LAS TAREAS DE TOMA DE DECISIONES FRENTE A UNA COMPUTADORA, EN QUE APARECERÁN LAS INSTRUCCIONES SEGUIDAS DE LA TAREA. USTED RESPONDERÁ A TRAVÉS DE UNA CAJA DE RESPUESTAS CON DOS BOTONES. AL FINALIZAR SU PARTICIPACIÓN, SE QUITARÁ CUIDADOSAMENTE LA GORRA DE SU CABEZA.

AL FINALIZAR LA PRIMERA SESIÓN EXPERIMENTAL SE LE SOLICITARÁ LA DONACIÓN DE UNA MUESTRA DE SANGRE, OBTENIDA A TRAVÉS DE UNA PUNCIÓN HECHA CON UNA MICROLANCETA NUEVA Y ESTERIL (QUE SE UTILIZA PARA NEONATOS) EN EL DEDO ANULAR, PARA LAS PRUEBAS GENÉTICAS.

SE LE SOLICITARÁ QUE ASISTA UNA SEGUNDA SESIÓN AL DÍA SIGUIENTE PARA REALIZAR EL MISMO PROCEDIMIENTO EN COMPUTADORA.

UNA VEZ QUE CONCLUYAMOS LA INVESTIGACIÓN, LO LLAMAREMOS PARA DARLE A CONOCER SUS RESULTADOS.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

NINGUNO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica UNA ENTREVISTA EN QUE LE APLICAREMOS ALGUNOS CUESTIONARIOS, LA REALIZACIÓN DE UN REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL Y LA REALIZACIÓN DE TAREAS EN COMPUTADORA.

La segunda parte del estudio implica LA TOMA DE MUESTRA DE SANGRE.

La tercera parte del estudio CONSISTIRÁ EN EL REGISTRO DE SU ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL Y LA REALIZACIÓN DE TAREAS EN COMPUTADORA.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.



- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

SUS DATOS GENERALES, SU TIPO DE POLIMORFISMO DEL CNR1, SUS RESULTADOS CONDUCTUALES Y SUS DATOS DE SU ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL SERÁN **COMPLETAMENTE CONFIDENCIALES** Y SE EMPLEARÁN ÚNICAMENTE PARA REPORTAR LA RELACIÓN ENTRE LA VARIABILIDAD GENÉTICA Y LA COGNICIÓN EN LOS REPORTES DE INVESTIGACIÓN Y PRESENTACIONES DE TRABAJOS EN CONGRESOS.

- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio a través de:
 - Dr. Jaime Mas Oliva
 - Secretario Técnico de las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina.
 - Teléfono: 5623 2298
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

2. Datos Generales

PRE y AM

ID: _____

No. Sujeto: AMT _____

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Fecha **1ª Sesión**: ____/____/____
 Fecha **2ª Sesión**: ____/____/____ Sexo: H M Edad: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____
 Tel: _____ Cel.: _____
 E-mail: _____
 Dirección: _____
 Escolaridad (años) #: Pr ____ Sc ____ Pre ____ Carrera: _____ ¿Cuál?
 Posgrado: ____ ¿Cuál (es)? _____ Extra: ____ ¿Cuál? _____ TOTAL: _____
 Promedio gral.: _____
 ¿Padece alguna enfermedad? **SÍ NO** ¿cuál? _____
 ¿Actualmente tomas algún medicamento? **SÍ NO** ¿cuál? _____

NOTA: Suspender la entrevista después de una prueba NO aprobada

*Autoaplicable

PRUEBAS A APLICAR DURANTE ENTREVISTA PARA INCLUSIÓN AL ESTUDIO

PRUEBA	APROBADA		PTJ
(1) Antecedentes Neurológicos y psiquiátricos	SÍ	NO	-----
(2)* Inventario de Edimburgo (puntaje mayor ≥ 40).	SÍ	NO	
Visión a un metro de distancia (<i>Pedirle que use los anteojos si es que los necesita</i>)	SÍ	NO	-----
Prueba de Ishihara. Se excluye la participación del sujeto si no percibe adecuadamente alguna lámina	SÍ	NO	-----
Discriminación de cuadrados grises (<i>Mostrarle las imágenes que están en la PC</i>)	SÍ	NO	-----
(3) Evaluación de Sustancias Psicoactivas: Consumo en los últimos 12 meses de sustancia \neq nicotina y alcohol = ☹	SÍ	NO	-----
(4) *Consumo de Nicotina (Tabaco) (Trastorno por uso de sustancias en los últimos 12 meses ≤ 3 criterios = ☺; $> 4 = ☹$).	SÍ	NO	
(4) *Consumo de Alcohol (Trastorno por uso de sustancias en los últimos 12 meses ≤ 3 criterios = ☺; $> 4 = ☹$).	SÍ	NO	
(5)* Inventario de Depresión de Beck (puntaje $\geq 30 = ☹$ (aplicar en la 1ª Sesión)).	SÍ	NO	
(6)* Inventario de Ansiedad de Beck (puntaje $\geq 31 =$ citarlo nuevamente, considerando la ausencia de la situación que produce ansiedad (aplicar en la 1ª Sesión)).	SÍ	NO	
Matrices Progresivas de Raven (Computadora; \geq Rango I o percentil 25 = ☺; Rango \leq IV o percentil $< 25 = ☹$)	Rango / Percentil		SÍ NO
	/		
Si pasa todos los criterios de inclusión realizar las tareas computarizadas			
(7)* Escalas subjetivas de alerta-fatiga (antes 1ª Sesión)			
Escalas subjetivas de estrés-relajación (antes). 1ª Sesión			
(7)* Escalas subjetivas de alerta-fatiga (antes). 2ª Sesión			
Escalas subjetivas de estrés-relajación (antes). 2ª Sesión			

Fecha del primer día de tu última menstruación	Fecha del primer día de tu próxima menstruación
¿Cuántos días duró?	¿Cuántos días duró?

Peso: _____ kg
Estatura: _____ m

0.5= 1 Semestre
0.3= Trimestre/Cuatrimestre

Final 1ª Sesión Aplicar al acabar tareas de la sesión

PRUEBA		PTJ		
(7)* Escalas subjetivas de alerta-fatiga (después). 1ª Sesión		
(7)* Escalas subjetivas de estrés-relajación (después). 1ª Sesión		
(7)* Escalas subjetivas de alerta-fatiga (después). 2ª Sesión		
(7)* Escalas subjetivas de estrés-relajación (después). 2ª Sesión		
(8)* Si hubo consumo previo a nicotina, alcohol o de alguna otra sustancia psicoactiva y se consumió ≥ 12 veces en un periodo previo de 12 meses, aplicar *Formato "Historia de consumo" por <i>grupo de droga</i>
(9)* Escala de Somnolencia Diurna Epworth			No somnolencia <10 (0)	Somnolencia ≥ 10 (1)
(10)* Cuestionario de Matutinidad-Vespertinidad	Tipo:		
(11)* Actividades recreativas y videojuegos			
(12)* Cuestionario de fallas cognitivas (CFQ)			
(13) Cuestionario de Retención de Dígitos		Total:	Escalar:	
Retención de Dígitos Orden Directo				
Retención de Dígitos Orden Indirecto				
Preguntar lugares de nacimiento			
Tomar muestra de sangre			

¿En dónde nació?

Participante: _____

Madre	Padre
Abuela materna	Abuela paterna
Abuelo materno	Abuelo paterno

3. Cuestionario de Antecedentes Neurológicos y Psiquiátricos

ANTECEDENTES NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS

1

SUJETO

Ahora te voy a preguntar si tú has presentado alguna de las siguientes condiciones:

		¿En los últimos 12 meses?
1	Depresión	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/>
	Trastorno bipolar	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/>
	Episodio maníaco	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/>
	Trastorno de Ansiedad, T. Ansiedad Generalizada, Fobia específica, Fobia Social, T. Por Estrés Post-Traumático	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/>
	Trastorno Obsesivo-Compulsivo	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/>
	Trastorno por déficit de Atención e hiperactividad (1) inatento (2) hiperactivo (3) mixto	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/>
2	Epilepsia	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/>
	Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia mayor a 30 minutos y/o si requirió hospitalización.	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/>
3	Narcolepsia	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/>
	Trastorno autista, Trastorno de Asperger.	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/>
	Trastorno de Tourette.	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/>
	Esquizofrenia	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/>
	Enfermedad de Parkinson	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/>
	Enfermedad de Huntington	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/>

FAMILIARES

Ahora, alguno de tus padres, hermanos o hijos (si los tienes) han presentado:

		¿Quién?
1	Depresión	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Trastorno bipolar	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Episodio maníaco	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Trastorno de Ansiedad, T. Ansiedad Generalizada, Fobia específica, Fobia Social, T. Por Estrés Post-Traumático	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Trastorno Obsesivo-Compulsivo	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Trastorno por déficit de Atención e hiperactividad (1) inatento (2) hiperactivo (3) mixto	Sí/No <input type="radio"/> / <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
2	Narcolepsia	Sí / No <input type="radio"/> / <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
3	Trastorno autista, Trastorno de Asperger.	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Trastorno de Tourette.	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Esquizofrenia	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Enfermedad de Parkinson	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo
	Enfermedad de Huntington	Sí <input type="radio"/> / No <input type="radio"/> Papá/Mamá/Hermano/Hijo

1. Si el participante padeció alguna de estas condiciones en los últimos 12 meses se **EXCLUYE** del experimento. Si es previo a los últimos 12 meses **continúa**. Si alguno de los familiares padece o padeció alguna de las condiciones **se continúa** con el experimento.
2. Si el paciente padece alguna de las condiciones se **excluye** del estudio. Si alguno de los familiares padece o ha padecido alguna de las condiciones **no se excluye** del estudio.
3. Si el participante o alguno de sus familiares padece o ha padecido alguna de las condiciones **se excluye** del experimento.

4. Cuestionario de Uso de Sustancias

PREs & AM

Evaluación de Sustancias Psicoactivas.

Nota: NO autoaplicable

3

¿Alguna vez en tu vida?

Sustancia	¿Has consumido ... ?		En toda tu vida, cuántas veces estimas que la has consumido	¿A qué edad la probaste?	¿En qué periodo ha ocurrido u ocurrió el consumo de (la droga)?	¿Has consumido en los últimos 12 meses?		¿Consumiste en las últimas 24 horas?	
	SÍ	NO				SÍ	NO	¿Cuántas? ____	¿Cuántas? ____
<i>Cafeína</i>	SÍ	NO	1 2 ____			SÍ	NO	¿Cuántas? ____	
<i>Tabaco</i>	SÍ	NO	1 2 ____			SÍ	NO	¿Cuántas? ____	
¹ <i>Alcohol</i>	SÍ	NO	1 2 ____			SÍ	NO	SÍ ☒	NO ☒
<i>Marihuana</i> : hachís, THC, pasto, hierba, mota, reefer.	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☒	SÍ ☒	NO ☒
<i>Narcóticos</i> : heroína, morfina, dilaudid, opio, demerol, metadona, codeína, Percodan, Darvon, Vicodin, hidrocodona, oxicontina, duragesic, Tramadol, Pentazocina, Propoxifeno.	SÍ	NO	☒ ≥ 4 veces consecutivas (4 días seguidos)			SÍ ☒	NO ☒	SÍ ☒	NO ☒
<i>Alucinógenos</i> : LSD (ácido), mezcalina, peyote, psilocibina, hongos.	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☒	SÍ ☒	NO ☒
<i>Tranquilizantes</i> : diazepam, Qualud, Seconal (reds), valium, xanax, librium, atibán, dalman, halción, barbitúricos, "Miltown", tranqumazin, lexatin, orfidal, haldol, pastillas para dormir.	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☒	SÍ ☒	NO ☒
<i>¿Tranquilizantes con estimulantes</i> (tacha, anfetaminas, speed, cristal, pildoras adelgazantes, ritalin, cocaína, crack, speed ball) o narcóticos (mencionados arriba)?	SÍ ☒	NO ☒							
<i>Esteroides o alguna sustancia para aumentar tu fuerza o músculos.</i>	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☒	SÍ ☒	NO ☒
¹ <i>Sustancia Naturista</i> (que potencialmente afecte al SN; si consumió en las últimas 24 horas ☒) especifica cuál:	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☒	SÍ ☒	NO ☒
¹ <i>Bebidas energizantes</i> : Red Bull, Vive 100, Boost, Monster (si consumió en las últimas 24 horas ☒).	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☒	SÍ ☒	NO ☒
<i>Alguna como</i> : Tachas, anfetaminas, speed, cristal, dexedrina, ritalin, pildoras adelgazantes, cocaína inhalada, intravenosa, crack, speedball, pegamento, éter, óxido nitroso (gas de la risa), anilo nitrato de butilo (poppers), thinner, gasolina, PCP (polvo de ángel, peace pill.), STP.	SÍ ☒	NO ☒							
<i>Alguna otra sustancia:</i>	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☒	SÍ ☒	NO ☒

*Consumo ≥ 12 veces en cualquier droga = Historia de Consumo = ☒ (no es un criterio de exclusión)

*Indagar si el consumo de las 12 veces ocurrió en un periodo de 12 meses consecutivos, si sí aplicar "Historia de Consumo"
Sólo es descriptivo **no es un criterio de exclusión.**

¹ Reagendar cita si consumió en las últimas 24 horas, los datos sobre el consumo.

1 = Sólo lo probó
2 = Muchas veces
_ = Anotar cuánto si lo sabe.

Nombre :		
Núm. sujeto:		
Sexo:	M	H

5. Inventario de Edimburgo

PRES y AM

INVENTARIO DE EDIMBURGO

2

INSTRUCCIONES:

El siguiente cuestionario tiene como objetivo que indiques la preferencia del uso de tus manos y otras partes del cuerpo. Contesta con la mayor veracidad marcando con una cruz la columna que sea más apropiada para indicar **la preferencia de uso** en las siguientes situaciones:

SITUACIÓN	DERECHA MUY PREFERENTE	DERECHA PREFERENTE	MANO INDIFERENTE	IZQUIERDA PREFERENTE	IZQUIERDA MUY PREFERENTE
1. ¿Qué mano utilizas para escribir?	++	+	+ +	+	++
2. ¿Qué mano utilizas para dibujar?	++	+	+ +	+	++
3. ¿Qué mano utilizas para tirar o arrojar un objeto?	++	+	+ +	+	++
4. ¿Con qué mano recortas?	++	+	+ +	+	++
5. ¿Qué mano utilizas para cepillarte los dientes?	++	+	+ +	+	++
6. ¿Con qué mano utilizas el cuchillo para cortar?	++	+	+ +	+	++
7. ¿Con qué mano utilizas la cuchara al comer?	++	+	+ +	+	++
8. ¿Con qué mano barres (la mano que está en la posición superior)?	++	+	+ +	+	++
9. ¿Con qué mano enciendes un cerillo?	++	+	+ +	+	++
10. ¿Con qué mano abres un frasco?	++	+	+ +	+	++
11. ¿Con cuál pie prefieres patear?	++	+	+ +	+	++
12. ¿Con qué ojo ves a través de un tubo?	++	+	+ +	+	++

Total:

$$\frac{\sum \text{Derechas} - \sum \text{Izquierdas}}{\sum \text{Derechas} + \sum \text{Izquierdas}} \times 100$$

6. Inventario de Depresión de Beck

PRESYM

5

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK

INSTRUCCIONES: En este cuestionario se encuentran grupos de oraciones. Por favor, lee cada una cuidadosamente y escoge la oración en cada grupo que mejor describe *la forma en que te has sentido la última semana, incluyendo el día de hoy*. Asegúrate de leer todas las oraciones en cada grupo antes de hacer tu elección. Encierra en un círculo el número que está al lado de la oración que escogiste. Si existen varias oraciones de un grupo que se aplican a tu caso, encierra cada una de ellas.

0	Yo no me siento triste
1	Me siento triste
2	Me siento triste todo el tiempo y no puedo evitarlo
3	Estoy tan triste o infeliz que no puedo soportarlo

0	En general, no me siento descorazonado por el futuro
1	Me siento descorazonado por mi futuro
2	Siento que no tengo nada que esperar del futuro
3	Siento que el futuro no tiene esperanza y que las cosas no pueden mejorar

0	Yo no me siento como un fracasado
1	Siento que he fracasado más que las personas en general
2	Al repasar lo que he vivido, todo lo que veo son muchos fracasos
3	Siento que soy un completo fracaso como persona

0	Obtengo tanta satisfacción de las cosas como solía hacerlo
1	Yo no disfruto de las cosas de la manera como solía hacerlo
2	Ya no obtengo verdadera satisfacción de nada
3	Estoy insatisfecho o aburrido con todo

0	En realidad yo no me siento culpable
1	Me siento culpable gran parte del tiempo
2	Me siento culpable la mayor parte del tiempo
3	Me siento culpable todo el tiempo

0	Yo no me siento que esté siendo castigado
1	Siento que podría ser castigado
2	Espero ser castigado
3	Siento que he sido castigado

0	Yo no me siento desilusionado de mí mismo
1	Estoy desilusionado de mí mismo
2	Estoy disgustado conmigo mismo
3	Me odio

0	Yo no me siento que sea peor que otras personas
1	Me critico a mí mismo por mis debilidades y errores
2	Me culpo todo el tiempo por mis fallas
3	Me culpo por todo lo malo que sucede

0	Yo no tengo pensamientos suicidas
1	Tengo pensamientos suicidas pero no los llevaría a cabo
2	Me gustaría suicidarme
3	Me suicidaría si tuviera oportunidad

0	Yo no lloro más de lo usual
1	Lloro más ahora de lo que solía hacerlo
2	Actualmente lloro todo el tiempo
3	Antes podía llorar, pero ahora no lo puedo hacer a pesar de que lo deseo

0	Yo no estoy más irritable de lo que solía estar
1	Me enojo o me irrito más fácilmente que antes
2	Me siento irritado todo el tiempo
3	Ya no me irrito de las cosas por las que solía hacerlo

0	Yo no he perdido el interés en la gente
1	Estoy menos interesado en la gente de lo que solía estar
2	He perdido en gran manera el interés en la gente
3	He perdido todo el interés en la gente

0	Tomo las decisiones tan bien como siempre lo he hecho
1	Pospongo tomar decisiones más que antes
2	Tengo más dificultad en tomar decisiones que antes
3	Ya no puedo tomar decisiones

0	Yo no siento que me vea peor de como me veía
1	Estoy preocupado de verme viejo o poco atractivo
2	Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen ver poco atractivo
3	Creo que me veo feo

0	Puedo trabajar tan bien como antes
1	Requiero de más esfuerzo para iniciar algo
2	Tengo que obligarme para hacer algo
3	Yo no puedo hacer ningún trabajo

0	Puedo dormir tan bien como antes
1	Ya no duermo tan bien como solía hacerlo
2	Me despierto una o dos horas más temprano de lo normal y me cuesta trabajo volverme a dormir
3	Me despierto muchas horas antes de lo que solía hacerlo y no me puedo volver a dormir

0	Yo no me canso más de lo habitual
1	Me canso más fácilmente de lo que solía hacerlo
2	Con cualquier cosa que hago me canso
3	Estoy muy cansado para hacer cualquier cosa

0	Mi apetito no es peor de lo habitual
1	Mi apetito no es tan bueno como solía serlo
2	Mi apetito está muy mal ahora
3	No tengo apetito de nada

0	No he perdido peso últimamente
1	He perdido más de 2 kg
2	He perdido más de 4 kg
3	He perdido más de 8 kg
¿Estás tratando de perder peso de manera intencional? Tacha: Sí No	

0	Yo no estoy más preocupado por mi salud que antes
1	Estoy preocupado acerca de problemas físicos como dolores, malestar estomacal o constipación
2	Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en algo más
3	Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en ninguna otra cosa

0	Yo no he notado algún cambio reciente en mi interés por el sexo
1	Estoy menos interesado en el sexo de lo que estaba
2	Estoy mucho menos interesado en el sexo ahora
3	He perdido completamente el interés por el sexo

Total	
-------	--

Nombre participante:		
Número:		
Sexo:	M	H
Edad:		
Entrevistó:		
Fecha:		

7. Inventario de Ansiedad de Beck

PREES Y AM

6

INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK

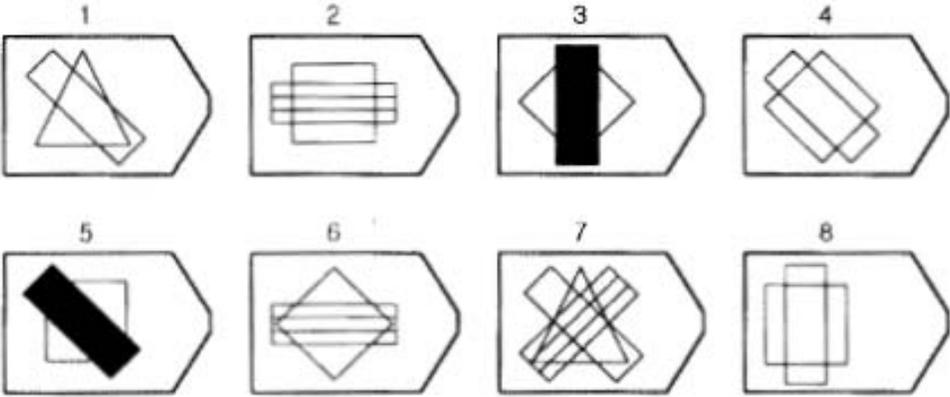
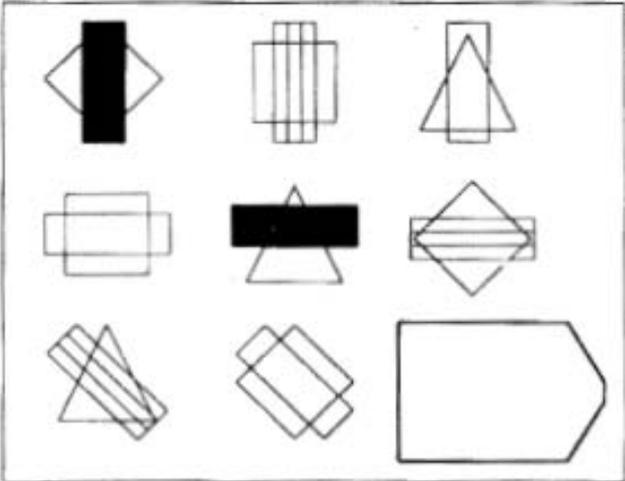
INSTRUCCIONES: Abajo en cada fila está una lista que contiene los síntomas más comunes de la ansiedad. Lee cuidadosamente cada afirmación e indica la columna que describe *cuánto te ha molestado cada síntoma durante la última semana, incluyendo el día de hoy*. Marca con una X en la columna correspondiente, según la intensidad de la molestia.

SÍNTOMA	Nada o poco	Más o menos	Moderadamente	Severamente
Entumecimiento, hormigueo				
Sensación de oleadas de calor-bochornos (sensación no debida al calor)				
Debilitamiento en las piernas				
Dificultad para relajarse				
Miedo a que le pase a uno lo peor				
Sensación de mareo				
Opresión en el pecho, latidos acelerados				
Inseguridad				
Terror				
Nerviosismo				
Sensación de ahogo				
Manos temblorosas				
Cuerpo tembloroso				
Miedo a perder el control				
Dificultad para respirar				
Miedo a morir				
Sentirse asustado				
Indigestión				
Debilidad				
Ruborización, sonrojamiento				
Sudoración (no debida a calor)				
	0	1	2	3

Total	
-------	--

Nombre del participante:		
Número de sujeto:		
Sexo:	M	H
Edad:		
Experimentador:		
Fecha:		

8. Matrices Progresivas de Raven



9. Retención de Dígitos, Escala de Inteligencia para Adultos-III

PRESYAM

13

NO AUTOAPLICABLE

RETENCIÓN DE DÍGITOS

Ambas pruebas son independientes.

Di al participante cada secuencia de números y aplica **ambos** ensayos de cada reactivo aunque el participante haya aprobado el primero. Leer a una velocidad de uno por segundo y haciendo una ligera inflexión de la voz en el último dígito de la secuencia.

Cada reactivo se califica con 0, 1 o 2 puntos, como sigue:

- 2 puntos si el participante aprueba ambos ensayos.
- 1 punto si el participante aprueba un sólo ensayo.
- 0 puntos si el participante falla en ambos ensayos.

Discontinuar después de obtener 0.

1. ORDEN DIRECTO

Lee las siguientes instrucciones: Voy a leer algunos números. Escucha con cuidado y cuando yo haya terminado, quiero que los repitas inmediatamente después. Di justo lo mismo que yo.

			Puntos
1	1A.	1-7	
	1B.	6-3	
2	2A.	5-8-2	
	2B.	6-9-4	
3	3A.	6-4-3-9	
	3B.	7-2-8-6	
4	4A.	4-2-7-3-1	
	4B.	7-5-8-3-6	
5	5A.	6-1-9-4-7-3	
	5B.	3-9-2-4-8-7	
6	6A.	5-9-1-7-4-2-8	
	6B.	4-1-7-9-3-8-6	
7	7A.	5-8-1-9-2-6-4-7	
	7B.	3-8-2-9-5-1-7-4	
8	8A.	2-7-5-8-6-2-5-8-4	
	8B.	7-1-3-9-4-2-5-6-8	

TOTAL	
--------------	--

2. ORDEN INVERSO

Lee las siguientes instrucciones: Ahora voy a decir otros números. Pero en esta ocasión cuando me detenga, quiero que los digas en sentido contrario de cómo te los dije. Por ejemplo, si yo digo 7-1-9 ¿qué dirías tú?

Si el participante responde correctamente: 9-1-7, di: Correcto. Y puedes empezar con el primer ensayo.

Sin embargo, si el participante responde incorrectamente dale la respuesta correcta y dile: No, tú deberías decir 9-1-7. Yo dije 7-1-9, de modo que para decirlo en sentido contrario, tú dirías 9-1-7. Ahora intenta con estos números. Recuerda, debes decirlos en orden contrario a cómo te los diga: **3-4-8**. NO PROPORCIONES AYUDA, sin importar si el participante responde de manera correcta o no prosigue con el ensayo 1.

			Puntos
1	1A.	2-4	
	1B.	5-7	
2	2A.	6-2-9	
	2B.	4-1-5	
3	3A.	3-2-7-9	
	3B.	4-9-6-8	
4	4A.	1-5-2-8-6	
	4B.	6-1-8-4-3	
5	5A.	5-3-9-4-1-8	
	5B.	7-2-4-8-5-6	
6	6A.	8-1-2-9-3-6-5	
	6B.	4-7-3-9-1-2-8	
7	7A.	9-4-3-7-6-2-5-8	
	7B.	7-2-8-1-9-6-5-3	

TOTAL	
-------	--

TOTAL RETENCIÓN DE DÍGITOS (total directo + total inverso):	
--	--

Puntuación máxima en dígitos en orden directo: 16 puntos. Puntuación máxima en dígitos en orden inverso: 14 puntos. PUNTUACIÓN MÁXIMA EN RETENCIÓN DE DÍGITOS: 30 puntos.

Nombre: _____
Sujeto: _____ Edad: _____
Fecha: _____ ID: _____

10. Inventario de Actividad Física de Yale (YPAS)

VDAAM

Cuestionario de Actividad Física de Yale (YPAS)

PRIMERA PARTE (no autoaplicable)

Instrucciones: Te voy a ir diciendo una lista de actividades comunes en la vida cotidiana. Indica por favor cuáles has realizado en **una semana típica durante el último mes**. Nos interesa todo tipo de actividad física que forme parte de tu rutina diaria de trabajo y ocio.

	TIEMPO A LA SEMANA
Respecto a las tareas domésticas o del hogar. ¿Cuánto tiempo pasas realizando las siguientes actividades durante una semana típica del último mes?	
Ir de Compras (supermercado, tienda de ropa)	__ h __ min
Subiendo escaleras llevando peso (cargando algo)	__ h __ min
Lavando Ropa (llenar y vaciar la lavadora, tendiendo y doblando ropa)	__ h __ min
Haciendo tareas domésticas ligeras (ordenar, sacudir, barrer, recoger la basura, arreglar plantas interiores, planchar, hacer las camas)	__ h __ min
Haciendo tareas domésticas pesadas (pasar la aspiradora, trapear, limpiar las paradas, mover muebles o cajas pesadas)	__ h __ min
Cocinar durante más de 10 minutos	__ h __ min
Servir comida durante más de 10 minutos (poner la mesa, trasladar la comida, servir la comida)	__ h __ min
Lavar platos durante más de 10 minutos	__ h __ min
Haciendo mantenimiento ligero (arreglar enchufes, mantenimiento y pequeñas reparaciones)	__ h __ min
Haciendo mantenimiento pesado (pintura, carpintería, lavar o encerar el coche)	__ h __ min
¿Has realizado otra actividad física relacionada con las tareas domésticas? Si (especificar): _____ No	__ h __ min
¿Has realizado alguna actividad física relacionada con las tareas de su trabajo/ocupación?	__ h __ min
Respecto a actividades de jardinería y exteriores ¿Cuánto tiempo pasas en una semana típica del último mes en las siguientes actividades?	
Trabajos de jardín exterior (podar, plantar, arrancar malas hierbas, cultivar, cortar, césped)	__ h __ min
Despejar caminos (barrer, trabajar con pala, rastrillo)	__ h __ min
Sobre el cuidado de otras personas, ¿Cuánto tiempo pasaste...?	
Cuidando personas mayores o discapacitadas (levantar, empujar silla de ruedas)	__ h __ min
Cuidando niños (levantar, llevar, bañar, pasear en carreta)	__ h __ min

1

A continuación te preguntaré sobre las actividades realizadas en tu tiempo libre. ¿Cuánto tiempo a la semana dedicaste a...?	
Caminar rápido durante más de 10 minutos	__ h __ min
Gimnasia, yoga, estiramientos	__ h __ min
Aerobics	__ h __ min
Bicicleta o bicicleta estática	__ h __ min
Natación	__ h __ min
Pasear o caminar relajadamente durante más de 10 minutos	__ h __ min
Tejer o coser	__ h __ min
Bailar	__ h __ min
Jugar a los bolos	__ h __ min
Jugar al golf	__ h __ min
Practicar deportes de raqueta (tenis, frontón, ping pong).	__ h __ min
Jugar billar	__ h __ min
Jugar cartas o dominó	__ h __ min
Actividad sexual	__ h __ min
¿Has practicado algún otro tipo de actividad física en tu tiempo libre? Si (especificar): _____ No	__ h __ min

Nombre: _____ _____
Sujeto: _____ Edad: _____
Fecha: _____ ID: _____

Cuestionario de Actividad Física de Yale (YPAS)

SEGUNDA PARTE (autoaplicable)

Instrucciones: El siguiente cuestionario tiene como objetivo evaluar el tiempo en general que dedicas a realizar actividades físicas intensas, moderadas y ligeras.

<p>1. Aproximadamente ¿Cuántas veces durante el último mes has participado en actividades intensas que duraron al menos <u>10 minutos</u>, y provocaron importantes aumentos en la respiración, pulso, cansancio de piernas o te hacían sudar?</p> <p>0. En ningún momento (→salta a la pregunta 3)</p> <p>1. 1-3 veces por mes</p> <p>2. 1-2 veces por mes</p> <p>3. 3-4 veces por mes</p> <p>4. 5 o más veces por mes</p>
<p>2. Aproximadamente ¿durante cuánto tiempo realizaste cada vez esta actividad vigorosa?</p> <p>1. 10-30 minutos</p> <p>2. 31-60 minutos</p> <p>3. Más de 60 minutos</p>
<p>3. Piensa en los paseos que has realizado durante el último mes. Aproximadamente, ¿cuántas veces al mes fuiste a pasear al menos <u>10 minutos</u> o más <u>sin parar</u> pero que <u>no fue</u> suficiente para causar grandes incrementos en la respiración, pulso, cansancio de piernas <u>ni</u> te hacían sudar?</p> <p>0. En ningún momento (→salta a la pregunta 5)</p> <p>1. 1-3 veces por mes</p> <p>2. 1-2 veces por mes</p> <p>3. 3-4 veces por mes</p> <p>4. 5 o más veces por mes</p>
<p>4. Cuando fuiste a pasear así, ¿durante cuantos minutos caminaste?</p> <p>1. 10-30 minutos</p> <p>2. 31-60 minutos</p> <p>3. más de 60 minutos</p>
<p>5. Aproximadamente ¿Cuántas horas al día pasas moviéndote de un lado a otro mientras hace cosas? (Realmente en movimiento)</p> <p>0. En ningún momento</p>

<ul style="list-style-type: none">1. Menos de 1 hora al día2. 1-3 horas al día3. 3-5 horas al día4. 5-7 horas al día5. 7 horas o más al día
<p>6. Piensa en cuanto tiempo pasaste de pie, como promedio, durante el último mes. Aproximadamente ¿Cuántas horas al día estuviste de pie?</p> <ul style="list-style-type: none">0. En ningún momento1. Menos de 1 hora al día2. 1-3 horas al día3. 3-5 horas al día4. 5-7 horas al día5. 7 horas o más al día
<p>7. Aproximadamente, en un día típico del último mes, ¿Cuántas horas pasaste sentado/a?</p> <ul style="list-style-type: none">0. En ningún momento1. Menos de 1 hora al día2. 1-3 horas al día3. 3-5 horas al día4. 5-7 horas al día5. 7 horas o más al día

Nombre: _____

Sujeto: _____ Edad: _____
Fecha: _____ ID: _____

11. Estímulos

