



Revista Chilena de Neuropsicología

ISSN: 0718-0551

editor@neurociencia.cl

Universidad de La Frontera

Chile

Sandoval, Carla; Ostrosky, Feggy
Efectos del polimorfismo Val108/158Met del gen dopaminérgico Catecol-O-metil transferasa COMT en
las funciones ejecutivas de preescolares
Revista Chilena de Neuropsicología, vol. 7, núm. 3, diciembre, 2012, pp. 115-121
Universidad de La Frontera
Temuco, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179324986004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Artículo de investigación

Efectos del polimorfismo Val^{108/158}Met del gen dopaminérgico Catecol-O-metiltransferasa COMT en las funciones ejecutivas de preescolares

Effects of dopamine gene polymorphism Val^{108/158}Met Catechol-O-methyltransferase COMT in executive functions in preschool

Carla Sandoval¹ & Feggy Ostrosky^{1*}

¹ Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. México D. F., México.

Resumen

El nivel de Dopamina en la Corteza Prefrontal se ha relacionado al desempeño de las Funciones Ejecutivas (FE). El objetivo de este estudio es explorar el efecto del polimorfismo funcional del gen COMT (Val/Val, Val/Met y Met/Met) en las FE de preescolares. Se utilizó la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas para niños, y se extrajo el ADN genómico según metodología estándar (N=248) de 3 a 6 años de edad (M=4.6). Se estudiaron las frecuencias genotípicas del gen COMT y se realizó un análisis de varianza (ANOVA one-way) estableciendo diferencias significativas con una $p < 0.05$. Los niños con el polimorfismo de baja actividad Met/Met puntúan significativamente mejor en relación a los niños con polimorfismo Val/Val en pruebas que requieren de Inhibición y los niños con el polimorfismo de alta actividad Val/Val resultan con un mejor rendimiento en pruebas relacionadas a MT, Planeación y Abstracción que los niños con polimorfismo Met/Met y Val/Met. Estos resultados parecen reflejar el papel de la enzima COMT como regulador de DA y que tanto el hipermetabolismo como el hipometabolismo tiene implicaciones importantes en las FE.

Palabras clave: funciones ejecutivas, dopamina, COMT, genética, niños

Abstract

The level of DA in the prefrontal cortex has been related to the performance on executive functions (EF). The objective of this study was to explore the effect of the COMT polymorphism (Val/Val, Val/Met, Met/Met) in the performance of EF in a population of preschool children. All subjects were evaluated with a Neuropsychological Battery and genomic DNA was extracted according to standard methodology (N=248) from 3 to 6 years of age (M=4.6). We studied genotypic frequencies of the COMT gene and an analysis of variance (one-way ANOVA) with post hoc analysis, establishing significant differences at $p < 0.05$. In Children with a low activity polymorphism Met/Met scored significantly better in relation to the children with polymorphism Val/Val in tests requiring inhibition and children with high activity polymorphism Val/Val had better performance on tests related to working memory, planning and abstraction than children with polymorphism Met/Met and Val/Met. These results seem to reflect the role of COMT enzyme as a regulator of DA and that both hypermetabolism and hypometabolism has important implications for the EF.

Keywords: executive functions, dopamine, COMT, genetic, children

Introducción

Los factores genéticos influyen en la cantidad y la actividad de diferentes enzimas necesarias en las vías metabólicas del organismo. La enzima COMT se encuentra en la parte inicial de la transformación metabólica de las Catecolaminas y es codificada por el gen COMT en el cromosoma 22q11, con una mutación que ocasiona en la posición 150 del péptido, el reemplazo de una guanina (G) por una adenina (A) que en la proteína se

manifiesta con la presencia de una metionina (Met) en vez de una valina (Val), en el codón 108 (forma soluble) o el codón 158 (forma unida a la membrana); por eso la denominación Val^{108/158}Met (Nokelainen y Flint, 2002). De este gen resultan 2 alelos polimórficos (Val=Valina o G= Guanina) y (Met= Metionina o A= Adenina) y da lugar a 3 genotipos: Val/Val con una alta capacidad de degradación postsináptica del neurotransmisor (NT), Met/Met con un menor catabolismo del NT (actividad enzimática cuatro veces menor que Val/Val) y el

* Correspondencia: feggy@servidor.unam.mx. Universidad Nacional Autónoma de México, Rivera de Cupia 110-71, Lomas de Reforma, México, D.F. 11930. Teléfono: +52 (55) 2 51 76 56.

Recibido: 19-12-11. Revisión desde: 26-04-12. Aceptado: 27-05-12

alelo heterocigoto Val/Met que muestra una actividad enzimática intermedia con respecto a los alelos codominantes Val y Met (Mannisto y Kaakkola, 1999). El gen Catecol-O-metiltransferasa (COMT) interviene de modo significativo en la regulación del sistema dopaminérgico al determinar la actividad de la enzima y la capacidad de degradar o inactivar las catecolaminas, especialmente en la Corteza Prefrontal (CPF) (Montage et al., 2008). Por lo que se ha sugerido es la principal enzima de los mamíferos involucrada en la degradación metabólica de la dopamina (DA) liberada en esta región (más del 60%) (Mannisto et al., 1999), al tener un efecto mayor que en otras regiones neurales como el estriado en donde existen mas transportadores de DA y se encuentran mejor situados que en la CPF, lo que la hace particularmente dependiente de mecanismos secundarios como la degradación por medio de COMT para inactivar la DA extracelular. Esta distinción de las características es importante ya que proporciona el mecanismo por el cual el efecto del polimorfismo genético afecta el metabolismo de la DA. (Diamond, 2004).

La DA es el NT catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC) de los mamíferos y participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad así como en la comunicación neuroendocrina. La DA se sintetiza a partir del aminoácido L-tirosina y existen mecanismos que regulan de manera muy precisa su síntesis y liberación. Se han identificado 5 tipos de receptores dopaminérgicos, acoplados a proteínas G y divididos en dos familias farmacológicas (D1 y D2) distribuidos en diversas áreas del SNC donde son responsables de las diversas acciones fisiológicas de la DA (Bahena et al., 2000). El estudio de estos sistemas y receptores dopaminérgicos del SNC ha sido de gran interés al observarse que diversas alteraciones en los niveles de transmisión de la DA en la CPF se relaciona con trastornos conductuales y cognitivos, en especial alteraciones en las Funciones Ejecutivas (FE). La relación entre las FE y la CPF ha sido señalada en diversos estudios tanto en poblaciones de adultos como poblaciones infantiles mediante la utilización de técnicas de neuroimagen (Stuss et al., 2000, 2002; Lie et al., 2006; Wagner et al., 2006) y con tareas cognitivas (Diamond, 1996, 2001, 2004, 2007; Blasi et al., 2005; Krugel et al., 2009; Lypsky et al., 2005; Barnett et al., 2007; Meyer-Linderberg et al., 2005).

Las FE son definidas por Lezak (1987) como la capacidad mental esencial para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y socialmente aceptada, también se han descrito como las habilidades cognoscitivas que nos permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de las tareas, la selección de la conducta, la flexibilidad en el trabajo cognoscitivo y su organización en el tiempo y en el espacio (Harris, 2005).

El objetivo principal de estas funciones de acuerdo a Collette et al. (2006) es facilitar la adaptación del individuo a situaciones nuevas y complejas yendo más allá de conductas habituales y automáticas; sin embargo, existe cierta controversia sobre la naturaleza de las FE, si es unitaria (Rodríguez-Aranda & Sudnet, 2006; Salthouse, 2005) o multifactorial (Cohen et al., 1996; Miyake, Fredman, & Emerson 2000; Baddeley, 1990; Anderson et al., 2001; Stuss & Levine, 2002; Diamond et al., 2002). Mediante estudios conductuales y análisis estadísticos, diversos investigadores como Miyake (2002) proponen que la naturaleza de las FE es multifactorial, ya que son constructos

independientes pero moderadamente relacionados, es decir que involucran varios procesos cognoscitivos independientes.

Estos factores o componentes principales son denominados entonces: Flexibilidad cognitiva "Shifting" (cambio entre tareas o sets mentales), Actualización "Updating" (monitorización y manipulación de información en línea en la memoria de trabajo) e Inhibición "Inhibition" (controlar la producción de respuestas predominantes automáticas). Sin embargo; existen otros procesos cognitivos dentro de las FE y que se encuentran relacionadas a la activación en la CPF. A continuación se describe brevemente en que consisten estas funciones.

La Flexibilidad Cognitiva (FC) se refiere a la capacidad de cambiar entre tareas en las que se requiere un mantenimiento activo de la información e inhibición. Se ha sugerido que tal ejecución involucra en gran medida el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral (CPF_{DL}), cuando el cambio de tarea implica el cambio del foco atencional a una dimensión diferente pues esto implica el procesamiento de información novedosa y por lo tanto mayor concentración (Diamond et al., 2002).

La Memoria de Trabajo (MT) es la capacidad de seleccionar el tipo de información relevante y evocarla, ignorando todo el cúmulo de información que hemos almacenado pero que no nos sirve en ese momento. Se deben ajustar cambios pertinentes de acuerdo a las demandas de la tarea que estamos realizando dejando por unos instantes el recuerdo que hacía un momento era importante y evocar otro tipo de información (Goldberg, 2001).

El proceso de Inhibición se ha definido como la capacidad de oponerse o resistir a realizar una actividad que no es apropiada o necesaria, no cediendo ante el primer impulso y dando una respuesta mas adecuada a cambio. (Diamond et al., 2007). Para que el niño haga una selección apropiada de la información pertinente y mantenga su atención (enfocada y sostenida) durante periodos prolongados es esencial que aprenda a inhibir respuestas que surgen de manera automática (Wodka et al., 2007).

Otra de las funciones mencionadas es la Planeación que se refiere a la anticipación a eventos o consecuencias futuras; el uso de objetivos e instrucciones para guiar la conducta; desarrollando apropiados pasos para lograr objetivos (Gioia, Espy, & Isquith, 2003).

La Abstracción es un componente mas de las FE y se refiere a la capacidad para analizar la información (implícita) presentada (Bungue & Zelazo, 2006).

Se han realizado diversas investigaciones en relación a estas FE y su interacción con factores genéticos, tanto en población infantil como en adulta. Diamond (2004) realizó un estudio de asociación entre el polimorfismo del gen COMT y FE en 39 niños (M=10 años) conformando un grupo M/M (n=9) M/V (n=16) y V/V (n=14) evaluados con tareas como Puntos mixtos y Auto-ordenamiento que requieren de la activación de la CPF y tareas como Rotación mental de la imagen corporal y de Recuerdo que requieren de la Corteza Parietal. En este estudio los resultados mostraron que la baja actividad del polimorfismo M/M resulta en un mejor rendimiento que con el genotipo V/V COMT en una tarea que requiere de memoria de trabajo e inhibición (Puntos mixtos) pero no así en la prueba de auto-ordenamiento que requiere de MT. Por lo que concluye señalando que el polimorfismo del gen COMT tiene un efecto selectivo en el sistema dopaminérgico de la CPF y las tareas que requieren de mayor MT e inhibición son mas sensibles a los niveles de DA en la CPF_{DL}.

Otro importante estudio es el de Taerk et al. (2004) en el que se intentó demostrar que el polimorfismo de la enzima COMT relacionado al catabolismo de la DA, modula los índices del control ejecutivo y el riesgo de TDAH. Con una muestra de 118 niños con TDAH agrupados de acuerdo al polimorfismo M/M $n=23$ (19.5%), 66 con polimorfismo V/M $n=66$ (56%) y un grupo de 29 polimorfismo M/M $n=29$ (24.5%) Obtuvieron que contrario a los resultados de estudios anteriores realizados con niños sanos y adultos con esquizofrenia, no se observan estos efectos del gen COMT en los niños con TDAH. Ellos sugieren que los resultados obtenidos podrían explicarse por factores como la corta edad de la muestra ($M=9$) y además de que posiblemente las pruebas utilizadas (WCST, TOL SOPT) requieren de la activación de la CPF pero son insensibles a los niveles de DA en esta región. Egan et al. (2001) señalan que el polimorfismo COMT está asociado con variaciones en la ejecución cognitiva y con la activación fisiológica de la CPF durante tareas de MT, áreas en las que la DA juega un papel muy importante. Concluyen que el polimorfismo M/M que cataboliza la DA de forma más lenta, está asociado con un mejor funcionamiento de la CPF en adultos.

Como se ha mostrado, la CPF parece ser la región neural más sensible a los niveles de DA al ser particularmente dependiente de la acción enzimática de COMT para la inactivación de la DA extracelular y así mantener el adecuado metabolismo en esta región; sin embargo, los procesos madurativos del Sistema Nervioso Central (SNC) no actúan simultáneamente en todas las regiones cerebrales, al parecer las áreas de proyección maduran antes que las asociativas, parte de las regiones caudales más primitivas y termina por las estructuras de mayor complejidad y evolución lo tiene importantes implicaciones en el desarrollo de las funciones cognitivas (Flechsig, 1920). Además es importante tomar en cuenta que la CPF además de ser una de las regiones de mayor desarrollo evolutivo, se conecta con prácticamente todo el cerebro, tanto con estructuras corticales como con estructuras subcorticales (núcleos de la base, núcleo amigdalino, diencefalo y cerebelo). Stuss y Benson (1986) señalan que la CPF, mantiene conexiones recíprocas con el sistema límbico, el sistema reticular activador y con áreas de asociación posterior.

En base a estos señalamientos y la investigación previa, el objetivo principal de este estudio es analizar la relación entre el polimorfismo del gen COMT y la ejecución cognitiva en niños, específicamente en Funciones Ejecutivas.

Metodología

Diseño

Este estudio es de tipo no experimental, exploratorio y descriptivo con un diseño transversal y comparativo con tres grupos independientes (homocigotos Met, Homocigotos Val y heterocigotos Val/Met). Se toma a la variable dependiente la puntuación de las subescalas de la Batería Neuropsicológica para niños, como variable independiente se encuentra el polimorfismo del gen COMT (val, met, val/met).

Sujetos

Se evaluaron a 248 niños sanos de 3 a 6 años de edad de una escuela privada del DF y una escuela pública del Estado de México.

Procedimiento

Para medir la variable dependiente, se aplicó la Batería de Funciones Ejecutivas para niños la cual incluye las siguientes tareas: Stroop Angel/Diablo (inhibición), hora de la comida (MT), cubos de Corsi en regresión (MT), Stroop Día/Noche (inhibición), categorización (flexibilidad), dígitos en regresión (MT), demora de la gratificación (inhibición), el Cartero (planeación), cajones (flexibilidad), puño/ dedo (inhibición), falsa creencia (teoría de la mente), falsa creencia de lugar (teoría de la mente), costo/ beneficio, laberintos (planeación), absurdos (abstracción), regalo demorado (inhibición). El análisis de cada uno de los procesos evaluados en los niños no está clasificado de acuerdo a su relación neuroanatómica ya que en esta población dichos procesos se encuentran en maduración y por lo tanto no es posible clasificarlo, además de que trabajan conjuntamente con otros procesos básicos.

Genotipificación

En cuanto a la variable independiente fue posible gracias al consentimiento de los padres para tomar una muestra de ADN a partir de células del epitelio bucal (exudado bucal) de los niños, utilizando un cepillo de citología (hisopo especializado). Para el análisis genético se contó con la colaboración de la MSc. Beatriz Camarena y el Dr. Alejandro Aguilar del Instituto Nacional de Psiquiatría (INP), se determinó la frecuencia de los polimorfismos Val/Val, Val/Met y Met/Met del gen COMT involucrado en la regulación de DA, este proceso se realizó mediante el procedimiento estándar que consiste en lo siguiente: las células del epitelio bucal fueron lisadas en buffer y tratadas con proteinasa K (10 mg/ml) a 56 °C por 24 horas. Se determinaron los genotipos de la enzima COMT con la técnica RFLP, después de la amplificación por PCR con primers específicos (Comt 1: 5' CTCATCACCATCGAGATCAA 3' y Comt 2: 5'CAGGTCTGACAACGGGTCA 3'). Se empleó 5 ng/mL de ADN, 2,5 mM dNTP, 25 mM Cl₂Mg y las siguientes condiciones: 38 ciclos, 3 min, desnaturalización inicial a 94° C; 12" a 94°C, 25" a 60°C, 30" a 72°C, para la fase de extensión inicial, seguido de 5 min a 72°C para la extensión final.

Análisis de datos

Se estudió la correlación entre las pruebas de FE con los polimorfismos genéticos por medio de un análisis de varianza (ANOVA one-way) con análisis a posteriori, estableciendo diferencias significativas con una $p<0.05$. Para el análisis descriptivo y de las relaciones entre las variables, tanto de los datos neuropsicológicos como los datos genéticos, se empleó la estadística inferencial y multivariada, utilizando el paquete estadístico SPSS v. 17.

Tabla 1. Estadística descriptiva de la muestra.

| Polimorfismo | <i>n</i> | Sexo | | Edad (<i>M</i>) | Grupo | |
|--------------|----------|------|-----|----------------------|---------|-------|
| | | F | M | | Florida | Calli |
| MET/MET | 83 | 44 | 39 | 4.9 | 67 | 17 |
| MET/VAL | 76 | 40 | 36 | 4.5 | 47 | 29 |
| VAL/VAL | 89 | 47 | 42 | 4.5 | 55 | 33 |
| Total | 248 | 131 | 117 | 4.6 | 169 | 79 |

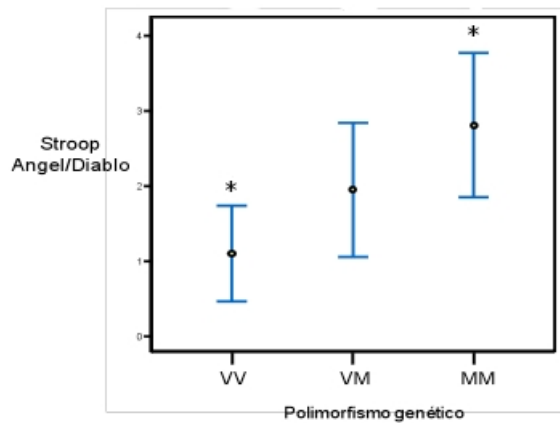


Figura 1. Prueba Stroop Ángel/Diablo (errores cometidos) – Control Inhibitorio. * $p < .05$ V/V – M/M $p = .011$

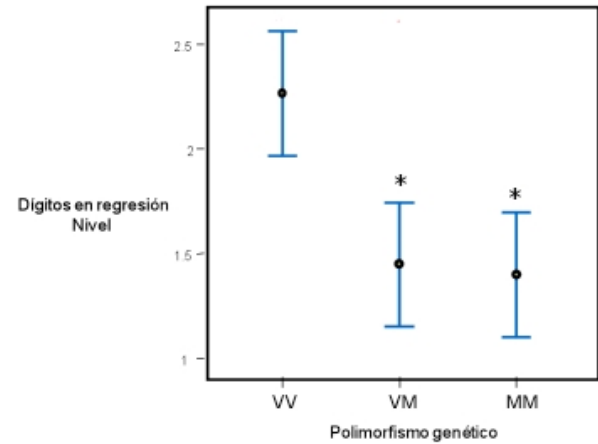


Figura 3. Prueba Dígitos en regresión (nivel) – Memoria de Trabajo. * $p < .05$ V/V – V/M ($p = .000$) V/V – M/M ($p = .000$)

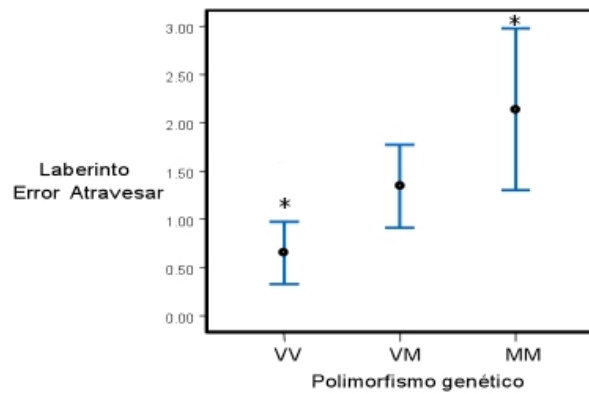


Figura 2. Prueba Laberinto (error atravesar) – Control Inhibitorio. * $p < .05$ V/V – M/M $p = .001$

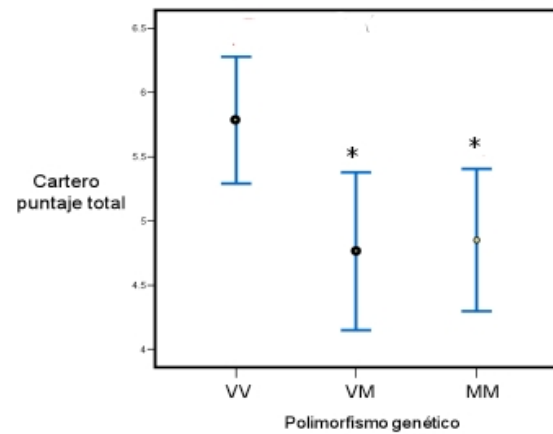


Figura 4. Prueba Cartero (Puntuación) – Planeación. * $p < .05$ V/V – V/M ($p = .031$) V/V – M/M ($p = .044$)

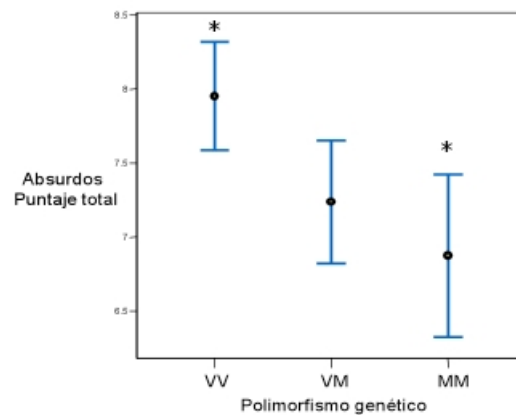


Figura 5. Prueba de Absurdos (Total) – Abstracción. * $p < .05$ V/V – M/M ($p = .002$)

Resultados

En la tabla 1 se muestran los resultados descriptivos de la muestra: de los 248 niños de 3 a 6 años de edad ($M=4.68$) se formaron los siguientes grupos de acuerdo al polimorfismo V/V=83 (33.5%), V/M=76 (30.6%) y M/M=89 (35.9%) de los cuales 131 son niñas y 117 niños.

Efectos genéticos en la cognición

En la prueba estadística utilizada para el análisis de los datos ANOVA (One-Way) con Post Hoc de Tukey's se encontró que existe una diferencia significativa en la comparación entre los grupos de polimorfismo en la tarea Stroop Ángel/Diablo en el número de errores cometido ($F=4.20$; $df=2$, $p<0.05$) es una prueba que requiere de control inhibitorio en la cual el niño debe ajustar su conducta a los requerimientos de la tarea, en esta subprueba el niño tenía que hacer lo que le indicara la figura del ángel e ignorar las instrucciones dadas por la figura del diablito, los niños con polimorfismo M/M puntuaron mejor al cometer un menor número de errores que los niños con polimorfismo V/V ($p<0.011$), mientras que los niños con polimorfismo V/M tuvieron un puntaje intermedio (ver figura 1).

De la misma manera, en la tarea Laberintos se encontró una diferencia significativa en la comparación entre grupos de polimorfismo en el error del tipo Atravesar ($F=6.39$; $df=2$, $p<0.05$) cometiendo un menor número de errores el grupo de niños con polimorfismo M/M. Esta tarea también requiere de la capacidad de inhibir una conducta inapropiada (ver figura 2).

En cuanto a las tareas relacionadas con la MT, se encontraron diferencias significativas en el nivel de la prueba Dígitos en regresión ($F=11.37$; $df=2$, $p<0.05$), en la cual los niños deben mantener en la memoria el orden secuencial de los dígitos que deben decir de forma regresiva inmediatamente después del examinador. Los niños que realizan mejor esta tarea son aquellos con polimorfismo V/V que los niños con polimorfismo V/M ($p<0.001$) y M/M ($p<0.000$) al alcanzar los primeros un mayor nivel (ver figura 3).

En la prueba del Cartero en la que el niño debe ordenar una serie de cartas que pertenecen a casas del mismo color, tomando en cuenta que no puede ir de reversa sobre la carretera y que solo puede tomar la carta de arriba del camión, el niño tiene que planear la forma en que acomodará las cartas en el camión repartidor de modo tal que ninguna casa se quede sin su carta. Las diferencias entre grupos ($F=4.117$, $df=2$, $p<0.05$) fueron entre el grupo de polimorfismo V/V que logró acomodar una mayor cantidad de cartas para repartir que los grupos V/M ($p<0.031$) y polimorfismo M/M ($p<0.044$) (ver figura 4).

Por último, en la tarea de Absurdos en la que a los niños se les presenta una serie de imágenes en las que deben detectar objetos o situaciones que no pertenezcan al contexto de la imagen. En esta tarea, la diferencia entre los grupos ($F=5.839$, $df=2$, $p<0.05$) se encontró entre los niños con polimorfismo V/V al detectar un mayor número de absurdos en las imágenes que M/M ($p<0.002$) (ver figura 5).

Discusión

El análisis genético, como el de COMT que afecta sistemas de neurotransmisión proporciona importante información sobre la modulación neuroquímica necesaria para el buen funcionamiento de procesos cognitivos dependientes de la activación de la CPF (Diamond, 2004). Los resultados encontrados en este

estudio no son totalmente consistentes con los mostrados en investigaciones previas realizadas con niños pequeños y sanos, en los que se muestra que el polimorfismo M/M resulta en un mejor rendimiento en pruebas de MT e Inhibición que aquellos con polimorfismo V/V y que dependen de la CPFDL (Diamond, 2004; Barnett et al., 2009).

Estudios como el de Diamond (2009), muestra que el polimorfismo M/M resulta en un mejor rendimiento que los niños con polimorfismo V/V en pruebas de Inhibición como las tipo Stroop, sin embargo; las diferencias significativas en la ejecución de estas pruebas pueden resultar diferentes de acuerdo al componente emocional, cognitivo o motor que contengan. Nuestros resultados muestran diferencia significativa en pruebas que requieren de inhibición con componente emocional y motor. Esto se ha relacionado con la apropiada toma de decisiones y el adecuado funcionamiento de la Corteza Frontomedial.

Por otro lado, Winstanley et al. (2006) realizó un estudio utilizando fármacos agonistas de DA en los que se muestran efectos contradictorios en la inhibición/impulsividad: se observa un aumento de la impulsividad motora y al mismo tiempo una disminución en la elección de respuestas impulsivas. Lo que sugiere que diferentes formas de inhibición deben de sustentarse sobre distintos mecanismos neurales, además debe tenerse en cuenta que el efecto de la DA sobre la conducta inhibitoria está modulada también por la integridad del sistema serotoninérgico que a su vez está implicado en procesos como MT.

COMT tiene un efecto selectivo en la ejecución de tareas que requieren de inhibición motora ya que al mantenerse por mas tiempo una mayor cantidad de DA extracelular en la CPF, los niños M/M parecen mostrar una mayor capacidad para inhibir las respuestas motoras impulsivas (Stroop A/D y Laberintos – error atravesar) lo que es consistente con los estudios previos realizados sobre los niveles de DA en la CPF (Dias et al., 1997; Solanto, 2002; Allen et al., 1998; Winstanley et al., 2006; Bechara et al., 1997), en los que a su vez se muestra que un mayor nivel de DA en la CPF se relaciona también con la inhibición de respuestas hacia pensamientos interferentes, lo que mejora el proceso de MT (Dígitos en regresión), se elaboran estrategias (Planeación - Cartero) y se tiene un mejor control emocional y en general cognitivo (Abstracción - Absurdos). En estos estudios se ha mostrado que son la COF y la CPFVM las que se encuentran mayormente implicadas en los distintos aspectos de la inhibición: tanto de respuesta como de elección (Kirkham, 2003).

En suma, podemos señalar que tanto el hipometabolismo como el hipermetabolismo de la DA afectan a las funciones cognitivas, sobre todo a las que son mediadas por la CPF ya que esta región es mas dependiente de mecanismos secundarios como la recaptura por medio del DAT o la inactivación enzimática para mantener la homeostasis, por lo que el papel que desempeña la enzima COMT regulada por el gen del mismo nombre, podría determinar el desempeño de algunos procesos básicos de las Funciones Ejecutivas en los niños.

Los procesos principales relacionados al metabolismo de la DA son: Inhibición, Memoria de Trabajo Planeación, Abstracción y actúan de forma simultanea a pesar de las divisiones neuroanatómicas sugeridas, lo que corresponde al modelo Multifactorial.

Además, debemos tomar en cuenta que son muchos los moduladores del desempeño ejecutivo durante la maduración y el periodo preescolar: características de la crianza, estado de

salud y nutricional del niños y papás, temperamento del niño y el nivel socioeconómico.

Limitaciones

El gen COMT tiene influencia en el S. DA, pero no como factor único, sino en interacción con otros genes y con factores ambientales. El hecho de la diferencia de los polimorfismos no necesariamente lleva a que debe haber grandes diferencias en los niveles de expresión de la proteína, por consecuencia grandes diferencias en la cantidad de DA disponible, por lo cual, el probable efecto del cambio polimórfico en la varianza del fenotipo es de esperarse que sea menor y solo se acentuará en muestras muy grandes. Por lo tanto, se sugiere el estudio posterior de los factores ambientales que participan en la modulación neuroquímica del sistema dopaminérgico.

Repercusiones

Es un estudio realizado con una muestra apropiada de niños pequeños y sanos, además evaluados con un numero importante de pruebas neuropsicológicas. Por otra parte, el estudio del aspecto genético molecular a nivel individual y poblacional y su relación de con los procesos comportamentales y cognitivos son una estrategia para desarrollar el conocimiento y poder enfrentar a las enfermedades en general y en particular a las neurológicas.

Agradecimientos

Los resultados encontrados en este estudio se obtuvieron gracias a la colaboración del equipo de trabajo del Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología que dirige la Dra. Ostrosky en la UNAM. Se contó con la colaboración de la MSc. Beatriz Camarena y el Dr. Alejandro Aguilar del Instituto Nacional de Psiquiatría (INP) y con la Dra. Sofía Sánchez del Instituto de Nutrición del Distrito Federal.

Referencias

Anderson, P., & Anderson, V. (2001). Standardization of the Contingency Naming Test (CNT) for school-age children: a measure of reactive flexibility. *Clinical Neuropsychological Assessment*, 4, 119-136.

Baddeley, A. D. (1990). *Human memory: theory and practice*. Oxford: Oxford University Press.

Bahena-Trujillo, R., Flores, G., & Arias-Montano, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11, 39-60.

Barnett, J., Jones, P., Robins, T., & Muller, U. (2007). Effects of the catechol-O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Molecular Psychiatry*, 12, 502-509.

Barnett, J., Heron, J., & Goldman, D. (2009). Effects of Catechol-O-Methyl-transferase on Normal Variation in the Cognitive Function of Children. *The American Journal of Psychiatry*, 166, 909-916.

Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275, 1293-1295.

Blasi, G., Mattay, V., Bertolino, A., Elvevag, B., Callicot, J., Das, S., Kolachana, B., Egan, M., Goldberg, T., & Weinberger, D. (2005). Effect of Catechol-O-Methyltransferase val¹⁵⁸met Geno-

type on Attentional Control. *The Journal Neuroscience*, 25(20), 5038-5045.

Bunge, S., & Zelazo, P. (2006). A Brain-Based Account of the Development of Rule Use in Childhood. *Psychological Science*, 15(3), 118-121.

Cohen J. D., Braver, T., & O'Reilly, R. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 14, 433-443.

Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 7, 411-417.

Diamond, A., Briand, L., Fossella, J., & Gehlbach, L. (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *American Journal of Psychiatry*, 161, 125-132.

Diamond, A., & Goldman-Rakic P. S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 74, 24-40.

Diamond, A. (2007). Consequences of variations in genes that affect dopamine in prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 67, 161-170.

Diamond, A. (2002). *A model system for studying the role of dopamine in prefrontal cortex during early development in humans*. En Johnson y Munakata, Gilmore (eds.), *Brain Development and Cognition*. Blackwell Publishers, 466-503.

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

Diamond, A., Barnett, W., Thomas, J., & Munro, S. (2007). *Science*, 30, 1388.

Diamond, A., & Doar, B. (1989). The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed response task. *Developmental Psychobiology*, 74, 24-40.

Diamond, A. (2006). *The early development of executive functions*. En Bialystok y Craik (eds.), *Lifespan Cognition: Mechanisms of Change*. NY: Oxford University Press.

Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380, 69-72.

Egan, M., Goldberg, T., Kolachana, B., Callicott, J., Mazzanti, C., Goldman, D., & Weinberger, D. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academic Sciences USA*, 98, 6917-6922.

Flechsig, P. (1920). *Anatomie des Menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf Myelogenetischer Grundlage*. Leipzig. En Klingberg, T., Forssberg, H., Westerberg, H. (2002) Increased Brain Activity in Frontal and Parietal Cortex Underlies the Development of Visuospatial Working Memory Capacity during Childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 1-10.

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

Goldberg, E. (2001). *El Cerebro Ejecutivo: lobulos frontales y mente civilizada*. Crítica, Barcelona.

Harris, L. (2005). *Psychology*. Wiley Publishing, Inc. Canada.

Kirkham, N., Cruess, L., & Diamond, A. (2003). Helping children apply their knowledge to their behavior on a dimension-switching task. *Developmental Science*, 6(5), 449-467.

Krugel, L., Biele, G., Mohr, P., Li, S., & Heekeren, H. (2009). Genetic enetic variation in dopaminergic neuromodulation influences the ability to rapidly and flexibly adapt decisions. *Proceedings of the National Academic of Science PNAS*, 106(42), 17951-17956.

Lezak, M. (1983). *The problem of assessing executive functions*. Neuropsychological assessment (2a. ed.) New York: Oxford University Press.

- Lie, C., Specht, K., Marshall, J., & Fink, G. (2006). Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *NeuroImage*, 30(3), 1038-1049.
- Lypsky, R., Sparling, M., Ryan, L., Xu, Ke., Salazar, A., Goldman, D., & Warden, D. (2005). Association of COMT Val158Met Genotype with Executive Functioning Following Traumatic Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 17, 465-471.
- Mannisto, P., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the New Selective COMT Inhibitors. *Pharmacological Reviews*, 51(4), 593-628.
- Meyer-Lindenberg, A. et al. (2005). Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nature Neuroscience*, 8(5), 594-596.
- Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Nokelainen, P., & Flint, J. (2002). Genetic effects on human cognition: lessons from the study of mental retardation syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72, 287-296.
- Rodriguez-Aranda, C., & Sundet, K. (2006). The frontal hypothesis of cognitive aging: Factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals. *Journal of Genetic Psychology*, 167, 269-287.
- Salthouse, T. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology*, 19, 532-545.
- Solanto, M. (2002). Dopamine dysfunction in AD/HD: Integrating clinical and basic neuroscience research. *Behavioural Brain Research*, 130, 65-71.
- Stuss, D. T., & Benson, D. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin*, 95, 3-28.
- Stuss, D. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition*, 20, 8-23.
- Stuss, D., & Alexander, M. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63, 3-4.
- Stuss, D., & Levine, B. (2002). Adult Clinical Neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53, 401- 433.
- Taerk, E., Grizenko, N., Ben Amor, L., Lageix, P., Mbekou, V., Deguzman, R., Torkaman-Zehi, A., Stepanian, M., Baron, C., & Joobar, R. (2004). *Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val^{108/158} Met* polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Medical Genetics*, 10, 1186-1471.
- Wagner, K., Jonas, J., Findling, R., Ventura, D., & Saikali, K. (2006). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Escitalopram in the Treatment of Pediatric Depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(3), 280-288.
- Wodka, E., Mahone, E., Blankner, J., Gidley, L., Fotedar, S., Dencikla, M., & Mostofsky, S. (2007). Evidence that response inhibition is a primary deficit in ADHD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(4), 345-356.
- Winstanley, C., Theobald, D., Dalley, J., Cardinal, R., & Robbins, T. (2006). Double Dissociation between Serotonergic and Dopaminergic Modulation of Medial Prefrontal and Orbitofrontal Cortex during a Test of Impulsive Choice. *Oxford Journals*, 16, (1), 106-114.