

Giomar Jiménez Figueroa

Psicóloga, Magíster en Neuropsicología. Universidad Simón Bolívar. Docente Investigadora Grupo Neurociencias del Caribe.

Carlos Ardila Duarte

Biólogo, Universidad del Atlántico. Magíster en Neuropsicología, Universidad Simón Bolívar.

Liliana Navarro Muñoz

Licenciada en Lenguas Modernas, Universidad del Atlántico; Psicóloga, Universidad Simón Bolívar; Magíster en Neuropsicología, Universidad Simón Bolívar.

Zuli Romero De la Hoz

Ingeniera de Sistemas, Universidad Simón Bolívar

Juan Manuel Rúa Ascar

Ingeniero de Sistemas, Universidad Simón Bolívar

Nallig Leal Narváez

Ingeniera de Sistemas, Universidad de Antioquia. Magíster en Ingeniería énfasis en Informática, Universidad de Antioquia.

Elida Martínez Velasco

Psicóloga, Universidad Metropolitana. Magíster en Neuropsicología, Universidad Simón Bolívar.

El grupo Neurociencias del Caribe presenta en este libro los avances de los distintos trabajos de investigación que ha realizado en los últimos seis años. Se constituye en el tercer libro producto de investigación publicado desde la creación del Grupo en el año 2003. En él se conjugan los esfuerzos de todos sus integrantes, profesionales de varias disciplinas, de la salud y la educación, que de una manera constante y disciplinada vienen realizando investigaciones en temas relacionados con las neurociencias, haciendo especial énfasis en las neurociencias cognitivas.

Se abordan temas que se vienen trabajando desde hace más de diez años, como es el Trastorno por Déficit de Atención, pero como es natural, se puede apreciar una gran evolución en la profundidad, flexibilidad y coherencia de las investigaciones, en las que además, del enfoque neuropsicológico en el que se venía enfatizando, se incluyen los aspectos genéticos y moleculares que enriquecen mucho más los resultados y productos generadores de nuevo conocimiento por parte del Grupo.

ISBN 978-958-8715-56-8



Pedro Puentes Rozo

GRUPO NEUROCIENCIAS DEL CARIBE - TRAYECTORIA INVESTIGATIVA 2009 - 2014

GRUPO NEUROCIENCIAS DEL CARIBE

Trayectoria Investigativa
2009 - 2014

Pedro Puentes Rozo - Compilador



Pedro Puentes Rozo

Psicólogo Clínico, Universidad del Norte. Magíster en Neuropsicología, Universidad de San Buenaventura de Medellín. Doctor en Psicología con Orientación en Neurociencia Cognitiva Aplicada, Universidad Maimónides, Argentina. Líder Grupo Neurociencias del Caribe, Universidad Simón Bolívar - Universidad del Atlántico.

Manuel Sánchez Rojas

Neurocirujano, Universidad Nacional. Docente-Investigador Grupo Neurociencias del Caribe, Universidad Simón Bolívar.

Martha Lucía Cervantes Henríquez

Psicóloga, Candidata a Magíster en Genética, Universidad Simón Bolívar. Docente-Investigadora Grupo Neurociencias del Caribe, Universidad Simón Bolívar

Andrés Pinzón Velasco

Biólogo, Universidad Nacional de Colombia. Doctor en Ciencias Biológicas, Universidad de los Andes.

Johan Acosta López

Psicólogo, Universidad Simón Bolívar. Magíster en Neuropsicología, Universidad San Buenaventura-Medellín. Investigador Grupo Neurociencias del Caribe, Universidad Simón Bolívar.

G R U P O
**NEUROCIENCIAS
DEL CARIBE**

Trayectoria Investigativa
2 0 0 9 - 2 0 1 4



G R U P O
**NEUROCIENCIAS
DEL CARIBE**

Trayectoria Investigativa
2 0 0 9 - 2 0 1 4





PRESIDENTA SALA GENERAL
ANA BOLÍVAR DE CONSUEGRA

RECTOR FUNDADOR
JOSÉ CONSUEGRA HIGGINS (q.e.p.d.)

RECTOR EJECUTIVO
JOSÉ CONSUEGRA BOLÍVAR

DIRECTORA INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
MARÍA DE LOS ÁNGELES PÉREZ HERNÁNDEZ

DEPARTAMENTO DE PUBLICACIONES
FRANCISCO JAVIER VÁSQUEZ DE LA HOZ

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN
NEUROCIENCIAS DEL CARIBE**
PEDRO PUENTES ROZO

GRUPO NEUROCIENCIAS DEL CARIBE

Trayectoria Investigativa 2009-2014

Pedro Puentes Rozo®, *Manuel Sánchez Rojas*®,
Martha Lucía Cervantes Henríquez®, *Andrés Pinzón Velasco*®,
Johan Acosta López®, *Giomar Jiménez Figueroa*®,
Carlos Ardila Duarte®, *Liliana Navarro Muñoz*®,
Zuli Romero De la Hoz®, *Juan Manuel Rúa Ascar*®,
Nallig Leal Narváez®, *Elida Martínez Velasco*®

ISBN: 978-958-8715-56-8

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema recuperable o transmitida en ninguna forma por medios electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros, sin la previa autorización por escrito de Ediciones Universidad Simón Bolívar y de los autores. Los conceptos expresados de este documento son responsabilidad exclusiva de los autores y no necesariamente corresponden con los de la Universidad Simón Bolívar y da cumplimiento al Depósito Legal según lo establecido en la Ley 44 de 1993, los Decretos 460 del 16 de marzo de 1995, el 2150 de 1995, el 358 de 2000 y la Ley 1379 de 2010.

Ediciones

Universidad Simón Bolívar®
Carrera 54 No. 59-102
<http://publicaciones.unisimonbolivar.edu.co/edicionesUSB/>
dptopublicaciones@unisimonbolivar.edu.co
Barranquilla - Cúcuta

Impresión:

Editorial Mejoras
Calle 58 No. 70-30
info@editorialmejoras.co
editorial_mejoras@yahoo.com
www.editorialmejoras.co

**A este libro se le aplicó
Patente de Invención No. 29069**

Julio de 2014
Barranquilla

Printed and made in Colombia

Grupo neurociencias del Caribe: trayectoria investigativa 2009-2014 / Pedro Puentes Rozo ... [et al.]. – Barranquilla: Universidad Simón Bolívar, 2014.

234 p.; 17x24 cm.
ISBN: 978-958-8715-56-8

1. Neuropsicología – Investigaciones 2. Cognición – Investigaciones 3. Trastornos del conocimiento – Investigaciones 4. Neurociencias cognitivas – Investigaciones 5. Psicología clínica. I. Puentes Rozo, Pedro. II. Sánchez Rojas, Manuel. III. Cervantes Henríquez, Martha Lucía. IV. Pinzón Velasco, Andrés. V. Acosta López, Johan. VI. Jiménez Figueroa, Giomar. VII. Ardila Duarte, Carlos. VIII. Navarro Muñoz, Liliana. IX. Romero De la Hoz, Zuli. X. Rúa Ascar, Juan Manuel. XI. Leal Narváez, Nallig. XII. Martínez Velasco, Elida.

616.8072 G892 2014 cd 21 ed.

Universidad Simón Bolívar-Sistema de Bibliotecas

Tabla de Contenido

| | |
|---|-----|
| Prólogo | 7 |
| Presentación | 13 |
| CAPÍTULO 1 | |
| Tiempos de reacción en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad | 15 |
| CAPÍTULO 2 | |
| Análisis de modelos de redes neuronales artificiales, para un sistema de diagnósticos de migrañas con aura y sin aura | 51 |
| CAPÍTULO 3 | |
| Modelo de la red de interacción proteína-proteína del gen DAT1/SLC6A3 en relación al trastorno por déficit de atención e hiperactividad en humanos | 79 |
| CAPÍTULO 4 | |
| Memoria operativa y comprensión lectora en niños escolarizados de 9 a 11 años de edad | 139 |
| CAPÍTULO 5 | |
| Alteraciones de la memoria operativa en niños de 6 a 11 años escolarizados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la ciudad de Barranquilla | 187 |

PRÓLOGO

Neurociencias Cognitivas

El estudio de la relación entre la actividad del sistema nervioso y las funciones relacionadas con el conocimiento y la conciencia humana, ha sido desde siempre, de gran interés investigativo. En las últimas tres décadas, se han logrado los avances más importantes en lo que se refiere a desentrañar la manera como el cerebro representa la realidad, sirviendo de instrumento para su transformación por parte del ser humano.

El estudio de la relación cerebro-mente, sigue siendo el interés fundamental de las neurociencias cognitivas entendidas como una rama de las neurociencias que busca entender cómo la función cerebral da lugar a las actividades mentales, tales como la percepción, la memoria, el lenguaje e incluso la conciencia (Albright & Neville, 2000; Gazzaniga, 1984, 1995, 2000b; Kosslyn & Andersen, 1992; Kosslyn & Shin, 1992; Posner & DiGirolamo, 2000; Waldrop, 1993, citados por Escera, 2004). La Neurociencia Cognitiva es un área académica que se ocupa del estudio científico de los mecanismos biológicos subyacentes a la cognición, con un enfoque específico en los sustratos neurales de los procesos mentales y sus manifestaciones conductuales. Es una rama tanto de la Psicología así como de la Neurociencia unificando e interconectando con varias subdisciplinas tales como Psicología Cognitiva, Psicobiología y Neurobiología.

Los neurocientíficos partimos de una concepción transdisciplinar de la ciencia, en cuanto a que esta puede estar conformada por distintos profe-

sionales provenientes de lo que se considera en la actualidad ciencias independientes (Psicología, Neurología, Fisiología, Biología) y que contribuyen desde su área de conocimiento a generar una nueva dimensión científica mucho más compleja, pero a la vez mucho más explicativa del ser humano, la dimensión de las Neurociencias (Puentes & Manotas, 2008). De esta manera se abordan en la actualidad multiplicidad de aspectos de la cognición animal y humana, que abarcan un gran número de áreas de interés tales como: redes neuronales, solución de problemas, cognición social, neuropsicología de procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas, entre otros.

Las Neurociencias Cognitivas por tanto pretenden dar respuestas a cómo se origina y desarrolla la actividad cognitiva más compleja del ser humano Antonio Damasio (2010) en su libro *Y el cerebro creó al hombre* se pregunta ¿cómo el cerebro creó al hombre en tanto ser con emociones, sentimientos, ideas y el yo? Este autor también considera que la conciencia permitió a los seres humanos adquirir la capacidad de la regulación de la vida mediante una “colección de instrumentos culturales: el intercambio económico, las creencias religiosas, las convenciones sociales, y las reglas éticas, las leyes, las artes, las ciencias y la tecnología”. Todos estos aspectos se pueden considerar dimensiones humanas que se generan en y de acuerdo al contexto socio-histórico.

El Grupo Neurociencias del Caribe desde sus inicios ha venido realizando investigaciones que se enmarcan dentro de esta área del conocimiento; su énfasis en un principio fueron los estudios en Neuropsicología, pero en la medida en que ha ido creciendo se han generado nuevas dimensiones de investigación, es así como además de las investigaciones neuropsicológicas, se abordan temas de las Neurociencias Cognitivas como son: Un estudio ex-post facto de la teoría de la mente en niños escolarizados diagnosticados con Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad, cuyo

objetivo fue determinar las características de la Teoría de la Mente (ToM) en el Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad. Como variables se evaluaron las atribuciones de falsas creencias, el lenguaje pragmático y atribuciones a la mirada; la evaluación de estas variables conforma los objetivos específicos. Para el estudio se empleó el diseño ex-post facto, con comparación de grupos de casos y controles; los instrumentos empleados fueron la tarea de atribución de falsas creencias, el test de la mirada y el test de las historias extrañas de Heppé; se contó con una muestra de 36 sujetos divididos en dos grupos. Uno de casos (18 niños con TDAH) y uno de controles (18 niños sanos). Los resultados mostraron que el grupo de casos presenta diferencias significativas con respecto al grupo control, mostrando un rendimiento inferior en las tareas de atribución de falsa creencia, y lenguaje pragmático. No se presentaron diferencias significativas en la atribución a la mirada. Se concluye que la ToM puede presentarse como un factor explicativo de las deficiencias en habilidades sociales que tienen los niños con TDAH (Pineda & Puentes, 2013).

Del mismo modo, se ha estudiado el Déficit en Habilidades Sociales en Niños con Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad, evaluados con la Escala BASC (Puentes Rozo y otros, 2014). Se analizaron las Habilidades Sociales (HS) de 159 niños de ambos sexos y escolarizados, con Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad (TDAH), entre los 6 y los 11 años de edad. La valoración de las HS se realizó con la escala Behavioral Assessment System for Children para padres y maestros. Los resultados mostraron que los niños con TDAH presentan puntajes más bajos en las dimensiones de habilidades sociales como escuchar, esperar turnos, reconocer señales sociales y tener capacidad de adaptabilidad. Sin embargo, en compañerismo los participantes con TDAH combinado poseen habilidades semejantes a los no afectados. Esto replantea lo encontrado en la mayoría de los estudios en donde únicamente se evidencian deficiencias (Puentes Rozo y otros, 2014).

Por último, en el 2012 se realizó una investigación con el objeto de determinar las autopercepciones que tienen menores infractores que se encuentran recluidos en un Centro de Rehabilitación al Menor infractor de la ciudad de Barranquilla, teniendo en cuenta, cómo se autodefine el menor infractor en relación con sus actitudes, deseos, expectativas, voliciones y valoraciones. Se tomó una muestra de 56 participantes en edades entre los 15 y los 18 años y se dividieron en dos grupos: casos (N=26) compuesto por menores infractores de la ley colombiana institucionalizados y controles (N=26) jóvenes estudiantes que no presentan antecedentes penales del mismo estrato social. El instrumento de recolección de información fue el BASC versión autoinforme. Para revisar las variables se hizo un análisis de normalidad con la prueba Z Kolmogorov-Smirnov para dos muestras independientes, y se aplicó la prueba T de student para diferencias de medias para los puntajes que presentaron una distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para aquellos que presentaron una distribución no paramétrica. Se encontraron diferencias significativas en la autoevaluación que hacen los menores respecto a las dimensiones tanto clínicas como adaptativas del BASC Autoinforme que demuestran que los menores infractores presentan indicativos clínicos muy significativos asociados a somatización, depresión, estrés social, actitud hacia el colegio, atipicidad, actitud hacia los profesores, *locus* de control, sensación de inadecuación y dificultades en el establecimiento de relaciones interpersonales satisfactorias. No hay diferencias entre los grupos en lo que respecta a búsqueda de sensaciones, ansiedad, autoconfianza y autoestima, lo que implica que estos son elementos que desde una teoría de la personalidad que se concentra en las capacidades cognoscitivas del ser humano, pueden ser utilizados en los programas de reinserción (Puentes Roza y otros, 2012).

Un último aspecto a resaltar, que evidencia las fortalezas del Grupo Neurociencias del Caribe, en la investigación en Neurociencias Cognitivas,

es la publicación de este libro que muestra un gran avance en la investigación sobre el Trastorno por Déficit de Atención (TDAH), en el que se puede apreciar su carácter cada vez más transdisciplinario, de tal manera que en la actualidad lleva a cabo el primer estudio en la costa Atlántica colombiana sobre endofenotipos complejos del TDAH, que incluyen estudios de secuenciación genética, y análisis molecular; además se hizo un estudio bioinformático de interacción de proteína-proteína (SLC6A3), en relación con el TDAH, que es el primero en utilizar herramientas bioinformáticas, para predecir cómo la expresión influye en las manifestaciones clínicas de este cuadro.

Alejandra Arboleda Ramírez

REFERENCIAS

- Damasio, A. (2010). *Y el cerebro creó al hombre*. Barcelona: Ediciones Destino, S.A.
- Escera, C. (2004). Aproximación histórica y conceptual a la Neurociencia Cognitiva. *Cognitiva*, 16(2).
- Pineda, W.F. & Puentes, P. (2013). Estudio ex-post facto de la teoría de la mente en niños escolarizados diagnosticados con trastorno por déficit de atención-hiperactividad. *Revista Tesis Psicológica*, 8(2), 144-161.
- Puentes, P. & Manotas, E. (2008). Laboratorio de Neurociencias Cognitivas: Plan de Desarrollo. Documentos Bolivarianos de Investigación. Colombia: Ediciones Universidad Simón Bolívar.

Puentes Rozo, P., Acosta López, J., Jiménez Figueroa, G., Pineda Alhucema, W., Cervantes Henríquez, M., Núñez Barragán, M., Sánchez Rojas, M. (2012). Autopercepciones clínicas y adaptativas de menores infractores a través de la prueba BASC autoinforme. Poster presentado en el VII Congreso Internacional Cerebro y Mente, Medellín, 2012.

Puentes Rozo, P., Jiménez Figueroa, G., Pineda Alhucema, W., Pimienta Montoya, D., Acosta López, J., Cervantes Henríquez, M. L., ... Sánchez Rojas, M. (2014). Déficit en habilidades sociales en niños con Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad, evaluados con la escala BASC. *Revista Colombiana de Psicología*, 23(1), 95-106.

Presentación

Este libro pretende integrar algunas de las investigaciones realizadas en el interior del Grupo Neurociencias del Caribe en los últimos seis años (2009-2014), producto del trabajo de un equipo interdisciplinario empeñado en realizar investigaciones rigurosas y de calidad para ofrecer así información idónea que se constituya en una fuente de información para futuras investigaciones.

Estos trabajos se encuentran agrupados bajo la línea de investigación Neuropsicología del Desarrollo, que encierra el estudio del funcionamiento cognoscitivo del individuo en relación con el funcionamiento cerebral durante el ciclo vital y en su contexto socio-cultural y los factores de riesgo que lo alteran. Es así como los temas principales de estas investigaciones se relacionan con trastornos del neurodesarrollo como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y otros problemas de salud con implicaciones neurológicas como las migrañas. Es de resaltar que se amplían los horizontes de la investigación del Grupo ya que aunque la producción de trabajos se refiere mayormente a las investigaciones sobre Trastorno de Déficit de Atención, los trabajos no solo incluyen las dimensiones tradicionales de Neuropsicología, Psiquiatría y Neurología, sino que se abordan otras dimensiones de la investigación en Neurociencias, como lo es la Bioinformática, los estudios sobre tiempos de reacción y trabajos experimentales que permiten obtener información más integral sobre diferentes aspectos de un mismo fenómeno.

Se vislumbra entonces un proceso de transformación del Grupo que seguramente en los próximos años dará origen a la creación de nuevas líneas y ejes temáticos, además de la Neuropsicología. Es así cómo en nuestras investigaciones actuales se abordan temas como los endofenotipos de distintos trastornos, que nos acercan mucho más a las ciencias básicas, sin perder el horizonte socio-histórico de nuestro modelo epistemológico. De esta manera aspiramos a ir generando un grupo cada vez más sólido e interdisciplinario.

Es importante resaltar que gracias al apoyo brindado por la Universidad Simón Bolívar para el desarrollo del Grupo, este pudo crear la maestría en Neuropsicología, de la misma manera el apoyo de Colciencias en el Marco del proyecto “Fenotipos complejos y endofenotipos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y su asociación con genes mayores y de susceptibilidad en la población de Barranquilla, Atlántico”, aprobado en Convocatoria 545-2011. Se ha generado una gran sinergia entre la investigación y la academia que permite desarrollar un mayor número de trabajos y por ende publicar este libro resultado de investigación.

CAPÍTULO 1
Tiempos de Reacción en Niños
con Trastorno por Déficit
de Atención e Hiperactividad*

Giomar Jiménez Figueroa

Carlos Ardila Duarte

Pedro Puentes Roza

* Agradecimiento a Colciencias en el Marco del proyecto “Fenotipos complejos y endofenotipos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y su asociación con genes mayores y de susceptibilidad en la población de Barranquilla, Atlántico” código 125354531644, contrato de financiación RC 384-2011, Aprobado en convocatoria 545-2011.

RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención es un trastorno del neurodesarrollo convirtiéndose en el problema de conducta más habitual en los niños de edad escolar afectando significativamente las relaciones familiares, sociales y el desempeño escolar. **Objetivo:** Determinar la relación entre la eficacia en la inhibición de la respuesta prepotente y los tiempos de reacción en niños con TDAH. **Método:** Con una muestra conformada por 68 niños (Inatentos $n=14$, combinados $n=16$, control= 38), a los sujetos casos se les confirmó el diagnóstico mediante un estándar de oro utilizando la Entrevista Psiquiátrica M.I.N.I. Todos los sujetos realizaron tareas de tiempo de reacción con un paradigma Go/No-go, que incluyó dos fases: parte A como establecimiento de una respuesta habitual y parte B que consistía en una inversión de los estímulos Go y No-go iniciales para evaluar así la respuesta prepotente. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables demográficas; se establecieron las medias y desviaciones estándar en cuanto a edad, género, escolaridad, estrato socioeconómico y número de no afectados y afectados. Se aplicó la prueba de distribución normal Z de Kolmogorov-Smirnov para dos muestras independientes; para aquellas variables que presentaron una distribución normal se aplicó la prueba T de student para diferencia de medias, y para aquellas que no presentaron una distribución normal se realizó la U de Mann-Whitney. Se compararon los grupos con un análisis univariado de varianza no paramétrico –ANOVA– de Kruskal-Wallis. Se utilizó como nivel de significancia $p<0,05$. Igualmente se realizó la d de Cohen para establecer el tamaño del efecto de cada variable en relación a los grupos de comparación. **Resultados:** se encuentran diferencias significativas entre los tres grupos de estudio en la mayoría de las variables (Tiempo de reacción parte A y B, Omisiones parte A y B, Comisiones parte B, y Respuestas Tempranas parte A y B). Se halló una alta correlación entre el status y el desempeño en la ejecución de la tarea, indicando que entre más complejo es el TDAH tendrán un mayor tiempo

de reacción y un incremento en el número de errores (comisión, omisión, respuestas tempranas). También se evidenció diferencias muy significativas entre el desempeño en la parte A y la parte B, siendo esta última la que presenta un menor rendimiento que se evidencia por un aumento en el tiempo de reacción y en los errores cometidos. **Conclusión:** Las diferencias en el desempeño y en el tiempo de reacción pueden apoyar el establecimiento de un fenotipo del TDAH en relación a la inhibición de la respuesta prepotente.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) es el problema de conducta más habitual en los niños de edad escolar que causa un impacto significativo en la vida de las personas que lo padecen (Pineda, Cadavid & Mancheno, 1996; Barkley, 1998), reflejados en el desempeño académico, social y familiar en donde las constantes demandas de atención y autocontrol ponen en evidencia las dificultades de estos niños.

La aclaración de que estas dificultades se deben a alteraciones en la función ejecutiva, en especial la inhibición de la respuesta, y con el supuesto de que estas funciones son reguladas por la corteza prefrontal, han generado diversas inquietudes relacionadas a comprender, evaluar y establecer con exactitud los mecanismos subyacentes a estas funciones y, por ende, a sus disfuncionalidades.

El procesamiento de las situaciones sociales, académicas y familiares, las cuales requieren de una respuesta acorde a la situación, implica que el niño debe analizar la situación atendiendo los estímulos presentados para escoger a cuál responder en el tiempo necesario. El objetivo de esta investigación fue observar en el laboratorio la relación que existe entre la respuesta prepotente controlada por el sistema denominado Función

Ejecutiva y los tiempos de reacción, para determinar si esta relación es diferente en los sujetos con TDAH. Esto permitirá contar con sistemas de evaluación propios de dicha relación de una manera objetiva y cuantificable y aunque no se observe cómo serían directamente los cambios en los sistemas cerebrales propios del control inhibitorio, sí se puede establecer una relación significativa que permita observar las dimensiones conductuales de dicho fenómeno.

Para tal fin se diseñó una situación experimental de tarea Go/No-go, en donde el sujeto tenía que responder de manera efectiva y en el menor tiempo posible ante el estímulo go (luz verde) e inhibir su respuesta ante el estímulo No-go (luz roja), utilizando el *Multi-Operational Apparatus for Reaction Time* (MOART), registrando el tiempo de reacción, los errores por comisión y omisión, y errores por anticipación de estímulos (respuestas tempranas). Posteriormente los estímulos Go/No-go se intercambiaron transformándolos así en respuestas antagónicas, se registran nuevamente tiempo de reacción, los errores por comisión y omisión, y errores por anticipación de estímulos (respuestas tempranas), se observaron las diferencias de los tiempos de reacción ante los cambios entre los sujetos con TDAH y los sujetos controles.

ANTECEDENTES

Investigaciones realizadas en torno al TDAH han evidenciado la existencia de una alteración en la Función Ejecutiva (FE), en especial en la inhibición de la respuesta, lo que explicaría las dificultades de estos niños para detener una conducta impulsiva o en curso, controlar la interferencia durante tareas que requieren un alto nivel de concentración, organizar las tareas y/o actividades a realizar y coordinar/monitorear sus conductas (Barkley, 1997). Este déficit en la inhibición o control inhibitorio ha suscitado diversos estudios en función de establecer diferencias significativas entre los tipos de TDAH e intentar establecer el fenotipo para dicho trastorno.

Crosbie y Schachar (2001), analizaron si el déficit en el control inhibitorio, como medida del paradigma de la señal de stop, delimita un subgrupo familiar del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Evaluaron a 54 niños con TDAH (7-12 años) que presentaban una pobre o buena inhibición (basados en el desempeño de la tarea de stop) y 26 niños sanos (12 niños y 14 niñas). La historia familiar de TDAH y las mediciones de los riesgos neurobiológicos y psicosociales fueron comparadas en los tres grupos. Se logró establecer con un análisis de regresión logística una mayor prevalencia del diagnóstico de TDAH en las familias de los niños. Los datos hallados evidenciaron que las familias de los niños con TDAH mostraron una pobre inhibición (48,1 %) en comparación con las familias que presentaron una buena inhibición en la prueba inicial (18,5 %) o en las familias de niños sin TDAH (7,7 %). Concluyeron que un déficit en la inhibición delinea un subtipo familiar del TDAH, además con su estudio demostraron que las mediciones cognitivas como las de laboratorio de la inhibición pueden servir como un marcador fenotípico para los análisis genéticos.

Schachar, Crosbie, Barr, Ornstein, Kennedy, Malones y otros (2005) intentaron determinar si los hermanos no afectados de los casos positivos con diagnóstico de TDAH tenían un déficit en la inhibición de la respuesta motora y evaluar la relación de este déficit en la inhibición en los hermanos concordantes (con trastorno) y los discordantes (sin trastorno). Para ello, evaluaron 21 parejas de hermanos concordantes (los casos y sus hermanos afectados) y 18 pares discordantes (los casos y sus hermanos no afectados) y un grupo de niños no relacionados equilibrados demográficamente; 24 individuos sanos fueron comparados en las mediciones de inhibición de respuesta, comportamiento relacionado al TDAH y factores de riesgos ambientales. En el grupo de las parejas concordantes, 16 parejas de 21 (76 % del grupo total), presentaron déficits en el desempeño de la inhibición. Si un caso tenía déficit en la inhibición era más probable que su hermano lo presentara también. En el grupo de los sujetos de parejas discordantes,

10 de 18 parejas (55,6 %) presentaron un déficit evidente en la inhibición. Típicamente, los hermanos no afectados con un déficit en la inhibición tenían un hermano afectado con déficit en la inhibición (7 de 9 pares - 77,8 %). El desempeño de los hermanos no afectados fue intermedio entre los niños con TDAH y el grupo sano. Mientras que el funcionamiento de los hermanos no afectados estuvo intermedio entre el de los niños TDAH y los sujetos sanos comparados. Ellos concluyeron que el deterioro en el control inhibitorio es un agregado en los miembros de la familia de individuos con TDAH y puede servir como un indicador de la vulnerabilidad genética del trastorno.

Lijffijt, Kenemans, Verbaten, van Engeland (2005) discuten si el control inhibitorio motor deficiente es el déficit básico de atención con hiperactividad (TDAH). El control inhibitorio motor comúnmente es evaluado utilizando el paradigma de la señal de stop. Desde el último meta-análisis que se llevó a cabo, 33 nuevos estudios han aparecido. El actual meta-análisis reveló una diferencia significativa entre los pacientes con TDAH y controles en la latencia de stop (tiempo de reacción de la señal de stop), tanto en niños como en adultos. El tiempo de reacción básico fue significativamente mayor en los niños con TDAH, pero no en adultos, y hubo una interacción significativa entre el alargamiento de la latencia para detener y responder en los adultos, pero no en los niños. El control motor inhibitorio deficiente puede ser menos importante en niños que en adultos con TDAH.

Romero, Maestú, González, Romo, Andrade (2006), realizaron un estudio cuyo objetivo fue conocer si además del control inhibitorio existían otras funciones ejecutivas afectadas en el TDAH y si es posible diferenciar entre los dos subtipos más frecuentes. Evaluaron 53 niños entre los 7 y 12 años con distintas pruebas cognitivas y encontraron que los grupos de afectados presentan déficit similares en la memoria de trabajo en relación con el grupo control. El grupo combinado presentó mayor índice de impul-

sividad mientras que el inatento tuvo un menor rendimiento en las tareas de memoria de trabajo y de planificación.

Por otro lado, Alderson, Rapport, Sarver y Kofler (2008) investigaron dos amenazas recientes a la validez del constructo de la inhibición comportamental como centro del TDAH basado en las tareas de señal de stop: el cálculo de la media del tiempo de reacción de los ensayos go adyacente a los ensayos de stop intermitentes y las medidas de la señal de stop no reportadas. Los niños con TDAH (casos) y sanos (controles) (23 niños en total entre los 8 y 12 años de edad) fueron evaluados con una tarea de stop tradicional y tres variantes de la señal de stop. Estas incluyeron una condición sin tono; ignorar el tono que fue presentado de forma neutral (no asociados con la señal stop) y una segunda condición de ignorar el tono que presentó un tono neutral después de que el tono había sido previamente asociado con la señal de stop. Los niños con TDAH mostraron un tiempo de reacción significativamente más lento y más variable en el estímulo go, y un tiempo de reacción más lento en la señal de stop en relación al grupo control. El retraso ante la señal de stop no fue significativamente diferente entre los grupos y el tiempo de reacción en ambos grupos ante los ensayos go fue más lento después de los tonos significativos. Estos hallazgos corroboran los recientes meta-análisis e indica que los hallazgos anteriores del desempeño ante la señal de stop en el TDAH refleja una respuesta más lenta y más variable ante estímulos presentados visualmente y en el procesamiento de segundos estímulos en comparación con los déficit en la inhibición motora. Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño de la muestra (23 niños) y la participación de sujetos de género masculino.

Goos, Crosbie, Payne y Schachar (2009) hicieron un estudio para determinar los patrones hereditarios del control inhibitorio con sujetos con TDAH familiar a través de modelo de endofenotipos. Participaron 75 familias con al menos un sujeto afectado con TDAH, en total participaron 113

niños entre 6 a 16 años, de las cuales 79 fueron catalogados como afectados. Además participaron 63 casos control, provenientes de familias que no tenían casos de TDAH. Los sujetos fueron sometidos a un proceso diagnóstico riguroso, se realizaron entrevistas a padres y maestros en donde se asumieron los criterios del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Se realizó una evaluación intelectual utilizando el WISC-IV. Los síntomas de los padres fueron evaluados mediante un cuestionario de historia parental, que incluía todos los criterios del DSM-IV para el establecimiento del diagnóstico, calificados en una escala de Likert de 0-3. Se hizo un análisis teniendo en cuenta los datos normativos en edad y género. Para la evaluación del control inhibitorio, se aplicó una prueba *Go/No-go*, registrándose el tiempo de reacción del sujeto ante los estímulos. La tarea fue presentada en cuatro bloques de 24 ensayos, 18 de ellos incluyeron una respuesta *go* sin la señal *no-go* y los 6 restantes incluían la señal *no-go*. Estos ensayos fueron administrados tanto para las respuestas de la mano derecha como de la mano izquierda. Los resultados de los puntajes en los tiempos de reacción de los padres de niños afectados muestran un pobre control inhibitorio en relación con los controles, el tiempo de reacción de los niños afectados es significativamente más amplio y por tanto presentaron un rendimiento más deficiente que los niños controles, los hermanos no afectados presentaron un rendimiento promedio no significativamente diferente con los afectados ni con los controles. Este estudio confirma que las alteraciones del control inhibitorio son un índice de riesgo genético en el TDAH. La habilidad del control inhibitorio de los padres predice significativamente, la habilidad de los hijos.

Epstein, Langberg, Rosen, Graham, Narad, Antonini y otros (2011) realizaron un estudio cuyo propósito fue examinar la manifestación de la variabilidad en los tiempos de reacción (RT) en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y para examinar si la variabilidad RT presenta diferencias a través de una variedad de tareas neuropsicológicas,

en los dos subtipos de TDAH más comunes, y si se vio afectada por la recompensa y el caso índice (ER) de manipulaciones. Se evaluaron 51 niños con TDAH tipo combinado, 53 niños predominantemente tipo inatento y 47 niños controles, los cuales completaron cinco tareas neuropsicológicas (tarea de elección discriminación, trabajo infantil red atencional, tarea Go/No-go, tareas de señal de stop, y la tarea N-back), cada prueba permitió la evaluación de los RT. Múltiples indicadores de la variabilidad del RT como la desviación estándar, el coeficiente de variación y tau ex-gaussiana fueron usados. Los resultados en niños con TDAH mostraron mayor variabilidad RT que los controles en las cinco tareas, medida por el indicador de tau ex-Gauss. No hubo diferencias mínimas en la variabilidad a través de la RT subtipos de TDAH. Los niños con TDAH también tuvieron resultados más bajos que los controles en todas las tareas excepto en la tarea de discriminación de elección. Aunque el ER y la manipulación con recompensa afectaron la variabilidad de los RT de los niños y la precisión de tareas, estas manipulaciones en general no afectaron de forma diferente los niños con TDAH en comparación con los controles. La variabilidad de los RT y la precisión de trabajo estuvieron altamente correlacionadas a través de tareas. La eliminación de varianza atribuible a la variabilidad del TR desde la precisión del trabajo no afectó las diferencias entre grupos en la precisión de la tarea. Este estudio confirma que la alta variabilidad de RT es un fenómeno omnipresente y fuerte en los niños con TDAH.

JUSTIFICACIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) es el problema de conducta más habitual en los niños de edad escolar que causa un impacto significativo en la vida de las personas que lo padecen (Pineda, Cadavid & Mancheno, 1996; Barkley, 1998), reflejados en el desempeño académico, social y familiar en donde las constantes demandas de atención y autocontrol ponen en evidencia las dificultades de estos niños.

La aclaración de que estas dificultades se deben a alteraciones en la función ejecutiva, en especial la inhibición de la respuesta, y con el supuesto de que estas funciones son reguladas por la corteza prefrontal, ha generado diversas inquietudes relacionadas a comprender, evaluar y establecer con exactitud los mecanismos subyacentes a estas funciones y, por ende, a sus disfuncionalidades.

El principal déficit en este trastorno se encuentra en el proceso de inhibición (inhibición de la respuesta en marcha, inhibición de la respuesta prepotente y control de la interferencia). Sin embargo, la inhibición de la respuesta podría intensificarse de acuerdo a la complejidad de la tarea por lo que inhibir la respuesta prepotente demanda mayor esfuerzo debido a que no solo consiste en inhibir una respuesta sino que además se encuentra reforzada.

Las investigaciones sobre TDAH evalúan el tiempo de reacción y/o procesamiento de información bajo diversos paradigmas ya sea un paradigma oddball o una tarea Go/No-go sin diferenciar específicamente entre los tres componentes básicos de la inhibición de la respuesta propuestos por Barkley (1997). Además la mayoría de las investigaciones cuentan con muestras muy pequeñas compuestas usualmente por sujetos de un solo género (masculino), lo que dificulta en gran medida la generalización de los resultados, requiriendo en muchas ocasiones la replicación de los estudios, por lo importante de sus hallazgos, con muestras más grandes y así poder reafirmar y generalizar lo encontrado.

Este estudio tiene como propósito observar la eficacia de la inhibición de la respuesta prepotente y el tiempo de reacción en la realización de tareas Go/No-go en niños con TDAH y comparar dichos resultados con los de otros estudios similares, para establecer diferencias entre los diferentes procesos que permitan confirmar la confiabilidad de estos procedimientos

además de que aporten información que abra la posibilidad de implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

PROPÓSITO

El propósito de esta investigación es profundizar sobre la comprensión de la inhibición en la respuesta prepotente en los TDAH asociados a fallas del control inhibitorio que sirvan como indicadores de endofenotipos y permitan la posibilidad para establecer diagnósticos.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Se supone la existencia del TDAH como una alteración del desarrollo del cerebro el cual, según la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 1994), es una alteración del comportamiento de los niños que se caracteriza por conductas de inatención, hiperactividad e impulsividad, que son más severos que los observados en las personas de la misma edad y nivel de desarrollo y que produce alteraciones de las actividades académicas, laborales, familiares y sociales. Estos síntomas deben presentarse antes de los siete años, en más de un lugar (casa, colegio, etc.), durante un periodo superior a los seis meses; en el momento se acepta que el trastorno continúa en la adolescencia y en la adultez. En la actualidad hay datos crecientes que sugieren que el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo, con alteraciones neuroquímicas de los sistemas dopaminérgicos de los lóbulos frontales, asociados básicamente con mutaciones genéticas (Acosta, Arcos-Burgos y otros, 2004; Mataró, García-Sánchez, Junqué, Estévez-González & Pujol, 1997, citado por Puentes, 2009).

Se postula que este concepto se representa por un *constructo* de la realidad denominado control inhibitorio, que se define como la capacidad del individuo para detener respuesta en marcha, el cual posee tres ele-

mentos fundamentales que son la inhibición de la respuesta en marcha, la inhibición de la respuesta prepotente y la inhibición de la interferencia. El control inhibitorio implica inhibir una respuesta inicial que debe darse a un evento, es decir, la retrasada de la respuesta para dar tiempo a la decisión que va a tomarse, o controlar la interferencia de otras respuestas más automáticas o cognitivas dominantes antes de tomar la decisión final.

Este proceso genera habilidades específicas, las cuales incluyen: a) selecciona una meta para cada tarea, b) planear y organizar los procedimientos para la resolución de problemas, c) iniciar los planes y programas, d) inhibir o bloquear los elementos no relevantes o de distracción, e) mantener actualizada la meta y los procesos en la mente (memoria operativa), f) construir alternativas flexibles cada vez que sea necesario y g) comprobar que las metas se han conseguido (Barkley, 1997).

A pesar de que muchos estudios demuestran que se puede establecer una correlación entre la afectación de las funciones ejecutivas y el compromiso de los lóbulos frontales y que en el DSM-IV (1994) solo se describen tres variantes del TDA, es muy posible que los parámetros de referencia sean insuficientes, no solo para describir la complejidad de este síndrome, sino también para identificar los mecanismos que subyacen al mismo. Osipova y Pankratova (1997, citado por Puentes, 2009) describieron cuatro variantes de alteraciones neuropsicológicas en 28 niños con TDA con hiperactividad:

a) Retardo en la formación del carácter dominante del hemisferio izquierdo y regulación córtico-subcortical (42 % de los sujetos), b) disfunción en el hemisferio derecho subdominante (20 % de los sujetos), c) disfunciones en los sectores posteriores de ambos hemisferios y de los lóbulos frontales (29 % de los sujetos) y d) trabajo selectivo insuficiente de los lóbulos frontales (9 % de los sujetos). Por su parte, Maksimenko (1997) sugiere que

un funcionamiento insuficiente de los lóbulos frontales, izquierdo y derecho, puede conducir a un cuadro clínico de déficit de atención.

Barkley (1997) postula que la “disfunción neuropsicológica primaria” en el TDAH, es un déficit en las conductas de inhibición y además propone un modelo teórico que une la inhibición a cuatro funciones ejecutivas de las cuales sería dependiente: “memoria de trabajo”, “autorregulación del afecto-motivación-alerta”, “internalización del lenguaje”, “reconstitución” (análisis comportamental y síntesis). Este modelo postula que las alteraciones en los procesos de inhibición afectarían tales componentes y los procesos de control motor. Los déficits específicos en una u otra función producirán resultados relativamente diferenciados en el cual se hace énfasis en que la alteración del control inhibitorio es el eje fundamental que altera las funciones ejecutivas tanto a nivel conductual, emocional y tendrá una manifestación, especialmente en el TDAH.

PREGUNTA PROBLEMA

¿Cómo es la relación entre la eficacia de la respuesta prepotente y los tiempos de reacción en niños de 6-11 años con TDAH tipo combinado de la ciudad de Barranquilla?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la relación entre la eficacia en la inhibición de la respuesta prepotente y los tiempos de reacción en niños de ambos sexos entre los 8 y 12 años con Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad.

Objetivos Específicos

Establecer los tiempos de reacción mediante tareas Go/No-go en niños con TDAH y niños controles.

Determinar la eficacia de la inhibición de la respuesta prepotente a través del número de errores en tareas Go/No-go en niños con TDAH y niños controles.

Correlacionar el rendimiento en cuanto a los tiempos de reacción entre los TDAH del subtipo inatento y combinado.

MARCO TEÓRICO

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad es un trastorno de inicio en la infancia que se caracteriza por un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de la misma edad. Estos síntomas deben aparecer antes de los 7 años de edad y generar repercusiones importantes en al menos dos ambientes (casa, colegio) afectando las actividades académicas y sociales de la persona que lo padece (American Psychiatric Association, 1994). Es el problema de comportamiento más común durante la infancia; constituye la enfermedad crónica más frecuente del periodo escolar y representa un problema complejo, debido a que aparece en edades tempranas, repercute en la vida diaria del niño y existe la probabilidad de que persista a lo largo de la vida (Cornejo, Osío, Sánchez, Carrizosa, Sánchez G, Grisales y otros, 2005). Según predominen los síntomas de hiperactividad/impulsividad, de inatención o ambos, puede diagnosticarse uno de los tres subtipos: predominantemente hiperactivo-impulsivo, predominantemente inatento o combinado (Tabla 1). El TDAH está asociado a bajos logros académicos, pobre desempeño escolar, ansiedad, agresión, problemas de conducta y delincuencia, inicio temprano de experimentación de sustancias y abuso de estas, accidentes de tránsito, al igual que dificultades en las relaciones interpersonal y laborales (Barkley, 1997).

Una de las principales explicaciones sobre el trastorno la realiza Bar-

Tabla 1. Criterios del DSM-IV para el diagnóstico del TDAH

| |
|--|
| <p>Criterio A: (1) o (2)</p> <p>(1) Inatención</p> <p>Seis (o más) de los siguientes síntomas de inatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo: Inatención:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) a menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades(b) a menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas(c) a menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente(d) a menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones)(e) a menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades(f) a menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)(g) a menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej., juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)(h) a menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes(i) a menudo es descuidado en las actividades diarias <p>(2) Hiperactividad-Impulsividad</p> <p>Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:</p> <p>Hiperactividad</p> <ul style="list-style-type: none">(a) a menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento(b) a menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado(c) a menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)(d) a menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio(e) a menudo «está en marcha» o suele actuar como si tuviera un motor(f) a menudo habla en exceso <p>Impulsividad</p> <ul style="list-style-type: none">(g) a menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas(h) a menudo tiene dificultades para guardar turno(i) a menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos) |
|--|

| |
|--|
| B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad. |
| C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa). |
| D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral. |
| E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad). |
| Tipos: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado: si se satisfacen los Criterios A1 y A2 durante los últimos 6 meses Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del déficit de atención: si se satisface el Criterio A1, pero no el Criterio A2 durante los últimos 6 meses Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio hiperactivo-impulsivo: si se satisface el Criterio A2, pero no el Criterio A1 durante los últimos 6 meses. |

kley (1990, Citado por Servera-Barceló, 2005), quien lo define como “un trastorno del desarrollo caracterizado por unos niveles evolutivamente inapropiados de problemas atencionales, sobreactividad e impulsividad. Normalmente surgen ya en la primera infancia, son de naturaleza relativamente crónica y no pueden explicarse por ningún déficit neurológico importante ni por otros de tipo sensorial, motor o del habla, sin que tampoco se detecte retraso mental o trastornos emocionales graves. Estas complicaciones guardan una gran relación con una dificultad para seguir las *conductas gobernadas por reglas* (CGR) y con problemas para mantener una forma de trabajo consistente a lo largo de periodos de tiempo más o menos largos”.

Modelo híbrido de las funciones ejecutivas

Barkley (1997) propone el modelo de híbrido de las FE en el cual presume que el principal deterioro en el TDAH es un déficit en la inhibición de la respuesta. Este déficit genera deterioros secundarios en las cuatro funcio-

nes neuropsicológicas (memoria de trabajo, autorregulación del afecto, motivación y activación (arousal), interiorización del lenguaje y reconstitución) que dependen parcialmente de la inhibición para su ejecución efectiva. Esto provoca un decremento en el control del comportamiento motor por la representación interna de la información y la acción autodirigida.

La inhibición comportamental se refiere a tres procesos interrelacionados: (a) inhibición de la respuesta prepotente inicial a un evento; (b) detener una respuesta en curso que permite un retraso en la decisión de responder y (c) la protección de este retraso y de respuestas autodirigidas de las interrupciones de eventos y respuestas competitivas (control de la interferencia) (Barkley, 1997).

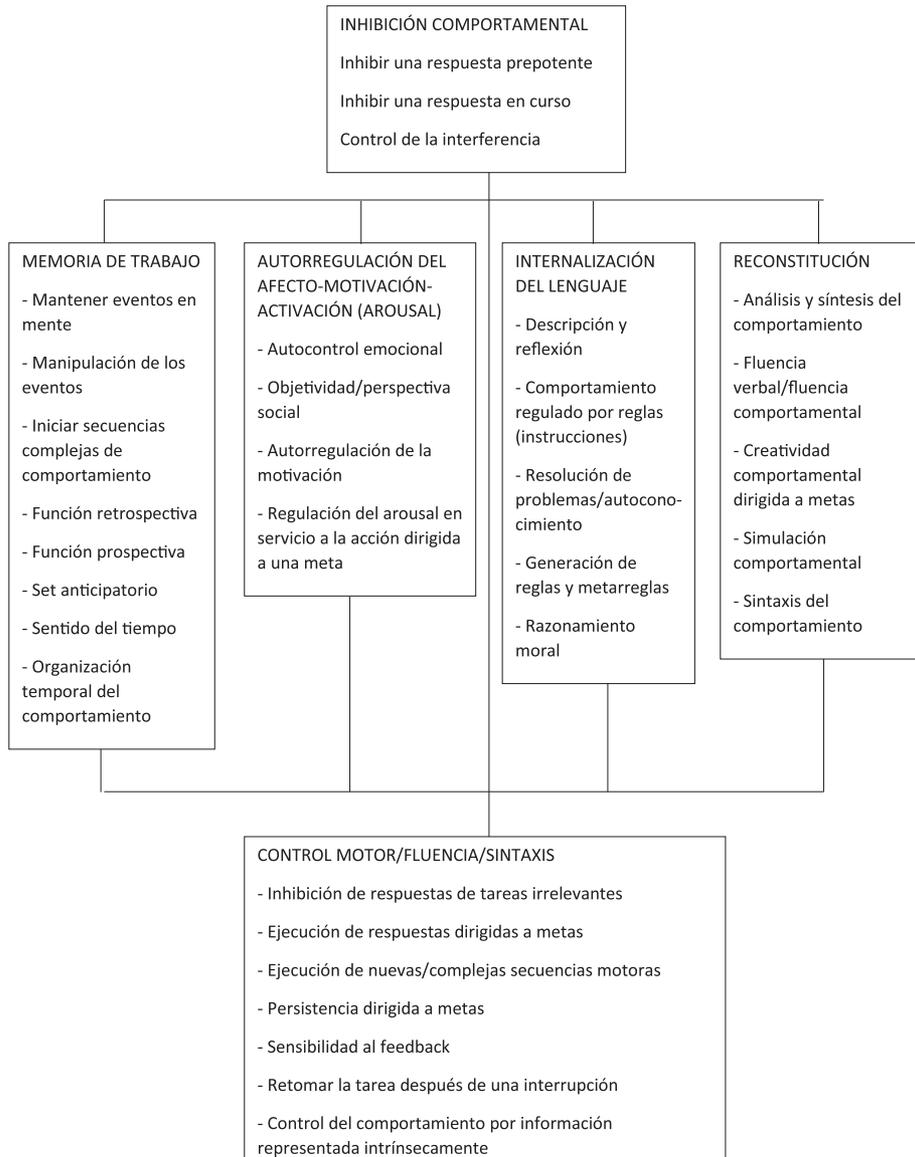
La FE se refiere a aquellas acciones autodirigidas principalmente privadas (cognitivas) que contribuyen a la autorregulación, incorporando la mayoría de los atributos descritos por otros (Denckla, 1994; Stuss & Benson, 1986; Torgesen, 1994; Welsh & Pennington, 1988) incluyendo: (a) acciones autodirigidas; (b) organización de las contingencias comportamentales a través del tiempo; (c) uso del lenguaje autodirigido, reglas o planes; (d) postergar la gratificación; y (e) acciones autodirigidas a una meta futura o intencional (Barkley, 1997).

El modelo de las FE (Figura 1) especifica que la inhibición comportamental permite el desempeño eficiente de cuatro habilidades ejecutivas, las cuales influyen el sistema motor en servicio al comportamiento dirigido a una meta (control motor-fluencia-sintaxis).

Este componente no solo enfatiza el control o el manejo del sistema motor sino también en la capacidad sintética de generar una diversidad de nuevas y complejas respuestas y sus consecuencias dirigidas al cumplimiento de una meta. Tal comportamiento complejo requiere de una sin-

taxis localizada dentro del componente reconstitución que debe ser traducido en una respuesta motora. Estas funciones se originan dentro del sistema motor del cerebro (corteza prefrontal y frontal) (Barkley, 1997).

Figura 1. Esquema del modelo conceptual de las funciones ejecutivas propuesto por Barkley (1997)



Control inhibitorio cognitivo

Al describir los mecanismos inhibitorios, debe diferenciarse entre la inhibición voluntaria y automática. Uno de los tipos de inhibición voluntaria es la inhibición cognitiva (Nigg, 2000), que consiste en el control de información no pertinente. El proceso inhibitorio puede definirse como la supresión de información irrelevante o innecesaria (Miyake y otros, 2000). La inhibición cognitiva es el proceso mediante el cual se suprime información de la memoria de trabajo, pero no de la memoria de reconocimiento (Sabagh, 2008; Wilson & Kipp, 1998).

Control inhibitorio

En el córtex prefrontal al igual que en cualquier otra estructura del sistema nervioso, la inhibición juega un rol primordial. Las funciones ejecutivas inician con la atención, hacen uso de la inhibición para enfocar, contrastar, suprimir la interferencia y ordenar. La atención tiene dos componentes complementarios o subfunciones: el primero es la función excitatoria del procesamiento de la información. El segundo es el componente de inhibición atencional que suprime o filtra lo que es irrelevante para la tarea que se está realizando (Fuster, 2008).

La corteza prefrontal permite retrasar las tendencias a generar respuestas impulsivas, originadas en otras estructuras cerebrales, siendo esta función reguladora la primordial para la conducta y la atención (Matthews, Simmons, Arce & Paulus, 2005 citados por Flores & Ostrosky-Solís, 2008). Todos los estímulos que se reciben del medioambiente pueden formar una saturación perceptual y de procesamiento importante, la CPF regula la actividad de centros subcorticales (como el tálamo) y de la corteza posterior (Knight, 1998).

Godefroy y Rousseaux (1996) proponen un modelo para el adecuado desempeño en las tareas de respuestas conflictivas:

- Orientar la atención hacia la modalidad sensorial adecuada.

- Comparar el estímulo percibido con su representación interna.
- Activar la respuesta motora, solo cuando las comparaciones internas alcancen el umbral del parámetro de respuesta.

Control inhibitorio conductual

El sistema de inhibición conductual se ha definido como un sistema neural que regula la sensibilidad al castigo (Barrós-Loscertales, Mesguer, Sanjuán, Belloch, Parcet, Torrubia y otros, 2006; Burch & Soane, 2007; Carver & White, 1994; Roseboom, Nanda, Bakshi, Trentani, Newman & Kalin, 2007; Scholten, Van Honk, Aleman & Kahn, 2006, citados por Sabagh, 2008). Este sistema se ha asociado con la amígdala y el hipocampo, ya que la amígdala es el órgano que identifica e interpreta un estímulo amenazador; y el hipotálamo responde a los estímulos estresores activando el sistema péptido CRF, lo que resulta en la secreción de hormona adrenocorticotrópica por la glándula pituitaria, y cortisol por las glándulas adrenales (Berne & Levy, 1993; Vale, Spiess, Rivier & Rivier, 1981, citados por Sabagh, 2008). El control ejecutivo motor o control inhibitorio conductual es la capacidad que tiene el individuo de inhibir su respuesta comportamental ante un estímulo (Barkley, 1997; Servera-Barceló, 2005).

METODOLOGÍA

Nivel y Diseño

Correlacional: Tiene como propósito conocer la relación que existe entre dos o más variables (Hernández, 2006). En el presente estudio se investigó la relación entre la eficacia de la inhibición de la respuesta prepotente y el tiempo de reacción en niños con TDAH tipo inatento y combinado ante tareas Go/No-go.

Transversal: su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado (Hernández, 2006). En este estudio la muestra fue evaluada en un momento determinado para establecer la relación existente entre las variables.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población Objetivo

Niños y niñas escolarizados entre los 6-11 años diagnosticados con TDAH de la ciudad de Barranquilla.

Criterios de inclusión Grupo TDAH-I

- Seis o más síntomas de inatención de acuerdo a los criterios del DSM-IV
- CI igual o mayor de 85
- Los padres y/o representantes legales acepten firmar el consentimiento informado

Criterios de inclusión Grupo TDAH-C

- Seis o más síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad de acuerdo a los criterios del DSM-IV
- CI igual o mayor de 85
- Los padres y/o representantes legales acepten firmar el consentimiento informado

Criterios de exclusión Grupo TDAH

- Antecedentes de Trastornos Neurológicos Mayores (epilepsias, parálisis cerebral, TICs, Traumas craneoencefálicos)
- Retardo mental (CI inferior a 85)
- Síndromes genéticos conocidos
- Síndromes de SNC conocidos
- Psicosis o trastorno psiquiátrico mayor
- Trastornos del lenguaje
- Trastornos Específicos del Aprendizaje
- Estrato socioeconómico 1 y 6

Muestra

De 845 Checklist aplicados, se encontraron 48 sospechosos de presen-

tar TDAH inatento y 116 de presentar TDAH combinado. De los padres de familias contactados solo 50 (30 inatentos y 20 combinados) dieron su consentimiento para participar en el estudio. Seis abandonaron el proceso de investigación. De los 44 restantes, tres sujetos fueron descartados por tener un CI < 80 y 11 fueron descartados por entrevista psiquiátrica M.I.N.I. por presentar signos sospechosos de otros trastornos. La muestra final estuvo conformada por 38 controles, 14 inatentos y 16 combinados.

Selección de la Muestra

No probabilística, los sujetos se escogieron de acuerdo con una elección cuidadosa y controlada a través de criterios de inclusión siguiendo las evaluaciones realizadas por el Grupo Neurociencias del Caribe.

Instrumentos

Multi-Operational Apparatus for Reaction Time (MOART) system. Modelo 35600. Dimensiones: 21,0" x 11.2" x 2.5".

Es un dispositivo diseñado para realizar estudios de tiempo de reacción simple para la investigación cerebral básica o más complejos estudios de discriminación para estudiar procesos cognitivos. Permite la realización de Tareas Go/No-go en donde el sujeto deberá responder ante una señal "go" e inhibir la respuesta ante una señal "No-go". Además permite los siguientes seis test: tiempo reacción simple, tiempo reacción de elección, tiempo reacción simple/movimiento, test de tapping, tiempo reacción compleja/movimiento, test de tapping complejo, test de adicciones utilizando el software: tiempo de reacción + test tapping.

PROCEDIMIENTO

Los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión se organizaron en tres grupos: grupo TDAH-I, TDAH-C y grupo control. Todos los sujetos realizaron una prueba de tiempos de reacción tipo Go/No-go

(Figura 2) con el equipo MOART, donde se presentaba un estímulo y el sujeto debía responder de acuerdo a las instrucciones dadas. La evaluación comprendió dos fases: establecimiento de la respuesta prepotente en la cual el sujeto debía responder a la señal go (luz verde) e inhibir la respuesta ante la señal No-go (luz roja). En la segunda fase que correspondió a la inhibición de la respuesta prepotente, se invirtieron las señales Go/No-go, la señal go en esta fase correspondió a la luz roja y la señal No-go a la luz verde. En ambos momentos se registraron los errores (omisión, comisión y respuestas tempranas) y los tiempos de reacción. Los datos fueron registrados en el software Psymsoft propio del instrumento.

Figura 2. Descripción de las tareas Go/no-go, fase 1 y fase 2

| PROCESO DE MEDICIÓN | |
|---|---|
| <p><i>Ensayo 1: Establecimiento de respuesta prepotente-Tarea Go/no-go simple</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inter-Block-interval: Random 0-1 sg • Número de test por bloques: 1 • Inter-Test-Interval: Random 0-1 sg • Número de ensayos: 50 • Inter-Trial-Interval: Random 0-1 sg • Cue (señal): Luz naranja • Botón de reacción: Co • Estímulo Go: luz verde • Estímulo No-Go: luz roja • Odds (probabilidad de aparición de estímulo Go): 50 % • Timeout: 2 sg | <p><i>Ensayo 2: Inhibición de la respuesta prepotente-Tarea Go/no-go simple</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inter-Block-interval: Random 0-1 sg • Número de test por bloques: 1 • Inter-Test-Interval: Random 0-1 sg • Número de ensayos: 50 • Inter-Trial-Interval: Random 0-1 sg • Cue (señal): Luz naranja • Botón de reacción: Co • Estímulo Go: luz verde • Estímulo No-Go: luz roja • Odds (probabilidad de aparición de estímulo Go): 50 % • Timeout: 2 sg |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el software Statistical Package for the Social Sciences - SPSS versión 17. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables demográficas; se establecieron las medias en cuanto a edad, escolaridad, estrato socioeconómico, número de afectados y no afectados y porcentajes de acuerdo con las variables de estudio y su na-

turalidad. Se pueden apreciar las características demográficas de la muestra. Los tiempos de reacción de cada sujeto fueron ponderados. Se hizo un análisis de normalidad con la prueba Z Kolmogorov-Smirnov para dos muestras independientes, para aquellas variables que presentaron una distribución normal se aplicó la prueba T de student para diferencia de medias, y para aquellas que presentaron una distribución no paramétrica se realizó la U de Mann Whitney. Se compararon los grupos con un análisis univariado de varianza no paramétrico –ANOVA– de Kruskal-Wallis, con un valor de significancia $p < 0,05$. Se realizó la d de Cohen para establecer el tamaño del efecto de cada variable en relación a los grupos de comparación. Se estableció el grado de correlación entre el Id status y los tiempos de reacción y errores (omisión, comisión y respuestas tempranas) a través del coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

En la Tabla 2 se encuentra la descripción demográfica de la muestra en relación a edad, escolaridad, estrato socioeconómico y género.

Tabla 2. Datos Demográficos

| | 0 N=38 \bar{x} (DE) | 1 N=14 \bar{x} (DE) | 2 N=16 \bar{x} (DE) | χ^2 | p |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|-------|
| Edad | 9,05 (1,39) | 8,71 (1,43) | 7,75 (1,73) | 6,683 | 0,035 |
| Escolaridad | 3,39 (1,34) | 3,57(1,05) | 2,44(1,67) | 5,474 | 0,065 |
| ESE | | | | | |
| 3 | 38 | 14 | 15 | 0 | 1 |
| Género | | | | 1,522 | 0,467 |
| Masculino | 28 (41,2 %) | 8 (11,8 %) | 12 (17,6 %) | | |
| Femenino | 10 (14,7 %) | 6 (8,8 %) | 4 (5,9 %) | | |

DE: Desviación estándar. ESE: Estrato socioeconómico. $p = .05$

En la Tabla 3 se observa que existen diferencias significativas en la mayoría de las variables entre los tres grupos, con excepción de los errores por comisión en la parte A ($p < 0,05$; $p = 0,093$) de la prueba realizada, lo

Tabla 3. Descripción y comparación de las variables Kruskal-Wallis para comparación entre más de dos grupos

| | Control (0) \bar{x} (DE) | Inatento (1) \bar{x} (DE) | Combinado (2) \bar{x} (DE) | χ^2 | <i>p</i> |
|------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------|----------|
| Tiempo A | 480,822(104,298) | 714,111(170,805) | 712,858(125,672) | 33,883 | 0,000 |
| Omisión A | 0,0789(0,359) | 0,571(1,284) | 0,625(1,088) | 8,594 | 0,014 |
| Comisión A | 1,210(1,436) | 1,428(1,604) | 2,062(1,482) | 4,754 | 0,093 |
| Respuesta | | | | | |
| Temprana A | 0,868(1,339) | 2,928(3,792) | 3,312(2,626) | 15,347 | 0,000 |
| Tiempo B | 482,297(112,100) | 679,437(130,347) | 717,932(163,771) | 29,571 | 0,000 |
| Omisión B | 0,105(0,453) | 0,285(0,611) | 1,062(1,289) | 19,838 | 0,000 |
| Comisión B | 1,394(2,261) | 2,857(2,983) | 3,375(2,527) | 14,521 | 0,001 |
| Respuesta | | | | | |
| Temprana B | 1,868(2,304) | 4,285(3,970) | 6,125(4,773) | 13,131 | 0,001 |

DE: Desviación estándar. *P* = .05

Tabla 4. Descripción y comparación de las variables T de student para comparación de grupos apareados y tamaño del efecto

| | Id Status | Media | Desviación | <i>t</i> | <i>p</i> | <i>d</i> |
|----------------------|-----------|--------|------------|----------|----------|----------|
| Tiempo A | 0 | 480,82 | 104,29 | -4,792 | 0,000 | 1,9 |
| | 1 | 714,11 | 170,80 | | | |
| | 0 | 480,82 | 104,29 | -6,502 | 0,000 | 2,13 |
| | 2 | 712,85 | 125,67 | | | |
| Respuesta Temprana A | 0 | ,87 | 1,33 | -1,988 | 0,066 | 0,93 |
| | 1 | 2,92 | 3,79 | | | |
| | 0 | ,87 | 1,33 | -3,534 | 0,002 | 1,38 |
| | 2 | 3,31 | 2,62 | | | |
| Tiempo B | 0 | 482,29 | 112,10 | -5,017 | 0,000 | 1,72 |
| | 1 | 679,43 | 130,34 | | | |
| | 0 | 482,29 | 112,10 | -5,260 | 0,000 | 1,86 |
| | 2 | 717,93 | 163,77 | | | |
| Omisión B | 0 | 0,10 | 0,45 | -2,895 | 0,010 | 1,22 |
| | 2 | 1,06 | 1,28 | | | |
| Comisión B | 0 | 1,39 | 2,26 | -2,711 | 0,012 | 0,87 |
| | 2 | 3,37 | 2,52 | | | |
| Respuesta Temprana B | 0 | 1,86 | 2,30 | -3,404 | 0,003 | 1,35 |
| | 2 | 6,12 | 4,77 | | | |

Tabla 5. U de Mann-Whitney y tamaño del efecto

| | Id Status | Media | Desviación | UMW | p | d |
|----------------------|-----------|--------|------------|---------|-------|------|
| Tiempo A | 1 | 714,11 | 170,80 | | | |
| | 2 | 712,85 | 125,67 | 103,000 | 0,708 | 0,01 |
| Omisión A | 0 | ,08 | 0,35 | | | |
| | 1 | ,57 | 1,28 | 221,500 | 0,073 | 0,69 |
| | 0 | ,08 | 0,35 | | | |
| | 2 | ,63 | 1,08 | 206,500 | 0,003 | 0,85 |
| | 1 | ,57 | 1,28 | | | |
| | 2 | ,63 | 1,08 | 97,500 | 0,456 | 0,05 |
| Comisión A | 0 | 1,21 | 1,43 | | | |
| | 1 | 1,43 | 1,60 | 241,000 | 0,590 | 0,15 |
| | 0 | 1,21 | 1,43 | | | |
| | 2 | 2,06 | 1,48 | 194,500 | 0,032 | 0,6 |
| | 1 | 1,43 | 1,60 | | | |
| | 2 | 2,06 | 1,48 | 79,500 | 0,165 | 0,42 |
| Respuesta Temprana A | 1 | 2,92 | 3,79 | | | |
| | 2 | 3,31 | 2,62 | 91,000 | 0,376 | 0,12 |
| Tiempo B | 1 | 679,43 | 130,34 | | | |
| | 2 | 717,93 | 163,77 | 103,000 | 0,708 | 0,27 |
| Omisión B | 0 | 0,10 | 0,45 | | | |
| | 1 | 0,28 | 0,61 | 225,000 | 0,098 | 0,37 |
| | 1 | 0,28 | 0,61 | | | |
| | 2 | 1,06 | 1,28 | 65,500 | 0,030 | 0,77 |
| Comisión B | 0 | 1,39 | 2,26 | | | |
| | 1 | 2,85 | 2,98 | 147,000 | 0,011 | 0,61 |
| | 1 | 2,85 | 2,98 | | | |
| Respuesta Temprana B | 2 | 3,37 | 2,52 | 90,000 | 0,351 | 0,2 |
| | 0 | 1,86 | 2,30 | | | |
| | 1 | 4,28 | 3,97 | 165,500 | 0,034 | 0,87 |
| | 1 | 4,28 | 3,97 | | | |
| | 2 | 6,12 | 4,77 | 87,000 | 0,296 | 0,43 |

que indica que los grupos afectados presentan mayor tiempo de reacción, errores de comisión y respuestas tempranas en las dos fases de la prueba en relación al grupo control.

En las Tablas 4 y 5 se evidencian diferencias significativas entre los grupos control e inatentos en las variables de Tiempo A tamaño del efecto enorme, Respuestas Tempranas A con tamaño de efecto grande, Tiempo B tamaño del efecto enorme, Comisión B tamaño del efecto medio y Respuesta Temprana B tamaño del efecto grande. Al comparar el grupo control con el grupo combinado se encontraron diferencias significativas en todos los elementos de la prueba: Tiempo A tamaño del efecto enorme, Omisión A tamaño del efecto grande, Comisión A tamaño del efecto medio, Respuesta Temprana A tamaño del efecto muy grande, Tiempo B tamaño del efecto enorme, Omisión B tamaño del efecto muy grande, Comisión B tamaño del efecto grande, Respuesta Temprana B tamaño del efecto muy grande. Evidenciando que es posible diferenciar de forma clara los grupos de afectados del grupo control, indicando la posibilidad de que esta prueba pueda detectar a un sujeto sospechoso de padecer TDAH.

Al comparar los dos grupos de afectados (grupo inatento y grupo combinado), solo se encontraron diferencias significativas en el número de errores por Omisión B ($p=0,030$) con un tamaño del efecto grande, indicando que estos dos grupos se comportan igual en relación a los elementos de la prueba y diferenciándose entre ellos solo por los errores por omisión cometidos. Sin embargo, el grupo de TDAH combinado continúa presentando mayor cantidad de errores.

En la Tabla 6 se muestran las correlaciones entre cada una de las variables, presentándose una correlación positiva. Puede observarse una correlación positiva y significativa entre el Id status (grupos 0, 1 y 2) y todas las demás variables, indicando que a medida que aumenta el status aumenta el tiempo de reacción y los errores durante la ejecución de la tarea. Igualmente, otra variable que se correlaciona de forma significativa con todas las demás es la respuesta temprana, tanto de la fase A como de la fase B, indicando que los sujetos tienden a anticiparse a la presentación del estímulo y por ende a cometer mayor número de errores, esta anticipación

Tabla 6. Correlación de Spearman para las variables de estudio

| | Id Status | Tiempo A | Omis A | Com A | RT A | Tiempo B | Omis B | com B | RT B |
|-----------|-----------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|
| Id Status | rho | .689** | .357** | .248* | .476** | .644** | .511** | .464** | .443** |
| | p | ,000 | ,003 | ,042 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 |
| Tiempo A | rho | 1,000 | .383** | ,141 | .546** | .867** | .460** | .362** | .571** |
| | p | . | ,001 | ,251 | ,000 | ,000 | ,000 | ,002 | ,000 |
| Omis A | rho | .357** | 1,000 | ,016 | .302* | .378** | .382** | ,078 | .330** |
| | p | ,003 | . | ,896 | ,012 | ,002 | ,001 | ,529 | ,006 |
| Com A | rho | .248* | ,141 | 1,000 | .330** | .226 | ,193 | .349** | .286* |
| | p | ,042 | ,251 | . | ,006 | ,064 | ,115 | ,004 | ,018 |
| RT A | rho | .476** | .302* | .330** | 1,000 | .458** | .413** | .590** | .642** |
| | p | ,000 | ,012 | ,006 | . | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 |
| Tiempo B | rho | .867** | .378** | ,226 | .458** | 1,000 | .537** | .358** | .529** |
| | p | ,000 | ,002 | ,064 | ,000 | . | ,000 | ,003 | ,000 |
| OMIS B | rho | .460** | .382** | ,193 | .413** | .537** | 1,000 | .266* | .543** |
| | p | ,000 | ,001 | ,115 | ,000 | ,000 | . | ,029 | ,000 |
| COM B | rho | .464** | .362** | .349** | .590** | .358** | .266* | 1,000 | .566** |
| | p | ,000 | ,002 | ,004 | ,000 | ,003 | ,029 | . | ,000 |
| RT B | rho | .443** | .330** | .286* | .642** | .529** | .543** | .566** | 1,000 |
| | p | ,000 | ,006 | ,018 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | . |

Rho: Coeficiente de correlación de Spearman; Omis: omisiones; Com: comisiones; RT: Respuestas tempranas

** La correlación es significativa al nivel 0,01

* La correlación es significativa al nivel 0,05

va aumentando a través de los grupos de estudio, siendo el grupo combinado el que más errores de este tipo presenta y el grupo control el que menos errores presenta, evidenciando una correlación positiva.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontraron diferencias significativas en las variables de tiempo de reacción, errores por comisión y errores por respuestas tempranas (anticipación), lo que muestra que los niños con TDAH tienen un pobre desempeño en la inhibición evidenciado en un mayor tiempo en la ejecución de la tarea y mayor número de errores cometidos, tanto en la fase A como en la fase B de la prueba. Estos resultados son compatibles con los planteados por Crosbie y Schachar (2001) quienes establecieron, a través de un paradigma para medir el control inhibitorio, que de acuerdo al desempeño de los sujetos se puede evidenciar los déficits en la inhibición presentes entre los miembros de una misma familia, concluyendo que un déficit en la inhibición puede servir como marcador fenotípico del TDAH. De igual forma concuerdan con lo reportado por Goos, Crosbie, Payne y Schachar (2009), quienes encontraron un pobre control inhibitorio de los sujetos afectados en relación con los controles y que el tiempo de reacción de los primeros fue significativamente más amplio y por tanto presentaron un rendimiento más deficiente que los controles.

Otro estudio que muestra resultados similares en relación al tiempo de reacción es el de Romero, Maestú, González, Romo, Andrade (2006), encontraron que hay diferencias en el tiempo de reacción y respuestas correctas entre el grupo control y el grupo TDAH-C, sin encontrar diferencias con relación al grupo TDAH-I. Además, en todos los casos los niños con TDAH-C tienen menos respuestas correctas, además de mostrar una latencia de respuesta menor en todas las condiciones de la prueba. Por otro lado, Epstein, Langberg, Rosen, Graham, Narad, Antonini y cols (2011), quienes encontraron que los niños con TDAH mostraron mayor variabili-

dad en el tiempo de reacción que los controles, sin encontrar diferencias mínimas entre los subtipos de TDAH al igual que lo reportado por Fillmore, Milich y Lorch (2009).

De igual forma, el aumento de errores por omisión y comisión en la parte B, por parte del grupo de afectados, en especial el grupo con TDAH-C, puede indicar una dificultad para adaptarse a la nueva tarea, confirmando las deficiencias de este grupo en inhibir la respuesta prepotente. Así como, Puentes (2009), encontró al utilizar el CPT, que de forma general el grupo afectado presenta un rendimiento inferior en comparación con los no afectados, proponiendo que el probable fenotipo de mayor influencia hace referencia a errores por comisión, perseveraciones, detectabilidad del cambio, y tiempos de reacción ante el cambio del tiempo en la presentación del estímulo. En particular la detectabilidad del cambio reportado por este autor, que puede ser entendida como la capacidad que tiene el sujeto de detectar el cambio en la tarea y adaptarse a él para responder de forma óptima, se encuentra alterada en los sujetos afectados, esto puede relacionarse con una dificultad en la inhibición de la respuesta prepotente.

Smith, Johnstone y Barry (2004) encontraron que los niños cometieron más errores después de la señal y el estímulo No-go (errores por comisión) que en el estímulo go (errores por omisión). Esto sugiere que la frecuencia de las tareas Go/No-go establecen una respuesta prepotente y que esta respuesta es difícil de inhibir. Esto se evidencia en los rápidos tiempos de reacción en los estímulos No-go (errores por comisión) que el estímulo go, sugiriendo que la inhibición puede fallar debido a una respuesta rápida de preparación.

Los resultados indican que los niños con TDAH combinado tienen un peor desempeño en la tarea al compararlo con el grupo control, mostrando tamaños de efectos enormes y muy grandes en las variables estudiadas, evidenciando que la impulsividad es un factor determinante en este subtipo de TDAH, sin embargo la poca diferencia encontrada entre los

grupos de afectados (inatentos y combinados) supone que las dificultades son de base atencional y la presencia de impulsividad/hiperactividad influyen notoriamente en el desempeño de los sujetos con TDAH combinado. En estudios de caracterización y perfiles neuropsicológicos y conductuales, se evidencian pocas diferencias entre los subgrupos del TDAH, por ejemplo Bará, Vicuña, Pineda y Henao (2003), encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos casos (TDAH inatento y TDAH mixto) en las variables neuropsicológicas sin hallar diferencias significativas al comparar los grupos casos entre sí, sin embargo las diferencias se encuentran nuevamente en las escalas comportamentales, que evalúan déficit en relaciones interpersonales, desequilibrio temperamental e hiperactividad. Puentes, Barceló y Pineda (2008), no encontraron diferencias significativas al comparar el grupo inatento con el grupo combinado en pruebas neuropsicológicas; las diferencias fueron encontradas en las escalas conductuales específicamente en las variables de hiperactividad, atipicidad y desequilibrio temperamental, evidenciando las dificultades comportamentales que presentan los sujetos con TDAH combinado.

Sin embargo, Capdevila-Brophy, Artigas-Pallarés, Ramírez-Mallafré, López-Rosendo, Real, Obiols-Llandrich (2005), hallaron diferencias en el rendimiento de pruebas neuropsicológicas entre los subtipos de TDAH en errores perseverativos y habilidad conceptual en el WCST para el grupo combinado y la influencia semántica para el grupo inatento.

A diferencia del estudio realizado por Scheres, Oosterlaan, Geurts, Morein-Zamir, Merian, Schut, Vlasveld y otros (2004) quienes encontraron bajas correlaciones entre los diferentes tipos de inhibición, en el presente estudio sí se encontraron correlaciones significativas en la mayoría de las variables, mostrando una alta significación entre cada uno de los tipos de errores (omisiones y comisiones) de cada fase de la prueba (parte A y parte B).

Los resultados indican que el control inhibitorio, en su componente de respuesta prepotente, en el TDAH se pudo evaluar con el paradigma empleado, ofreciendo evidencias que permiten diferenciar los grupos casos de los controles de forma tal que se puede establecer un probable fenotipo del TDAH en relación a la inhibición de la respuesta prepotente.

REFERENCIAS

- Acosta, M.T., Arcos-Burgos, M. & Muenke, M. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): complex phenotype, simple genotype? *Genetics in Medicine*, 6, 1-15.
- Alderson, M., Rapport, M., Sarver, D., Kofler, M. (2008). ADHD and behavioral inhibition: a re-examination of the stop-signal task. *Journal Abnormal Child Psychology*, 36, 989-998.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder (DSM-IV)* (4 ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Bará-Jiménez S., Vicuña P., Pineda D.A., Henao, G. (2003). Perfiles neuropsicológicos y conductuales de niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad de Cali, Colombia. *Revista de Neurología*, 37, 608-615.
- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Barkley, R. A. (1998). A theory of ADHD: Inhibitions, executive functions, self-control and time. En R. A. Barkley (Ed.). *Attention deficit hyperactivity disorder* (2a ed.), (pp. 225-260). New York: Guilford Press.

- Capdevila-Brophy, C., Artigas-Pallarés, J., Ramírez-Mallafré, A., López-Rosendo, M., Real, J. & Obiols-Llandrich, J.E. (2005). Fenotipo neuropsicológico del trastorno de déficit atencional/hiperactividad: ¿existen diferencias entre los subtipos? *Revista de Neurología*, 40 (Suplemento 1), S17-S23.
- Cornejo, J.W., Osío, O., Sánchez, Y., Carrizosa, J., Sánchez, G., Grisales, H. y otros (2005). Prevalencia del trastorno por déficit de atención-hiperactividad en niños y adolescentes colombianos. *Revista de Neurología*, 40, 716-722.
- Crosbie, J. & Schachar, R. (2001). Deficient Inhibition as a Marker for Familial ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1884-1890.
- Epstein, J.N., Langberg, J.M., Rosen, P.J., Graham, A., Narad, M.E., Antonini, T.N., Brinkman, W.B.,... Altaye, M. (2011). Evidence for higher reaction time variability for children with ADHD on a range of cognitive tasks including reward and event rate manipulations. *Neuropsychology*, 25(4), 427-41.
- Fillmore M., Milich, R. & Lorch, E. (2009). Inhibitory deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: intentional versus automatic mechanisms of attention. *Development and Psychopathology*, 21, 539-554.
- Flores, J. & Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 47-58.
- Fuster, J. (2008). *The prefrontal cortex* (4a ed.). Oxford: Academic Press Elsevier.
- Godefroy, O. & Rousseaux, M. (1996). Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain and Cognition*, 30, 155-174.

- Goos, L., Crosbie, J., Payne, S., & Schachar, R. (2009). Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study inhibitory control. *The American Journal of Psychiatry*, 166, 711-717.
- Hernández-Sampieri, R. (2006). *Metodología de la investigación* (4ª ed.). México: McGraw-Hill.
- Knight, R.T. (1998). Electrophysiological methods in behavioral neurology and neuropsychology. En T.E. Feinberg & M.J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 101-120). E. U. A.: McGraw-Hill.
- Lijffijt, M., Kenemans, J.L., Verbaten, M.N. & van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2): 216-22.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A. & Wager, T. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Nigg, J.T. (2000). On Inhibition/Disinhibition in Developmental Psychopathology: Views From Cognitive and Psychology and a Working Inhibition Taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126, 220-246.
- Pineda, D., Cadavid, C. & Mancheno, S. (1996). Características de la función ejecutiva en niños con deficiencia atencional e hiperactividad (DAH). *Acta Neurológica Colombiana*, 12, 187-196.
- Puentes, P. (2009). *Neuropsicología de las funciones ejecutivas*. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar.

- Puentes, P., Barceló, E. & Pineda, D.A. (2008). Características conductuales y neuropsicológicas de niños de ambos sexos, de 6 a 11 años, con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 47, 175-184.
- Romero, D.M., Maestú, F., González, J., Romo, C. & Andrade, J.M. (2006). Disfunción ejecutiva en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la infancia. *Revista de Neurología*, 42, 265-271.
- Sabagh, S. (2008). Solución de problemas aritméticos redactados y control inhibitorio cognitivo. *Universitas Psychological*, 7(1), 215-227.
- Schachar, R.J., Crosbie, J., Barr, C.L., Ornstein, T.J., Kennedy, J., Malones, M., y otros (2005). Inhibition of motor responses in siblings concordant and discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1076-1082.
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Geurts, H., Morein-Zamir, S., Meiran, N., Schut, H., Vlasveld, I., y otros (2004). Executive functioning in boys with a ADHD: primarily an inhibition deficit? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 569-594.
- Servera-Barceló, M. (2005). Modelo de autorregulación de Barkley aplicado al trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una revisión. *Revista de neurología*, 10, 358-368.
- Smith, J.L., Johnstone, S.J. & Barry, R.J. (2004). Inhibitory processing during the Go/No-Go task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinic Neuropsychology*, 115(6), 1320-1331.
- Wilson, S.P. & Kipp, K. (1998). The Development of Efficient Inhibition: Evidence from Directed-forgetting Tasks. *Developmental Review*, 18, 86-123.

CAPÍTULO 2
Análisis de Modelos de Redes Neuronales
Artificiales, para un Sistema de Diagnósticos
de Migrañas con Aura y sin Aura

Zuli Romero De la Hoz

Juan Manuel Rúa Ascar

Nallig Leal Narváez

Manuel Sánchez Rojas

RESUMEN

El estudio se fundamentó en la realización de un análisis comparativo de redes neuronales artificiales con dominio de aplicación similar, para determinar el modelo y la arquitectura que mejor clasifique los síntomas de pacientes que presentan diagnósticos de Migrañas con Aura y sin Aura. De igual forma el resultado del estudio está proporcionando el conocimiento que puede permitir desarrollar en el futuro, un software que ofrezca al médico general una herramienta de apoyo, para minimizar los tiempos en la obtención de un diagnóstico clínico oportuno y acertado, de tal manera que el médico realice una comparación entre su razonamiento y el resultado que entregue la herramienta.

Los modelos de redes neuronales artificiales implementados en el estudio son: Modelo Feed forward, Función de Base Radial y LVQ, los cuales han sido objeto de aplicación en otros estudios como: El diagnóstico de glaucoma, anomalías visuales acromáticas, insuficiencia cardíaca, detección de cáncer cervical uterino, diagnóstico de epilepsia, estudio sobre técnicas de análisis de encefalogramas basados en redes neuronales, selección de personal, aplicación de redes neuronales artificiales a la recuperación de la información, aplicadas al análisis de datos, entre otros.

Las redes neuronales artificiales como podemos apreciar, son una de las herramientas inteligentes más implementadas en la solución de diversos problemas donde se requiere clasificar, analizar y categorizar información (De Barros Ruano, 2009).

INTRODUCCIÓN

Las redes neuronales artificiales buscan emular el funcionamiento de las redes neuronales biológicas, en lo relativo al aprendizaje y procesa-

miento de información. Una red neuronal es un sistema de procesamiento digital complejo, con fundamento matemático no lineal, que posee la capacidad de almacenar conocimiento (Chacón Rangel, 2005; Graupe, 2007).

Existen otras herramientas inteligentes como son: La lógica difusa, las máquinas de soporte vectorial, árboles de decisión, algoritmos genéticos, pero las redes neuronales artificiales continúan siendo las más implementadas en los procesos que implican toma de decisión, clasificación, análisis de datos, predicción y control, debido a que poseen una serie de características muy particulares que las hacen merecedoras del término de herramientas robustas; entre esas características se pueden resaltar las siguientes:

Cuentan con aprendizaje adaptativo, autoorganización, tolerancia a fallos, operación en tiempo real, fácil inserción dentro de la tecnología existente (Isasi Viñuela & Galván León, 2004; Torres Soler, 2011).

Este trabajo permitió realizar un cuadro comparativo entre algunas herramientas inteligentes antes mencionadas, en el que se determinan algunas ventajas y desventajas de acuerdo a los principios teóricos y experimentales realizados por investigadores que anteceden a este estudio, (Gestiopolis.com, 2007; Mitchel, 1997; Jang, C.T. & Mizutani, 1997; Terano, Asai & Sugeno, 1992; Caraballo, García & Capdevila, 2010; González, 2003).

Basados en estos principios teóricos encaminamos un proceso comparativo de Modelos de redes neuronales artificiales, las cuales tienen en común un dominio de aplicación que se caracteriza por el análisis y la clasificación de patrones o de información (Isasi Viñuela & Galván León, 2004), para tal actividad seleccionamos como patrones de aprendizaje y validación las historias clínicas de pacientes diagnosticados con migrañas con

aura y sin aura, teniendo en cuenta que los criterios de los síntomas de las migrañas poseen un alto grado de traslape.

Los resultados obtenidos en la comparación experimental descritos en la sección Metodológica, dan evidencia, que es posible implementar redes neuronales artificiales a partir de datos médicos, ya que los porcentajes de casos que clasificó correctamente, tienen un margen de error mínimo y es posible que pueda mejorar su eficiencia con la ayuda del experto y el aumento de una base de datos de historias clínicas, lo que permite establecer la pertinencia de las redes neuronales artificiales en la clasificación de síntomas, con el objeto de obtener una herramienta de apoyo para el médico general al momento de realizar un diagnóstico de Migraña con Aura y sin Aura.

Por otra parte, las migrañas con aura y sin aura, son un problema de salud que va en ascenso en todos los niveles sociales del mundo, tal como lo muestra un estudio realizado por un grupo médico del desaparecido Instituto de Seguros Sociales (ISS) y la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME, al cual llamaron “CEFALEA, Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia”, un estudio basado en estadísticas realizadas por médicos americanos en el lapso de tiempo entre 1981 y 1989 en el que establecen que las mujeres padecen con más frecuencia que los hombres este malestar y que se muestra en ascenso a lo largo del tiempo en ambos géneros, de igual forma esto, fue respaldado en Colombia por estudios de Pradilla y colaboradores, encontraron una prevalencia para la misma entidad de 11,6 % para mujeres y de 3,4 % para los hombres. El mismo Pradilla determina en otro estudio una prevalencia mayor en el área urbana de 24,7 %, comparada con 13,2 % del área rural (Isaza, Cardona, Celis, Yepes & Mejía, 1989).

Tabla 1. Incidencia de cefaleas en países del Occidente (Trillos, 2010)

| Estudio Estadístico de incidencia de cefaleas en países occidentales | | | | | |
|--|----------------|----------------|------|----------|--------|
| Recibido: 3/03/10. Revisado: 4/03/10. Aceptado: 16/03/10. | | | | | |
| América Latina | | Estados Unidos | | Colombia | |
| Mujeres | 6,5 % y 17,4 % | Mujeres | 18 % | Mujeres | 17,5 % |
| Hombres | 2,9 % a 7,8 % | Hombres | 6 % | Hombres | 5,2 % |

La relevancia de esta patología es aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual en 2001 reconoció que la migraña se encuentra entre los 20 primeros desórdenes médicos discapacitantes en el mundo; según la OMS, la cefalea es mal diagnosticada y con tratamientos poco efectivos, se presentan dolores de cabeza en un 47 % de la población mundial (Trillos, 2010; Fernández, 2011).

En Colombia se estima que la migraña afecta al 13,8 % de las mujeres y al 4,8 % de los hombres (Organization, 2001).

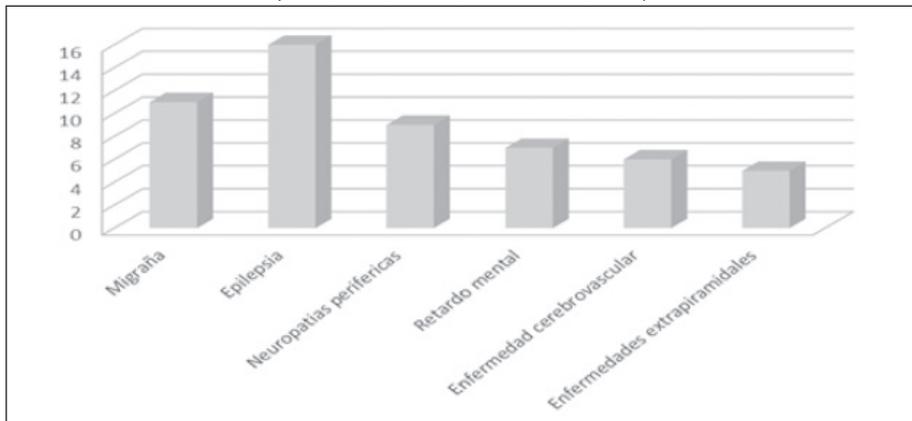
La migraña representa una de las principales afecciones neurológicas en la práctica clínica diaria, y genera un gran impacto sobre el sistema de salud, y sobre la vida socioafectiva, laboral, académica y familiar de las personas afectadas. La carga de enfermedad sobre el sistema de salud proviene de los costos directos relacionados con el número de consultas, los medicamentos, los exámenes de laboratorio y también de los costos secundarios asociados a la discapacidad, al ausentismo laboral, escolar y a la disminución del rendimiento laboral.

Algunos estudios recientes sugieren que entre el 3 y 14 % de las personas que presentan patrones episódicos de migraña evolucionan a patrones crónicos a través de un proceso denominado transformación migrañosa (Katsarava y otros, 2004; Scher, Stewart, Ricci & Lipton, 2003).

No se puede hablar de impacto sin tener en cuenta el comportamiento epidemiológico de una patología. En Colombia, entre 1983 y 1996 se llevaron a cabo siete estudios con el protocolo de neuroepidemiología de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En estos estudios se incluyeron más de 15000 sujetos, ello permitió determinar una prevalencia general de migraña en 10,6 % o Figura 1. Prevalencia de Migraña y otras enfermedades neurológicas. Estudios más recientes en población colombiana mostraron una prevalencia de 19,9 (Pradilla, Pardo, Daza & Zúñiga, 1995).

Las cifras que dan una idea desde los números absolutos, sugieren que en el mejor escenario para Colombia cerca del 10 % de la población tiene este diagnóstico (Silva, Díaz, Ardila & Saavedra, 2012).

Figura 1. Prevalencia de Migraña y otras enfermedades neurológicas (Silva, Díaz, Ardila, & Saavedra, 2012)



Un estudio realizado en España en 2012, denominado “PRIMERA” en el cual participaron 168 especialistas y 851 pacientes, ratifica una vez más, que la migraña es una entidad infradiagnosticada e infratratada en nuestro medio y a nivel mundial. Solo el 55,9 % de las personas tenía un diagnóstico previo de migraña. Los principales motivos de consulta fueron la ineficacia del tratamiento sintomático (25 %) y el incremento en la frecuen-

cia o intensidad de las crisis (23,4 %). Aunque el 70,3 % de los pacientes puntuaba alta discapacidad en el Headache Impact Test, solo el 17,4 % utilizaba tratamiento específico y únicamente el 13,3 % tratamiento preventivo. La discapacidad se evaluó mediante el cuestionario específico para migraña (Headache Impact Test) y el cuestionario de discapacidad genérico (Sheehan Disability Scale) (Valentin, Porta-Etessam, Armengol-Bertolin, Larios & García, 2012).

Desde el punto de vista clínico, la migraña conlleva a una importancia crucial no solo porque es una manifestación común sino por la incapacidad que genera; el impacto laboral es mucho mayor si se tiene en cuenta que muchas de las personas que la sufren son aquellas que están en etapa productiva y su ausencia del trabajo ocasiona pérdidas económicas gigantescas en los países desarrollados. En todo el mundo se pierden 190 mil millones de días por incapacidades; el dolor de cabeza representa un 4% de todas las incapacidades en el mundo y en Europa se sobrepasan los 500 mil millones de euros en tratamientos (Rutkowski, 2008; Fernández, 2011).

Por otra parte algo que vivimos a menudo en la actualidad es que cuando acudimos al médico nos encontramos con médicos muy jóvenes escasos de experiencia que podrían tratar cualquier cefalea como un simple dolor de cabeza, enviando al paciente para su casa con algunos analgésicos, lo que puede agudizar el problema y deteriorar más la salud del paciente (Trillos, 2010).

Por lo anterior, resulta oportuna la realización de este estudio ya que se contribuye en la determinación del modelo de red neuronal artificial y la estructura que lo forma, para la clasificación de criterios de historias clínicas de pacientes diagnosticados con Migrañas con Aura y sin Aura, lo que permitiría aumentar la implementación de los Sistemas Inteligentes en la medicina, ampliando sus horizontes y demostrando que los Sistemas

Computacionales Inteligentes son aplicables para el mejoramiento oportuno de la salud y el bienestar de los seres humanos.

ALCANCES DEL ESTUDIO

El análisis comparativo entre los tres modelos de Redes Neuronales Artificiales permitirá determinar el modelo de Red que mejor clasifica los datos de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con migrañas con aura y sin aura, de igual manera las características estructurales que forman dicho modelo, de tal forma que, esta información permita en futuros estudios realizar un software que asista al médico general en las tareas de diagnósticos de migrañas, lo que llevará a determinar en un tiempo menor y de forma confiable, si un paciente padece o no Migraña con Aura y sin Aura (Bertona, 2005; Clavijo, Bernal, & Silva, 2006).

Se espera en el futuro continuar pruebas en la medida que se aumente el volumen de las historias clínicas, lo que permitirá ampliar al porcentaje de aciertos y la posibilidad de aumentar la precisión ya que las historias clínicas brindarían a la red, el aumento de conocimiento.

Las pruebas y software del presente estudio se realizaron en Matlab (abreviatura de *MATrix LABoratory*, “laboratorio de matrices”) herramienta de software matemático que ofrece un entorno de desarrollo integrado (IDE) con un lenguaje de programación propio (lenguaje M). Es un producto propietario de The Mathworks. La fase experimental se ajustó a los recursos y flexibilidad ofrecida por este programa, el cual posee un reconocimiento mundial en el ámbito científico e ingenieril (Goering, 2013).

DISEÑO METODOLÓGICO

Con el objeto de permitir el registro y la reproducción del análisis realizado, a continuación se establecen las siguientes etapas.

- Identificación, caracterización y normalización

Se caracterizaron los posibles factores que pueden desencadenar una Migraña con Aura y sin Aura, para identificar los correspondientes, Signos de Alarma, Características Clínicas, Diagnósticos Clínicos establecidos por La Sociedad Internacional de Neurólogos “The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (Cephalalgia, 2004)”.

Fue necesario solicitar el apoyo del sector salud, donde la Empresa social del Estado, Centro Materno Infantil, ESE CEMINSA de Sabanalarga y el Hospital Materno Infantil de Soledad, facilitaron las historias clínicas de pacientes con migrañas.

Al leer detalladamente cada descripción registrada por el médico, se observó que la mayoría de las descripciones eran muy semejantes y que se omitían algunos detalles que permitieran identificar más fácilmente el tipo de migraña, lo que llevó a recorrer registro por registro con ayuda del grupo médico de CEMINSA y el Hospital Materno Infantil de Soledad, para agregar información relevante de cada caso atendido.

Es importante resaltar que los médicos justificaron el hecho de registrar poca información del diagnóstico en el archivo ya que ellos deben atender una gran cantidad de pacientes y que si se dedicaban a escribir se llevarían mucho más tiempo en cada atención, por lo que solo anotaban información general y algunos datos que se consideraban importantes.

Una vez ya completada la información de las historias clínicas de los pacientes, se inició el proceso de normalización de la información, que consistió en la transformación de la información descriptiva (Palabras y frases) o cualitativas, en valores numéricos o cuantitativos, en nuestro caso binarios (0 y 1) o valores numéricos referentes a edades, tiempos, duración y/o número de episodios, esto con el objeto de que sea más fácil

para la construcción de patrones para la interpretación de los diferentes modelos de redes neuronales artificiales que se implementaron.

La migraña presenta un nivel alto de traslape, incertidumbre e información faltante como se ha mencionado anteriormente, pero a eso le agregamos que en la mayoría de las historias clínicas, el médico general que atendió el caso omitió o abrevió la descripción de la sintomatología del paciente, registrando solo algunos síntomas muy generales que en ocasiones hacen parte de los síntomas de otro tipo de migraña, lo que agrega un alto grado de dificultad para realizar un diagnóstico exacto; sin embargo a pesar de este tipo de problemas se ha querido establecer, que una red neuronal puede realizar un diagnóstico igual como lo hace un médico general bajo un ambiente de escasa información.

Se recorrió la historia clínica de cada paciente identificando los síntomas descritos por el médico, y colocando un valor de uno (1) donde se presentaba un síntoma en la columna que corresponde o cero (0) en ausencia, el valor numérico de la cantidad de episodios de dolor, la edad del paciente, así con cada uno de los síntomas narrados en su momento por el paciente y el médico general que atendió el caso.

El proceso descrito anteriormente dejó como resultado un archivo como lo muestra la Tabla 2. Estructura del archivo normalizado. El cual cuenta con 18 columnas de las cuales las 17 primeras se refieren a los síntomas normalizados de los pacientes y la última al diagnóstico el cual se clasificó de uno a siete (1 a 7), para identificar cada una de las subclasificaciones de Migraña con Aura y sin Aura.

En la Tabla 3. Clasificación de Migrañas en Estudio, se presenta la clasificación de las Migrañas con Aura que se encontraron en las historias clínicas, la cantidad y los porcentajes de cada una de ellas; anotamos que dentro de las historias clínicas encontramos casos de Migrañas sin Aura,

Análisis de Modelos de Redes Neuronales Artificiales,
para un Sistema de Diagnósticos de Migrañas con Aura y sin Aura

Tabla 2. Estructura del archivo normalizado (Construcción Propia)

| Síntomas | | | | | | | | | | | | | | | | | Diagnóstico |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|------|---|-------------|
| 0 | 0 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 8 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0,04 | 0 | 1 |
| 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 8 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0,5 | 1 | 6 |
| 0 | 0 | 5 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 10 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 1 |
| 1 | 0 | 4 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | 10 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,08 | 1 | 7 |
| 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 10 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,75 | 0 | 1 |
| 0 | 0 | 5 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 8 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0,75 | 0 | 1 |
| 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,08 | 1 | 1 |
| 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 10 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0,04 | 0 | 7 |
| 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 8 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0,08 | 1 | 1 |
| 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 8 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,5 | 0 | 5 |
| 0 | 0 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 10 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0,08 | 1 | 1 |

Tabla 3. Clasificación de Migrañas en Estudio (Construcción Propia)

| Tipo de Migraña | Cantidad | % |
|-----------------------------------|----------|---------|
| 1. Aura Típica con Migraña | 247 | 61,75 % |
| 2. Migraña sin Aura | 60 | 15 % |
| 3. Aura Típica sin Migraña | 20 | 5 % |
| 4. Migraña Hemipléjica Familiar | 24 | 6 % |
| 5. Migraña Hemipléjica Esporádica | 14 | 3,5 % |
| 6. Aura Tipo Basilar | 18 | 4,5 % |
| 7. Otras | 17 | 4,25 % |
| | 400 | 100 % |

las cuales fueron implementadas dadas sus características similares con la migraña en estudio.

RESULTADOS OBTENIDOS

Análisis de resultados modelo Feed Forward

Una vez terminado el proceso experimental del modelo Feed Forward, se extrajeron por cada modelo de Red Neuronal Artificial, una matriz de

solución que contiene la cantidad total de estructuras analizadas, la cantidad de aciertos por clase de migraña, el error absoluto, error relativo, que nos permite establecer la precisión o nivel de acierto de cada neurored.

El proceso de entrenamiento, generó 1400 individuos que se entrenaron con doscientas (200) historias clínicas de los cuales 65 individuos aprendieron el 100 % dando como resultado un promedio de acierto de 5 %.

Tabla 4. Resultados de Entrenamientos Modelo Feed Forward (Construcción Propia)

| Entrenamiento | | |
|---------------|------|-------|
| Población | 1400 | 100 % |
| Mejor Acierto | 65 | 5 % |
| Bajo Acierto | 1335 | 95 % |

Posteriormente se tomaron las 65 redes que entrenaron y dieron el 100%, para validar con ellas las doscientas (200) historias restantes; este proceso de validación arrojó cuarenta y nueve (49) redes con un promedio de acierto entre el 72 % y 99 %.

Tabla 5. Resultados de Validación Modelo Feed Forward (Construcción Propia)

| Validación | | |
|---------------|----|-------|
| Población | 65 | 100 % |
| Mejor Acierto | 43 | 66 % |
| Bajo Acierto | 22 | 34 % |

Como resumen informativo proporcionamos la siguiente tabla de valores en la que podemos identificar la estructura de cada individuo, el promedio de acierto tanto en el entrenamiento como en la validación, el coeficiente de determinación para el entrenamiento y la validación, siendo esta última, la métrica que nos permitió establecer la precisión de las mejores estructuras del modelo Feed Forward.

Análisis de Modelos de Redes Neuronales Artificiales,
para un Sistema de Diagnósticos de Migrañas con Aura y sin Aura

Tabla 6. Mejores redes Modelo Feed Forward (Construcción Propia)

| Algoritmo Aprendizaje | No. de Capas | Neuronas de la capa 1 | Neuronas de la capa 2 | Neuronas de la capa 3 | Función de Activación | Fitness |
|-----------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|
| traingdm | 2 | 19 | 6 | 0 | tansig | tansig | logsig | poslin | 0 | 0,74626866 |
| trainpr | 1 | 19 | 0 | 0 | tansig | logsig | poslin | 0 | 0 | 0,75124378 |
| traingda | 2 | 18 | 10 | 0 | logsig | tansig | tansig | poslin | 0 | 0,7761194 |
| traincgf | 2 | 20 | 9 | 0 | tansig | tansig | logsig | poslin | 0 | 0,78109453 |
| traincbg | 1 | 14 | 0 | 0 | logsig | poslin | purelin | 0 | 0 | 0,69154229 |
| trainbr | 1 | 12 | 0 | 0 | tansig | purelin | purelin | 0 | 0 | 0,76616915 |
| trainbr | 1 | 2 | 0 | 0 | logsig | purelin | purelin | 0 | 0 | 0,76119403 |
| trainlm | 1 | 17 | 0 | 0 | logsig | tansig | purelin | 0 | 0 | 0,73134328 |
| trainbgf | 3 | 20 | 7 | 13 | logsig | purelin | tansig | tansig | purelin | 0,77114428 |
| traingd | 1 | 4 | 0 | 0 | tansig | tansig | poslin | 0 | 0 | 0,89054726 |
| trainbr | 2 | 15 | 19 | 0 | tansig | tansig | logsig | purelin | 0 | 0,91044776 |
| traingdx | 1 | 12 | 0 | 0 | tansig | logsig | poslin | 0 | 0 | 0,8358209 |
| trainlm | 2 | 19 | 13 | 0 | tansig | tansig | logsig | purelin | 0 | 0,71144279 |
| traincgb | 1 | 4 | 0 | 0 | tansig | purelin | purelin | 0 | 0 | 0,79104478 |
| traincgf | 1 | 11 | 0 | 0 | tansig | purelin | purelin | 0 | 0 | 0,72636816 |
| trainbr | 2 | 8 | 20 | 0 | purelin | tansig | poslin | purelin | 0 | 0,78109453 |
| trainoss | 3 | 9 | 8 | 5 | logsig | purelin | logsig | logsig | purelin | 0,86567164 |
| traingdx | 3 | 12 | 11 | 18 | logsig | logsig | purelin | tansig | poslin | 0,85074627 |
| trainbfg | 1 | 12 | 0 | 0 | logsig | purelin | purelin | 0 | 0 | 0,7761194 |
| traingdm | 1 | 10 | 0 | 0 | tansig | tansig | poslin | 0 | 0 | 0,8358209 |
| traincgp | 1 | 5 | 0 | 0 | logsig | purelin | purelin | 0 | 0 | 0,79104478 |
| trainscg | 1 | 3 | 0 | 0 | logsig | tansig | poslin | 0 | 0 | 0,78109453 |
| trainbr | 1 | 6 | 0 | 0 | logsig | purelin | purelin | 0 | 0 | 0,71641791 |
| traingdm | 1 | 17 | 0 | 0 | logsig | tansig | poslin | 0 | 0 | 0,74626866 |
| trainbr | 1 | 15 | 0 | 0 | logsig | poslin | purelin | 0 | 0 | 0,89552239 |
| traincgp | 1 | 19 | 0 | 0 | logsig | tansig | purelin | 0 | 0 | 0,71641791 |
| trainbfg | 2 | 7 | 6 | 0 | logsig | poslin | tansig | poslin | 0 | 0,84577114 |
| traincgf | 2 | 16 | 19 | 0 | logsig | purelin | logsig | purelin | 0 | 0,92537313 |
| traingdx | 2 | 13 | 17 | 0 | tansig | logsig | poslin | purelin | 0 | 0,69154229 |
| trainlm | 1 | 14 | 0 | 0 | logsig | poslin | purelin | 0 | 0 | 0,66666667 |
| trainrp | 3 | 14 | 11 | 4 | logsig | poslin | tansig | purelin | poslin | 0,75124378 |
| traincgb | 1 | 7 | 0 | 0 | logsig | logsig | poslin | 0 | 0 | 0,74129353 |
| trainbfg | 2 | 1 | 4 | 0 | logsig | purelin | poslin | purelin | 0 | 0,90547264 |
| traincgb | 2 | 16 | 5 | 0 | logsig | logsig | logsig | purelin | 0 | 0,87562189 |
| traingd | 1 | 16 | 0 | 0 | tansig | logsig | purelin | 0 | 0 | 0,78109453 |
| taiooss | 1 | 2 | 0 | 0 | logsig | tansig | poslin | 0 | 0 | 0,83084577 |
| trainlm | 2 | 5 | 13 | 0 | tansig | purelin | tansig | purelin | 0 | 0,86567164 |
| trainbr | 1 | 17 | 0 | 0 | logsig | purelin | purelin | 0 | 0 | 0,7761194 |
| trainrp | 1 | 11 | 0 | 0 | tansig | poslin | purelin | 0 | 0 | 0,78606965 |
| trainbfg | 1 | 15 | 0 | 0 | logsig | logsig | purelin | 0 | 0 | 0,900049751 |
| trainrp | 2 | 16 | 15 | 0 | poslin | tansig | logsig | poslin | 0 | 0,800099502 |
| trainrp | 1 | 11 | 0 | 0 | tansig | purelin | poslin | 0 | 0 | 0,75621891 |
| trainoss | 2 | 17 | 20 | 0 | logsig | purelin | tansig | poslin | 0 | 0,84577114 |

Como se puede apreciar en la Tabla 6. Mejores redes Modelo Feed Forward (Construcción Propia), clasificamos los mejores 43 individuos obtenidos en el proceso de validación y calculamos el coeficiente de determinación¹ como métrica para obtener la validez de la precisión en las mejores redes encontradas en este modelo (Taylor, 2006).

La fórmula del coeficiente de determinación es la siguiente:

Ecuación 1. Coeficiente de Determinación (Taylor, 2006)

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2}{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}$$

Donde $0 \leq R^2 \leq 1$. (Taylor, 2006), llevándola al caso de estudio resultó la siguiente fórmula:

**Ecuación 2. Coeficiente de Determinación Aplicada
al Caso de Estudio (Taylor, 2006)**

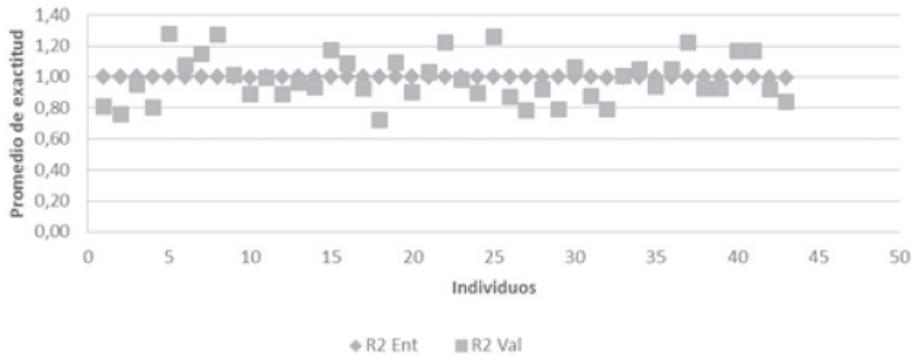
$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (VlrCalc Real - PromVlrTeoric)^2}{\sum_{i=1}^n (VlrTeoric - PromVlrTeoric)^2}$$

El coeficiente de determinación mide la proporción de variabilidad total de la variable dependiente (Y) respecto a su media, lo que permite ver la precisión de la herramienta implementada. Es una de las medidas habituales en el análisis de regresión, denotando el porcentaje de varianza justificado por las variables independientes (Norusis, 1993) (Goering, 2013).

Como podemos apreciar la dispersión de los puntos de las redes que se validaron, con respecto a los datos de las redes de entrenamiento que

¹ Es una de las medidas habituales en el análisis de regresión, denotando el porcentaje de varianza justificado por las variables independientes. El R^2 ajustado tiene en cuenta el tamaño del conjunto de datos, y su valor es ligeramente inferior al de su correspondiente R^2 (Norusis, 1993).

Figura 2. Gráfica del Coeficiente de Determinación Modelo Feed Forward
(Construcción Propia)



arrojaron un 100 % y que forman parte de la línea recta, notamos que dicha dispersión se encuentra muy cerca a la recta, lo que refleja que las redes de validación alcanzaron un buen desempeño generando una buena clasificación.

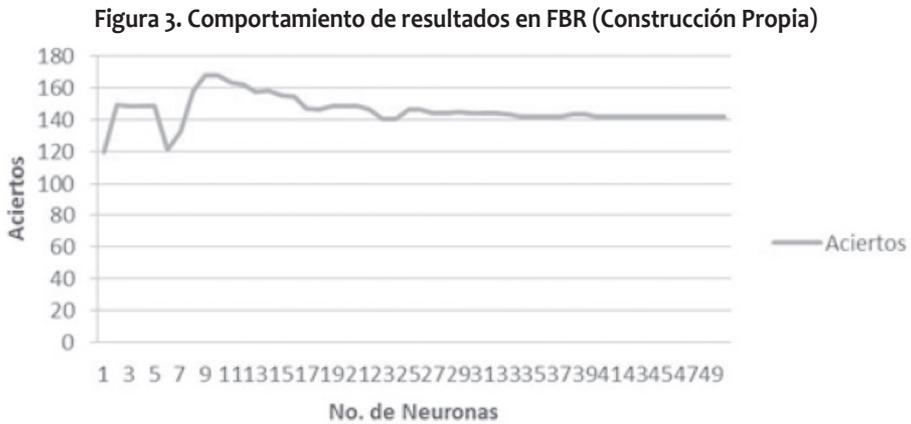
Análisis de resultados modelo función de base radial

El proceso de entrenamiento y validación, se realizó bajo el modelo de fuerza bruta, ya que implementamos la función en Tolbox de Matlab, la cual permite algunos cambios, lo que nos llevó a generar todas las redes posibles para este modelo. El programa se ejecutó en un ciclo de 70 repeticiones, buscando que en cada ciclo los valores iniciales de la red se ajustaran cada vez mejor en cada ciclo, para obtener en el último ciclo los mejores resultados.

El resultado de la ejecución del modelo de Función de Base Radial dejó como resultado cincuenta (50) redes que iniciaron con una neurona hasta llegar a contener cincuenta (50) en su estructura; como resultado del entrenamiento podemos ver que todas las estructura aprendieron el 100 % y el de validación refleja un promedio de acierto del 73 % de acierto en general.

Tabla 7. Estadísticas del Modelo FBR (Construcción Propia)

| No. Redes | Promedio de Acierto |
|-----------|---------------------|
| 50 | 73 % |

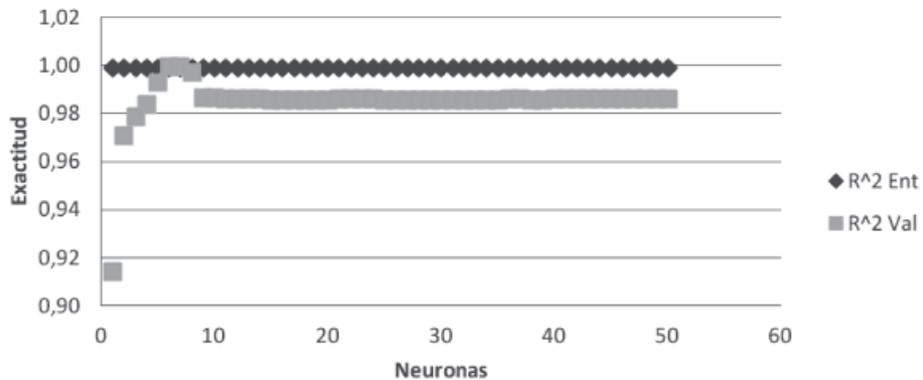


La Figura 3. Comportamiento de resultados en FBR, muestra la tendencia de los datos; notamos que, en la medida que aumenta el número de neuronas en la estructura, se evidencia que después de 16 neuronas bajan los aciertos, pero se mantiene el nivel de acierto, de manera que los mejores resultados se obtienen con estructuras que tienen un rango entre 9 y 12 neuronas.

En la Tabla de resultados, el mejor porcentaje de acierto lo alcanzan las redes con 9, 10, 11 y 12 neuronas, con un porcentaje de acierto entre 81 % y 84 %, pero resaltamos que el promedio de acierto por tipo de migraña no es homogéneo e incluso algunos tipos de migraña no logran ser clasificados.

La Figura 4. Gráfica del Coeficiente de Determinación FBR, muestra qué tan cerca están los puntos de validación con respecto a la línea descrita por los puntos del entrenamiento que alcanzó un 100 % (Taylor, 2006).

Figura 4. Gráfica del Coeficiente de Determinación FBR (Construcción Propia)



Análisis de resultados modelo LVQ

Este proceso se automatizó por medio de codificación en el entorno de Matlab, para obtener cada neurológica y sus diferentes combinaciones; para esto se implementó el método de fuerza bruta, en la que se generan todas las combinaciones posibles con la función que ofrece el Toolbox de Matlab.

El proceso del modelo LVQ, se ejecutó en un ciclo de 70 repeticiones, en donde los valores iniciales de la red se ajustaron con cada ciclo de manera automática, realizado por la misma función de Toolbox, de esta manera en el último ciclo la red pudo lograr los mejores resultados. Se aprecia cómo las redes tienen la tendencia a clasificar con una neurona y con ambos algoritmos de aprendizaje, la migraña tipo 7 en siete oportunidades y el resto de estructuras clasifican los casos del tipo 1, dejando de clasificar o sin reconocer el resto de migrañas.

Esto indica que no es un modelo apropiado para clasificar este tipo de información donde existe traslape y las subclasificaciones de migrañas no cuentan con un número parejo de historias clínicas.

Los datos estadísticos que refleja la Tabla 8. Resultado del Modelo LVQ (Construcción Propia), donde se evidencia el número de redes generadas

(100), la cantidad de aciertos por el modelo de red y el promedio de acierto del modelo en general.

Tabla 8. Análisis de Resultados Modelo LVQ (Construcción Propia)

| Modelo de Red LVQ | | | |
|-------------------|--------|-------------|---------------|
| learn1 | learn2 | Total Redes | Prom. Acierto |
| 50 | 50 | 100 | 62 % |

Figura 5. Gráfico de Resultados del Modelo LVQ (Construcción Propia)



CONCLUSIÓN

Como se aprecia en el análisis de la información resultante del experimento realizado, podemos concluir que:

- El modelo LVQ, no es el modelo indicado para este tipo de caso de estudio por el tipo de información en el que prevalece el traslape y datos repetitivos, ya que no clasifican todos los tipos de migrañas, tratados en este análisis; también es claro que la cantidad de historias clínicas no es lo suficientemente grande y homogénea entre sus subcategorías, lo que nos lleva a pensar que la red y sus diferentes estructuras pierden una de sus características principales como lo es la autoorganización, ya que las redes LVQ están sobreentrenadas o tratando de buscar patrones idénticos a los aprendidos.

- El modelo de Función de Base Radial, como se aprecia en el análisis, logra un promedio de acierto de 73 % en general con respecto a todas las subclasificaciones de migrañas, pero no mantiene un nivel de acierto homogéneo entre los diferentes tipos de migrañas, teniendo en cuenta que solo una red, es la que alcanza a clasificar algunos casos en todos los tipos de migrañas.
- El modelo Feed Forward con solo 43 redes alcanza un promedio de acierto entre el 74 % y el 99 %, con un porcentaje homogéneo de aciertos entre los diferentes casos de migrañas estudiadas, convirtiéndola en el mejor modelo de clasificación para este tipo de información en la que abunda traslape entre las diferentes categorías de migrañas, ruido, faltantes y redundancia en los datos suministrados en las historias clínicas del estudio.

Con este análisis se proporciona una herramienta al médico general para que fortalezca sus criterios al momento de establecer un diagnóstico de migrañas con aura y sin aura, acortando los tiempos y los costos, para remitir un paciente a un especialista con el objeto de someterlo a un tratamiento adecuado y a tiempo.

REFERENCIAS

- Acevedo, G. L., Caicedo, E. F. & Loaiza, H. (2007). Selección de personal mediante Redes Neuronales Artificiales. *Revista de Matemática: Teoría y Aplicaciones*, 14.
- Arranz de la Peña, J. & Parra Truyol, A. (2010). *Algoritmos Genéticos*. Madrid, España.
- Barrientos, N. (1997). *Cefaleas y Algas Faciales. Manual de Neurología Clínica*. (2a. edición). Madrid: D. Galdames.

- Benites, R., Escudero, G. & Kanaan, S. (Febrero de 2012). *Inteligencia Artificial Avanzada*. Cataluña, España.
- Bertona, L. (2005). *Entrenamiento de Redes Neuronales basados en Algoritmos Evolutivos*. Buenos Aires, Argentina.
- Caraballo, T., García, C. & Capdevila, C. (2010). Diseño de redes neuronales con aprendizaje combinado de retropropagación y búsqueda aleatoria progresiva aplicado a la determinación de austenita retenida en aceros TRIP. *Revista de Metalurgia*, 46.
- Cervantes, R. (Diciembre de 2010). *Redes neuronales artificiales para estimar y predecir variables climatológicas relacionadas con la evapotranspiración de referencia*. Chapingo, México.
- Chacón Rangel, J.G. (2005). *Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado*. Obtenido de Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado: http://bibcyt.ucla.edu.ve/Edocs_Bciuccla/Repositorio/TGM_T57.64_C43_2005.pdf
- Clavijo, D., Bernal, M. & Silva, J. (13 de diciembre de 2006). *Sistema Inteligente de Reconocimiento de Enfermedad Coronaria (Isquemia)*. Manizales, Colombia.
- De Barros Ruano, A.E. (2009). *Artificial Neural Networks*. Faro, Portugal: University of Algarve.
- Fernández, R. (20 de mayo de 2011). *Dolor cráneo facial guías fisiopatológicas y terapéuticas*. Bogotá, Colombia.
- Fernández, S., Córdoba, A. & Cordero, J. (2002). *Estadística Descriptiva*. Madrid, España.

- García, P. (2005). *Las Redes Neuronales Supervisadas*. Madrid, España.
- Gestiopolis.com (2007). *Gestiopolis.com. La técnica del árbol para la toma de decisiones (Online)*. Obtenido de Gestiopolis.com. La técnica del árbol para la toma de decisiones (Online): <http://www.gestiopolis.com/administracion-estrategia/estrategia/toma-de-decisiones-tecnica-del-arbol.htm>
- Goering, R. (2013). *Mathworks.es*. Obtenido de Mathworks.es: <http://www.mathworks.es/products/matlab/>
- Gómez, M. (Junio de 2009). *Detección de Cáncer Cérvico-Uterino*. México.
- Gomez, M.J. (2012). *Redes Neuronales Artificiales para la simulación, estimación y control de caudales impulsados por estaciones de bombeo en zonas regables*. Huelva, España.
- González, L. (2003). *Modelos de Clasificación Basados en Máquinas de Soporte Vectorial*. Sevilla, España.
- Graupe, D. (2007). *Principles of Artificial Neural Networks (2nd edition)*. Illinois, Chicago, USA: World Scientific.
- Hernández, A. (2005). *Tratamiento de datos experimentales. Teoría de errores*. Barcelona, España.
- Hudson, M., Hagan, M. & Demuth, H. (2013). *Neural Network Toolbox™ User's Guide*. Miami: MathWorks.
- Isasi Viñuela, P. & Galván León, I. (2004). *Redes de Neuronas Artificiales, un enfoque práctico*. Madrid: Pearson, Prentice-Hall.

- Isaza, R., Cardona, E., Celis, J., Yepes, C. & Mejía, J. (1989). *Cefalea, Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia*. Proyecto ISS-ASCOFAME. Bogotá, Colombia.
- Jang, J., C.T., S. & Mizutani, E. (1997). *Neuro-Fuzzy and soft Computing*. Prentice-Hall.
- Katsarava, Z., Schneeweiss, S., Kurth, T., Kroener, U., Fritsche, G. & Eikermann, A. (2004). Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, 62, 788-90.
- Lado, G. (2010). *Un modelo de redes neuronales artificiales para el estudio de anomalías visuales acromáticas*. Buenos Aires, Argentina.
- Martín del Río, B. & Sanz Molina, A. (2001). *Redes Neuronales y Sistemas Borrosos*. Madrid: RA-MA.
- Martín, B. & Serrano, C. (1995). *Fundamentos de las Redes Neuronales Artificiales: Hardware y Software*. Zaragoza, España.
- Matich, D. (2001). *Redes Neuronales: Conceptos Básicos y Aplicaciones*. Rosario, Argentina.
- Medline Plus (18 de octubre de 2013). Recuperado el 10 de noviembre de 2012, de Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/>
- Méndez, C. (2001). *Metodología, Diseño y Desarrollo del Proceso de Investigación*. Bogotá: McGraw-Hill.
- Mitchel, T. (1997). *Machine Learning*. McGraw-Hill.

- Montaño, J. (2002). *Redes Neuronales Artificiales Aplicadas al Análisis de Datos*. Valladolid, España.
- Morales, G. & Prieto, I. (2006). *Estudio sobre técnicas de análisis de encefalogramas basados en redes neuronales*. Madrid, España.
- Morillo, L., Alarcón, F., Aranaga, N., Aulet, S., Chapman, E. & Contorno, L. (28 de julio de 2012). *Acta Neurológica Colombiana*. Obtenido de *Acta Neurológica Colombiana*: http://www.sci.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482012000300004&lng=es&nrm=iso
- Nacelle, A. & Mizraji, E. (2009). *Redes Neuronales Artificiales*. Montevideo, Uruguay.
- NIH (14 de enero de 2013). *Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares*. Recuperado el 10 de noviembre de 2012, de Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares: <http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/cefalea.htm>
- Organization, W.H. (2001). *The World Health Report, 2001 Mental Health*. The World Health Organization. Switzerland: Geneva.
- Palacios, F. (Junio de 2000). *Redes Neuronales Artificiales y Métodos de Estimación de Funciones* (Informe investigativo). Oviedo, España.
- Pradilla, G., Pardo, C., Daza, J. & Zúñiga, A. (Noviembre de 1995). *Neuroepidemiología en Colombia*. Obtenido de *Neuroepidemiología en Colombia*: http://www.sci.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482012000300004&lng=es&nrm=iso

- Primaria, F.M. (Enero de 2011). Programa de Actualización en Medicina de Familia y Comunitaria. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*.
- Quintero, E. (Abril de 2010). *Desarrollo de un Modelo para la Localización de Fallas en Sistemas de Transmisión de Energía Eléctrica Utilizando Técnicas de Inteligencia Artificial*. Medellín, Colombia.
- Ramírez, O. (2003). *Análisis de algunos Modelos de Redes Neuronales Artificiales; caso de estudio: La Epilepsia*. Puebla, México.
- Rodillo, E. (Abril de 2005). *Revista de Pediatría*. Recuperado el 03 de enero de 2013, de *Revista de Pediatría*: <http://www.revistapediatria.cl/vol-2num1/3.htm>
- Rodríguez, H. (Diciembre de 2004). *Redes Neuronales Artificiales*. Cholupa, Puebla, México.
- Rutkowski, L. (2008). *Computational Intelligence Methods and Techniques*. Berlin: Springer.
- Sandoval, P. & Shand, I. (20 de agosto de 2010). *Pontificia Universidad Católica de Chile*. Recuperado el 05 de diciembre de 2012, de *Pontificia Universidad Católica de Chile*: <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2001/08.html>
- Scher, A., Stewart, W., Ricci, J. & Lipton, R. (2003). Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 106, 81-9.
- Serrano, A., Soria, E. & Martín, J. (2010). *Redes Neuronales Artificiales*. Valencia, España.

- Silva, F., Díaz, G., Ardila, M. & Saavedra, M. (Septiembre de 2012). *Acta Neurológica Colombiana*. Obtenido de *Acta Neurológica Colombiana*: http://www.sci.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482012000300004&lng=es&nrm=iso
- Simón, M. (2002). *Desarrollo de un Sistema Experto Simbólico Conexionista de Ayuda al Diagnóstico del Glaucoma*. Valladolid, España.
- Solera, R. (2011). *Máquinas de Vectores de Soporte para Reconocimiento Robusto de Habla*. Madrid, España.
- Suing, A. (16 de julio de 2008). *Slideshare*. Recuperado el 10 de noviembre de 2012, de *Slideshare*: <http://www.slideshare.net/abelsuing/definicion-de-las-lineas-de-investigacion#btnNext>
- Tanco, F., Verrastro, C., Grinberg, D. & Roitman, J. (2003). *Implementación de Redes Neuronales Artificiales en Hardware para aplicación en detección automática de Fulguraciones Solares*. Buenos Aires, Argentina.
- Taylor, B. (2006). *Neural network-based systems have truly become mainstream with their*. New York, NY: Springer.
- Terano, T., Asai, K. & Sugeno, J. (1992). *Fuzzy Systems Theory and its Applications*. Academic Press Inc.
- Titus, F., Acarín, N. & Dexeus, S. (1999). *Cefalea* (2a. edición). Madrid: Harcourt.
- Torres Robles, F. (Diciembre de 2010). *Detección de Insuficiencias Cardíacas Mediante la Red Neuronal de Base Radial Difusa*. México, México.

- Torres Soler, L.C. (2011). *Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ingeniería*. Obtenido de Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ingeniería: <http://disi.unal.edu.co/~lctorress/RedNeu/LiRnao08.pdf>
- Trillos, C. (2010). *Migraña e investigación en Epidemiología*. Bogotá.
- Tu Web de Salud (6 de agosto de 2010). Recuperado el 10 de noviembre de 2012, de Tu Web de Salud: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/neurologicas/cefaleas>
- Uzin Larrañaga, I., Echanobe, J. & del Campo, I. (2001). *Diseño e implementación de un algoritmo genético sobre dispositivos de lógica programable*. Madrid, España.
- Valentín, M., Porta-Etessam, J., Armengol-Bertolin, S., Larios, C. & García, M. (2012). Situación de partida y abordaje asistencial de la migraña en las consultas de Neurología de España. *Neurol*, 55.
- Vélez, O. & Staffetti, E. (2007). *Computación Neuronal y Evolutiva. Redes de Funciones de Base Radial*. Madrid, España.
- Web, I.-I.-2. s. (2013). *IHS Clasificación - ICHD*. Recuperado el 10 de noviembre de 2012, de IHS Clasificación - ICHD: <http://ihs-classification.org/en/>

CAPÍTULO 3
Modelo de la Red de Interacción Proteína-Proteína
del Gen DAT1/SLC6A3 en Relación
al Trastorno por Déficit de Atención
e Hiperactividad en Humanos*

Martha Lucía Cervantes Henríquez

Pedro Puentes Rozo

Andrés Pinzón

* Agradecimiento a Colciencias en el Marco del proyecto “Fenotipos complejos y endofenotipos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y su asociación con genes mayores y de susceptibilidad en la población de Barranquilla, Atlántico” Código 125354531644, Contrato de Financiación RC 384-2011, aprobado en Convocatoria 545-2011.

RESUMEN

El Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) se ha definido en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-IV) como una alteración del desarrollo de inicio en la infancia. Se caracteriza por un patrón persistente de desatención y /o hiperactividad-impulsividad que se presenta con una mayor gravedad de lo esperado para el nivel de desarrollo. Según predominen los síntomas de hiperactividad impulsividad, de desatención o ambos, puede diagnosticarse uno de los tres subtipos: predominantemente hiperactivo-impulsivo (TDA/H-HI), predominantemente desatento (DESAT) o combinado (COMB) (American Psychiatric Association, 2000).

Se realizó una investigación de tipo descriptivo para identificar la red de asociación proteína-proteína del gen DAT1 en el Trastorno por Déficit de Atención, se desarrolló a través de la reconstrucción de una red para el gen bajo estudio con el manejo de dos bases de datos STRING y PINA. Con dichas reconstrucciones se realizó un análisis de cada una de las redes y a partir de allí se generó una red consenso, que ha permitido el análisis de los procesos biológicos y la identificación de cómo asociaciones proteicas se manifiestan en signos y síntomas del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, generando un modelo bioinformático que aumenta la comprensión respecto a la etiología del trastorno y la afectación en procesos como el control inhibitorio, la memoria y el reconocimiento de la emocionalidad en el otro.

INTRODUCCIÓN

En el año 2004, una investigación realizada por Arcos-Burgos y otros (2002), sugiere que el TDAH es un trastorno de neurodesarrollo, con alteraciones neuroquímicas de los sistemas dopaminérgicos de los lóbulos

frontales (Arcos-Burgos, y otros, 2004), donde el transportador de dopamina (DAT) regula la señalización, modula la dinámica y los niveles de la dopamina (DA); por otra parte se conoce también que la actividad y efectividad de este transportador está asociado con mutaciones genéticas (Shumay, Fowler, & Volkownd, 2010). Hasta ahora, en el TDAH no se ha identificado consistentemente un *locus* de susceptibilidad, pero se han postulado genes candidatos para diferentes poblaciones humanas. En este sentido, no existe un gen único responsable del trastorno, sino diversos genes relacionados (Castellanos & Acosta, 2002), por ejemplo el gen de la proteína transportadora de dopamina (*DAT1/SLC6A3*), con el receptor D4 de la dopamina (*DRD4*), el receptor D5 (*DRD5*), entre otros. Hay investigadores que consideran que los niveles de asociación hasta el momento habían sido modestos y ninguno de los genes candidatos propuestos ha obtenido un efecto sustancial como causante del TDAH (Faraone, Doyle, Mick, & Biederman, 2001; Faraone, 2002; Kirley, Hawi & Daly, 2002).

Por otra parte, es poco lo que se conoce en relación a los productos de la expresión de dichos genes, es decir, a nivel de sus proteínas y la manera en que estos operan conjuntamente definiendo el fenotipo conocido para el TDAH. De esta manera, lo que resulta claro, es que se requieren diversas aproximaciones que permitan entender de mejor manera este trastorno, no solamente mediante la aproximación regular estudiando los genes y sus mutaciones, sino además entendiendo la manera en que estos y los productos derivados de su expresión interactúan entre sí. Aproximaciones de este tipo han permitido entender muchas enfermedades y diversos procesos celulares, como la transmisión de señales y el metabolismo (Kirley, Hawi, & Daly, 2002; Nussinov, Panchenko, & Przytycka, 2011).

Si se parte de la premisa de que los seres vivos están conformados por diversos componentes celulares y de que trabajan de forma conjunta, entonces además de examinar dichos componentes de manera discreta, es

decir analizando su actividad de manera aislada, se hace necesario entender su funcionamiento en conjunto, desde la perspectiva de la Biología de Sistemas, la cual busca entender cómo los sistemas vivos se constituyen a partir de la conformación de diversos tipos de redes biológicas, entendiendo la manera en que se asocian entre ellos tanto a nivel funcional como a nivel físico (Assmus, Herwig, Cho & Wolkenhaue, 2006).

Los principios generales que rigen la estructura y función de las redes biológicas están siendo descubiertos y estudiados gracias a la cooperación entre las Ciencias Genómicas, la Biología Celular, la Bioquímica, la Teoría Evolutiva y las Neurociencias, echando mano del poder analítico de las llamadas Ciencias Sintéticas, como la Ingeniería y la Computación (Hartwell, Hopfield, Leibler & Murray, 1999), dando así lugar a la disciplina conocida como Biología de Sistemas (BS), la cual sugiere un cambio de visión centrado en la identificación, caracterización y clasificación de los componentes de las células u organismos, hacia la comprensión de las interacciones dinámicas de dichos componentes y la actividad funcional resultante de dicha interacción. De esta manera, con el fin de avanzar en lo relacionado con la evidencia molecular y las posibles relaciones de interacción que se dan a nivel de los productos de los genes relacionados con el TDAH, esta tesis busca realizar una aproximación de este tipo.

En el presente estudio se genera un modelo de la red de interacción proteína-proteína del gen DAT1/SLC6A3, uno de los genes identificado como de mayor asociación con el trastorno bajo estudio (Cook, y otros, 1995; Dimaio, Grizenko, & Jooper, 2003), con el propósito de profundizar la comprensión del mecanismo de acción de este gen en el contexto del TDAH, de tal manera que permita avanzar en el conocimiento de dicho trastorno. Teniendo en cuenta que en la medida en que van siendo identificados los genes y sus productos implicados en el trastorno, se desvelan modelos de estudio que permiten introducirse en el conocimiento de las relaciones

entre las funciones de los genes y la conducta (Acosta, Arcos-Burgos & Muenke, 2004), y de esta manera se contribuye con el proceso de identificación y establecimiento de marcadores endofenotipos propios del TDAH que corresponden a las alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, y que en última instancia pueden representar la expresión de la vulnerabilidad.

Por otra parte, mediante este proyecto se pretende obtener información que permita el establecimiento de modelos de investigación *in silico* sobre redes de interacción proteína-proteína, para la sistematización de las características genéticas del TDA/H. Es importante destacar que la aproximación y análisis desarrollados en este trabajo no han sido previamente reportados en la investigación nacional, la cual hasta el momento ha utilizado una aproximación clásica a nivel de secuenciación y análisis a nivel molecular.

Este trabajo se encuentra enmarcado dentro de una estrategia de estudio de este trastorno que apoyará al Grupo Neurociencias del Caribe en el análisis de la información obtenida en sus estudios sobre los endofenotipos complejos, fenotipos complejos y endofenotipos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y su asociación con genes mayores y de susceptibilidad en la población de Barranquilla, Atlántico, un proyecto de gran envergadura que cuenta con recursos de Colciencias aprobados para su ejecución.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) se ha definido en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, como

una alteración del desarrollo de inicio en la infancia. Se caracteriza por un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad que se presenta con una mayor gravedad de lo esperado para el nivel de desarrollo del individuo. Según predominen los síntomas de hiperactividad impulsividad, de desatención o ambos, puede diagnosticarse uno de los tres subtipos: predominantemente hiperactivo-impulsivo (TDAH-HI), predominantemente desatento (DESAT) o combinado (COMB) (DSM IV) (American Psychiatric Association, 2000).

El TDAH es considerado como un trastorno neurocomportamental donde la característica principal es la inatención y la impulsividad (Pineda, Cadavid & Mancheno, 1996). Es un trastorno heterogéneo, esto quiere decir que la manifestación de los síntomas no es igual entre las personas que lo padecen. De hecho, rara vez una persona presenta la totalidad de los síntomas. Esta particularidad tan especial ocasiona manifestaciones diversas del mismo desorden.

Por otra parte, el TDAH es la patología infantil del neurodesarrollo más frecuente en las consultas tanto de Psiquiatría como de Neurología de infantes y afecta a un 5-7 % de los niños, valor que supone al menos un afectado en cada aula escolar (Cardo, Servera & Llobera, 2007). Aunque se han realizado diversos estudios tanto de prevalencia como genéticos, actualmente se desconocen las causas exactas de su aparición y se acepta que el TDAH es un trastorno complejo donde participan tanto factores ambientales, que explicarían de un 20-30 % de la variabilidad fenotípica observada, como factores genéticos de riesgo que explicarían el 70-80 % de la variabilidad (Fernández-Jaen, Fernández-Mayoralas, Calleja-Pérez, Muñoz-Jareno & López-Arribas, 2012; Ramos-Quiroga, Ribases-Haro, Bosch-Munso, Comand-Rifa & Casas, 2007).

La prevalencia del TDAH en la población de 4-20 años de edad oscila en-

tre 1,7 y el 17,8 %, según la revisión de Elia y otros (1999), y entre el 8 y el 20 %, según otros estudios (Baumgaertel, Wolraich & Dietrich, 1995; Wolraich, Hannah, Pinnock, Baumgaertel & Brown, 1996; Gaub & Carlson, 1997; Pineda y otros, 1999; Guardiola & Rotta, 2000; Gadow, Sprafkin & Nolan, 2001; Rowland y otros, 2001; Barbaresi y otros, 2002). Existen dificultades para la comparación de las prevalencias obtenidas en estos trabajos, explicables por los diversos criterios diagnósticos y métodos de evaluación empleados (Cornejo y otros, 2005). La falta de criterios metodológicos unificados en el establecimiento de la prevalencia, así como la ausencia de marcadores clínicos que permitan un diagnóstico, son uno de los mayores problemas que tiene el estudio del TDAH, que impide que este se pueda establecer como una enfermedad.

En este sentido, mediante este trabajo se construyó un modelo objetivo que permite contribuir al establecimiento de marcadores clínicos y que provee una comprensión más amplia de la etiología, de tal manera que contribuya a establecer las características de TDAH como enfermedad.

Estudiado de esta manera, se sugieren mecanismos fisiopatológicos subyacentes al trastorno, detectados a partir del análisis bioinformático de las diversas asociaciones proteínicas del producto de uno de los genes mayormente relacionados con el TDAH y su relación con alteraciones funcionales manifestadas a nivel cognitivo, comportamental y emocional, que ayuden a esclarecer las bases genéticas, centrando la búsqueda en nuevos modelos de estudio más aceptados para el TDAH.

ANTECEDENTES

Los estudios de genes candidatos en el TDAH se han centrado principalmente en los genes de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos, particularmente la dopamina (Li, Sham, Owen & He, 2006). La

Dopamina (DA) es un importante neurotransmisor catecolaminérgico del Sistema Nervioso Central de los mamíferos, responsable del equilibrio emocional, la conducta motora y la regulación de la cognición (Colzato, Pratt & Hommel, 2010; Bahena-Trujillo, Flores & Arias-Montaño, 2000). Los genes mayormente asociados con alteraciones proteínicas y cambios mutacionales que permiten explicar de manera más eficiente la genética del TDAH son el gen transportador de dopamina SLC6A3 también conocido como DAT1 y los genes receptores de dopamina (DRDs), gracias al estudio de la acción de los medicamentos estimulantes como el metilfenidato y la dexanfetamina que aumentan los niveles de dopamina sináptica (Schar y otros, 2005).

Por otra parte, se ha propuesto también que alteraciones relacionadas con los circuitos dopaminérgicos fronto-estriato-cerebelosos estarían relacionados con problemas de la función ejecutiva, básicamente con alteraciones del control inhibitorio, que pudieran ponerse en evidencia con tareas de detener las respuestas automáticas, o la supresión de conductas de alta motivación para expresar conductas de esfuerzo controlado en evaluaciones neuropsicológicas (Barkley, 1997; Castellanos & Acosta, 2002; Pennington & Oxonoff, 1996). Otros autores proponen la existencia de una alteración en la percepción del tiempo, lo que impediría calcular el lapso necesario para detener una señal y retardar una respuesta y predecir eventos hacia el futuro inmediato o diferido. Esto produce una gran dificultad para programar las conductas, para tolerar la espera (Castellanos & Acosta, 2002; Pennington & Oxonoff, 1996; Logan & Cowan, 1984) y alteraciones en los mecanismos de recompensa (Sonuga-Barke, 2003). Otros postulan que el problema temporal realmente está en relación con alteraciones en los mecanismos de atención sostenida (Solanto y otros, 2001) aunque para su medición se requiere un adecuado control de variables – incluyendo la variabilidad intraindividual, y el efecto de los ritmos circadianos. Por otra parte, se hace necesario también el establecimiento

de diseños estandarizados que permitan las comparaciones de los resultados obtenidos entre los diversos grupos de investigación (Tripp & Alsop, 2001; Koelega, 1995).

Existen estudios que demuestran que la mayoría de factores de influencia del TDAH son de etiología genética (80 % de los casos), la segunda es por factores ambientales durante el embarazo o el parto, por lo que es uno de los trastornos psiquiátricos con un mayor índice de heredabilidad (Kessler y otros, 2006).

Estudios de segregación familiar sugieren una transmisión mendeliana de gen mayor de tipo dominante, con una explicación del fenotipo superior al 90 %, rechazando los modelos de transmisión multifactorial (Farao-ne y otros, 1993; Lopera, Palacio & Jiménez, 1999). En Colombia un análisis de simulación de ligamiento con familias extensas y multigeneracionales del aislado genético de Antioquia-Colombia informó que existe un gran poder de este tipo de estrategia para confirmar la hipótesis de gen mayor, apuntando a un vínculo familiar entre el trastorno TDAH en los padres y sus hijos. Este puede ser un factor predisponente transmitido familiarmente para sufrir una dificultad de regulación de las respuestas a los estímulos externos (Arcos-Burgos, Castellanos & Lopera, 2002).

También se postula que lo heredable pudiera ser un rasgo continuo subyacente que sería un factor común para generar alteraciones de la conducta y de la cognición, como pudieran ser las fallas en el control inhibitorio, la aversión a la espera, el deficiente esfuerzo cognitivo, la rigidez cognitiva, el bajo nivel de vigilancia continua o el trastorno de la memoria operativa (Castellanos & Tannock, 2002).

Existen investigaciones que confirman un efecto significativo del genotipo *SLC6A3* en los correlatos neurofisiológicos de control de respuesta

cognitiva en el TDAH, e indican que se han identificado factores relacionados con la edad (Dresler y otros, 2010), que implica una asociación diferencial del gen DAT1 con el TDAH en niños y en adultos, esto explicaría las inconsistencias observadas en estudios de asociación, donde la edad no se suele tener en cuenta (Franke y otros, 2010).

Los estudios genéticos se han centrado en la asociación genética del DAT1, los polimorfismos del gen SLC6A3 y el TDAH de manera independiente; estudios recientes en Neuropsicología, encuentran una asociación entre los polimorfismos en el 3' región no traducida (UTR) en los alelos (9R) y (10R) que muestran una asociación entre el genotipo del DAT1 y los marcadores endofenotípicos (Kessler y otros, 2006). Se ha reportado una asociación entre los polimorfismos del DAT1, la función inhibitoria y electrofisiológica, además halló un aumento en los errores de comisión y el estilo de respuesta impulsiva en el Continuous Performance Test (CPT) (Loo, Specter, Smolen, Hopfer, Teale, Reite, 2003), evaluación computarizada que brinda una medida de atención selectiva, atención sostenida y control inhibitorio de respuesta. Este instrumento sirve para el diagnóstico y distinción entre la atención e impulsividad para el seguimiento y control de efectos terapéuticos (Kollins y otros, 2008).

Estudios de neuroimagen han identificado alteraciones en los niveles de SLC6A3 en las regiones implicadas en el trastorno, tales como el núcleo estriado o la corteza pre frontal en pacientes con TDAH (Sánchez, Ribasés, Mula, Soutullo, Sans & Pàmias, 2012).

JUSTIFICACIÓN

El TDAH es un trastorno con una etiología compleja, causado por la contribución aditiva de varios genes de efecto menor y factores ambientales (Bayes, Ramos-Quiroga, Cormand, Hervás-Zúñiga, Del Campo, Durán-Tau-

lería, Estivill y cols, 2005). La acción combinada de variantes polimórficas funcionales en un cierto número de genes crearía una susceptibilidad al trastorno que no se expresaría en todos los ambientes.

(Comings, Gade-Andavolu, González, Wu, Muhleman, Blake y cols, 2000). En torno al TDAH, uno de los aspectos que ha generado mayor interés y controversia entre los clínicos es la persistencia o no del trastorno más allá de la adolescencia. En la actualidad, este aspecto está suficientemente contrastado, ya que los estudios de seguimiento hasta la edad adulta muestran una persistencia del TDAH superior al 50 % (Ramos-Quiroga, Bosch-Munsó, Castells-Cervelló, Nogueira-Morais, García-Giménez, Casas-Brugué, 2006).

A pesar de un gran número de estudios realizados, el papel del *DAT1* en el TDAH, incluso en los niños, aún está lejos de ser claro. El 3'-UTR VNTR se ha investigado en varios estudios, pero los meta-análisis de los datos genotípicos son controvertidos (Maher, Marazita, Ferrell, Vanyukov, 2002; Todd, Huang, Smalley, Nelson, Willcutt, Pennington, 2005; Yang, Chan, Jing, Sham, Chen, 2007; Li, Sham, Owen, 2006; Faraone, Perlis, Doyle, Smoller, Goralnick, Holmgren, 2005). Un modelamiento exploratorio en busca de unos endofenotipos de la conducta, usando el análisis de clases latentes encontró ocho grupos, de los cuales cinco de ellos (que incluyen al 40 % de los participantes) tienen probabilidades muy altas de presentar en conjunto síntomas de TDAH, Trastorno Negativista Desafiante, Trastorno Disocial de la Conducta, Dependencia y Abuso de Alcohol y Nicotina, de acuerdo con la edad y el sexo (Pineda, Castellanos, Palacio, Lopera, Puerta, Quiroz, Rathor, Bailey-Wilson, Berg, Arcos-Burgos, Muenke, 2005).

Por otra parte, en los últimos años, la minería de datos y diversos métodos bioinformáticos se han establecido para identificar, priorizar y clasificar biomarcadores robustos y generalizables con alta capacidad discrimi-

minatoria. De igual manera, los avances en las tecnologías en el análisis sistemático y caracterización de alteraciones en genes, ARN, proteínas y metabolitos, ofrecen la posibilidad de descubrir nuevos biomarcadores en la enfermedad o asociados con condiciones de enfermedad (Ackermann, Hale, Duffin, 2006; Hood, Stewart, Conrads, 2009).

Sumado a esto, el enfoque basado en el análisis de los fenómenos biológicos, no de sus componentes aislados sino de la red de interacciones en su conjunto, puede ser un medio ideal para consolidar la información proveniente de múltiples estudios e identificar los componentes claves de un sistema.

El presente estudio busca sugerir un modelo de la red de asociación proteína-proteína del gen DAT1/SLC6A3, en relación al TDAH mediante la utilización de un modelo de investigación *in silico* que contribuya a esclarecer la relación de este con las manifestaciones clínicas del TDAH y aumentar la comprensión respecto a la etiología del trastorno.

MARCO TEÓRICO

Etiología genética del TDAH

Aunque se considera que la etiología del TDAH es muy difícil de establecer y que las evidencias etiológicas sugieren, una serie de vulnerabilidades biológicas que interactúan entre sí con otras variables ambientales, los datos de estudios genéticos tienden a mostrar que la etiología más probable de este trastorno es la de un gen mayor de transmisión mendeliana dominante, el cual puede producir un fenotipo complejo, extendido y heterogéneo, con un fenómeno de pleiotropismo genético (Kirley, Hawi & Daly, 2002; Kessler y otros, 2006; Arcos-Burgos, Castellanos & Lopera, 2002; Arcos-Burgos & Muenke, 2002; Biederman, Faraone & Keenan, 1992; Biederman, Newcorn & Sprich, 1991) (Biederman, Mick & Faraone, 2000;

Faraone, Biederman & Chen, 1992; Faraone, Biederman, Feighner & Monuteaux, 2000a; Faraone, Biederman & Monuteaux, 2000b; Morrison & Stewart, 1971). También se postula que lo heredable pudiera ser un rasgo continuo subyacente que sería factor común para generar alteraciones de la conducta y de la cognición (Castellanos & Tannock, 2002). Un estudio con 18 familias del aislado genético de Antioquia ha encontrado un fenotipo categórico extendido, con el 32,8 % de los miembros afectados de TDAH, los cuales tenían una comorbilidad muy alta con el Trastorno Disocial de la Conducta (TDC) (50 %; odds ratio 11,5, 95 % IC = 6,4–20,9), el Trastorno Negativista Desafiante (TND) (25,4 %; odds ratio 2,7, IC = 1,5–4,8), y problemas asociados como dependencia y abuso al alcohol y a la nicotina, a esto es lo que se le ha llamado un fenotipo complejo (Palacio, y otros, 2004).

Los factores biológicos destacan eventos pre-perinatales tales como toxemia, eclampsia, mala salud materna, menor edad de la madre, edad fetal postmadura, parto prolongado, distrés fetal, bajo peso al nacer, hemorragias preparto, etc. Sin embargo distan mucho de ser concluyentes, salvo a la hora de presentar una serie de factores predisponentes a una mayor vulnerabilidad general, no específica para el TDAH (Faraone, Biederman & Monuteaux, 2000).

Modelo Neurocognitivo del TDAH

Barkley (Barkley, 1998; Barkley, 1998), planteó la existencia de una alteración de la función ejecutiva (FE) en sujetos con Trastorno de Atención-Hiperactividad (TDAH) lo cual da lugar a defectos en la capacidad de inhibición del comportamiento, que explicaría la dificultad que tienen los afectados para frenar las respuestas impulsivas, detener las conductas que ya estaban en marcha, resistir a la interferencia, organizar de manera secuencial sus actividades y para mantener los esfuerzos cognitivos centrados en una sola actividad. Otros autores manifiestan que el déficit

neuropsicológico en el TDAH refleja una disfunción a nivel prefrontal y en torno a ello el déficit de estos niños es frecuentemente notado en las funciones ejecutivas especialmente en la inhibición de respuestas y planeación, más que en medidas de atención (Nigg, Carte, Hinshaw & Treuting, 1998; Seidman, Biederman, Monuteaux, Weber & Faraone, 2000).

Un aspecto muy importante de la FE es el control inhibitorio, que hace referencia a un conjunto de estrategias que incluyen: a) la intención de inhibir una respuesta o demorarla para un momento posterior más adecuado, b) un plan estratégico de secuencias de acción y c) una representación mental de la tarea que incluya la información de los estímulos relevantes codificada en la memoria y la meta futura deseada. Estas operaciones se basan en la idea que sirven para controlar y regular el procesamiento de la información (Gazzaniga, Ivry & Mangun, 2001). Se trata de un proceso cognitivo donde el individuo es capaz de inhibir la respuesta prepotente (prueba hacer/no hacer) o una respuesta en marcha (tiempo de reacción ante la señal de pare), inhibir la memorización de información irrelevante (por ejemplo, olvido voluntario), controlar la interferencia mediada por la memoria de eventos previos o interferencia perceptual en forma de distracción. El proceso de inhibición influye en el rendimiento académico, la interacción psicosocial y la autorregulación necesaria para la realización de actividades cotidianas (Casey y otros, 1997). Otros autores definen el control inhibitorio como la habilidad de inhibir una respuesta inapropiada o dominante, favoreciendo una alternativa más apropiada. Esta habilidad se considera requisito para el autocontrol, la regulación emocional y la flexibilidad cognitiva. El mecanismo que se pone en juego es la modulación de la sensibilidad de los circuitos neuronales que representan una determinada información. La falta de una inhibición apropiada provocaría una disrupción de los sistemas de control neurocognitivos (López, Rodillo & Kleinsteuber, 2011).

Bjorklund y Harnishfeger (Bjorklund & Harnishfeger, 1996) propusieron que los mecanismos inhibitorios pueden diferenciarse en función del lugar donde operan. Así, han distinguido tres tipos de inhibición: cognitiva, conductual y social.

La inhibición conductual permite el control, potencialmente intencional, de las conductas observables, tales como resistir una tentación, demorar una gratificación, inhibir una acción motora o controlar los impulsos (Luria, 1961; Mischel, Shoda & Rodríguez, 1989). En la literatura, se encuentran también ejemplos que evidencian cambios en el desarrollo de este tipo de inhibición con la edad. Parece asumido que la eficiencia con la que los niños pueden inhibir respuestas sobreaprendidas mejora durante la infancia (Huizinga, Dolan & Van der Molen, 2006; Diamond, 1985; Diamond, 1996; Diamond, 2002; Diamond, 1990).

Las fallas en la inhibición conductual se fundamentan en la capacidad del individuo para inhibir su respuesta comportamental ante un estímulo, específicamente en tareas que requieren adherencia a un plan y supresión de respuestas incorrectas a distractores (Ridderinkhof & Van der Molen, 1995; Everett & Lajeunesse, 2000; Barkley, 1997).

Los modelos explicativos del TDAH a nivel cognitivo y conductual han abierto nuevas vías de investigación que permiten vislumbrar las diferentes relaciones con las Neurociencias Cognitivas, Neuroimagen, y Genética molecular que han permitido la elaboración de posibles endofenotipos de este trastorno (Puentes, 2009).

Endofenotipos del TDAH

Los endofenotipos corresponden a las alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas que están

determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, y son la expresión de la vulnerabilidad. Por consiguiente, se considera a los endofenotipos como un elemento importante para comprender cómo los genes de susceptibilidad pueden aumentar el riesgo de enfermedad. Los endofenotipos o fenotipos intermedios, han sido descritos como componentes que no son vistos a simple vista a lo largo del camino entre la enfermedad y el genotipo. Cuando los genes específicos de una enfermedad han sido identificados, los endofenotipos pueden señalar los caminos neurales por lo que genes concretos contribuyen a la responsabilidad del trastorno (Goldberg, 2000).

Para validar un endofenotipo se requiere de un mecanismo bioquímico, neurofisiológico, neuroanatómico o neuropsicológico; la enfermedad o trastorno a estudiar debe cumplir con los criterios de heredabilidad, estabilidad, especificidad y replicabilidad. Los endofenotipos son la manifestación de la vulnerabilidad del trastorno en varios aspectos dentro del perfil fisiopatológico, y por lo tanto, permiten una mejor aproximación a la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes. La validación de un endofenotipo requiere gran trabajo, pero su aporte al aumento de poder de los estudios en genética justifica su exploración (Buckley & Mesias, 2007).

En este contexto, la importancia de estudios de fenotipificación y genotipificación alrededor del establecimiento de un endofenotipo son fundamentales, ya que permiten hacer un análisis funcional mucho más integrado entre el ambiente, que provee las normas culturales, las consecuencias y los factores de contingencia y mantenimiento de la conducta; y el organismo, que provee los factores de predisposición dentro de los cuales están incluidos los genes y las aptitudes (Puentes, 2009).

Gen *DAT1/SLC6A3*

La dopamina tiene un importante papel en modular la actividad motora, conocimiento, funciones neuroendocrinas y mecanismos de recompensa. La señalización dopaminérgica aberrante se ha involucrado en varios desórdenes del sistema nervioso central, incluyendo esquizofrenia, desorden de hiperactividad por déficit de atención y enfermedad de Parkinson. El transportador de dopamina *SLC6A3* es una proteína de 620 aminoácidos que pertenece a la familia de transportadores de neurotransmisores dependientes de Na^+/Cl^- con 12 dominios transmembrana putativos, localizada en la membrana presináptica de las terminales nerviosas. Esta proteína juega un papel clave en la regulación de la neurotransmisión de dopamina interviniendo en la ingesta activa de dopamina de la sinapsis (Torres & Amara, 2007). *DAT1* se encuentra distribuido a través de todo el cerebro en áreas de actividad dopaminérgica, con su mayor pico de expresión en la región neuroanatómica estriatal y la sustancia negra (Durston y otros, 2008). *DAT1* proporciona una rápida eliminación de dopamina, adrenalina y noradrenalina de la hendidura sináptica, finalizando con la señal neurotransmisora. Además de los 12 dominios transmembrana de la proteína *DAT1* madura, esta también cuenta con bucles extracelulares, dominios C-terminal y N-terminal citosólicos y sitios de fosforilación putativos (Carneiro y otros, 2002). Justamente estos sitios de fosforilación sugieren que estas modificaciones postraduccionales pueden jugar un papel en la regulación de la función de *DAT1*. De hecho, varios estudios han mostrado que la regulación de la actividad cinasa en preparaciones sinaptosomales estriatales y en sistemas heterólogos celulares afectan la actividad de ingesta de *DAT1* (Carneiro y otros, 2002).

Biología de Sistemas

Los sistemas biológicos parecen tener un estatus especial: en cada organismo existen grupos bien definidos de proteínas que actúan cooperativamente dentro de redes, que tienen una salida bien definida y que bien

se pueden utilizar muchas veces en diferentes contextos anatómicos y fisiológicos. Ellos generan los procesos que mantienen la estabilidad y el cambio de unidad (Díaz-Heijtz, Mulas, & Forssberg, 2006). La aplicación de diversos métodos cuantitativos pueden generar datos para caracterizar las redes complejas de interacciones transcripcional y proteína-proteína que siguen a una estimulación en los sistemas biológicos, pero el problema es hacer sentido de estos datos y transformar este conocimiento molecular en una comprensión de los fenómenos complejos en las células y en niveles más altos de organización estructural (por ejemplo, nivel, tejido u órgano) (Bard, 2013). Si esta asociación es de por sí compleja, un nivel de correlación aún más complejo es el de establecer las relaciones de dichos datos a nivel molecular con el nivel comportamental; una aproximación poco explorada en las ciencias actuales y hecho por el cual este trabajo representa en sí un gran reto.

En la Biología de Sistemas, el uso de herramientas computacionales y matemáticas proporcionan modelos significativos que describen interacciones y relaciones entre muchos de sus componentes. La Biología de Sistemas va más allá del análisis de grandes conjuntos de datos por métodos estadísticos. Es sinónimo de entendimiento predictivo, que permite la previsión de las consecuencias de los estímulos externos (Bard, 2013).

En términos generales, la Biología de Sistemas (BS), enmarca un conjunto de metodologías y técnicas que permiten comprender: 1) La estructura de los sistemas biológicos, tales como genes, metabolismo, señales transduccionales, redes y estructuras físicas, 2) La dinámica de los sistemas, entendido esto como el comportamiento del sistema a través del tiempo, 3) Los controles de los sistemas, y 4) Los diseños y modificaciones de las propiedades de los sistemas (Heiner, Gilbert & Donaldson, 2002), lo que estima un cambio de enfoque de la identificación, caracterización y clasificación de los componentes de las células u organismos hacia la com-

presión de las interacciones dinámicas y la actividad funcional resultante de dichos componentes.

La BS tiene como objetivo proporcionar un enfoque holístico y en muchos casos una imagen dinámica de la función biológica, como por ejemplo en casos de enfermedad (Kitano, 2001). Sustentado en algunas leyes dentro de las cuales se destaca que cualquier acontecimiento biológico complejo implica la actividad en muchos niveles y las propiedades que emergen de esta actividad no son necesariamente predecibles (Schneider & Klabunde, 2013). Soportando cómo los fenómenos de mayor nivel son generados por actividades de menor nivel forjando una retroalimentación entre los participantes (Kolodkin & Pasterkamp, 2013; Werner, 2005). De esta forma se describe de una manera global y sistémica los procesos biológicos que en última instancia se pueden poner de manifiesto en signos y síntomas comportamentales de un trastorno.

Redes de Interacción Proteína-Proteína (PP)

Las redes de interacción/asociación PP son un caso específico de este tipo de estudios a nivel de sistema, donde se analiza un fenómeno biológico en conjunto del total de sus componentes con propiedades del sistema dadas las interacciones entre ellos.

Este tipo de estudios son fundamentales para comprender la función de estas, dada su versatilidad por ejemplo, en el control del ciclo celular, diferenciación celular, plegamiento de otras proteínas, señalización, transcripción, traducción, modificación post-traduccional y transporte, además las interacciones entre ellas pueden alterar las propiedades cinéticas de las enzimas, permitir la canalización de secuencias de reacciones, crear nuevos sitios de unión, inactivar o destruir una proteína, cambiar su especificidad, obtener un papel regulatorio, entre otras funciones.

Las interacciones de proteína-proteína son contactos físicos y selectivos que ocurren entre pares de proteínas en determinadas regiones moleculares y en un contexto biológico definido; se pueden clasificar en:

- Interacciones estables: asociadas a los complejos con múltiples subunidades (Hemoglobina, RNA polimerasa, etc.).
- Interacciones transitorias: implicadas en el control de la mayoría de los procesos celulares. Normalmente requieren de un conjunto de condiciones que provocan la reacción.

Las interacciones entre proteínas desempeñan un papel fundamental en varios aspectos de la organización estructural y funcional de la célula (Bard, 2013; Shapiro, 2013). Estas interacciones pueden ser clasificadas en tres tipos: las que ocurren entre dominios de una misma cadena de polipéptidos, las que ocurren entre dominios de diferentes cadenas de polipéptidos en proteínas multiméricas y las que ocurren de manera trascendente en complejos formados entre proteínas independientes (Heiner, Gilbert & Donaldson, 2002).

Sistemas de Información para la Reconstrucción y Anotación de Red Proteína-Proteína

La información obtenida durante años acerca de las asociaciones de las proteínas se ha almacenado en sistemas de información que pueden ser consultados en bases de datos de interacción, caracterizadas en tres tipos en función de su contenido: (I) las que contienen interacciones comprobadas experimentalmente; (II) las que contienen interacciones deducidas por métodos de predicción *in silico*; y (III) las que almacenan los dos tipos de interacciones.

Las bases de datos de interacciones con evidencia experimental tienen dos mecanismos para conseguir la información. Puede ser recopilada por personas que leen artículos científicos en busca de interacciones ya comprobadas experimentalmente o puede ser facilitada por los investiga-

dores que han realizado los ensayos que las validan experimentalmente. La mayoría de las bases de datos tienen personal (curators o curadores) que busca interacciones en artículos científicos y las anotan manualmente, aunque ahora se está intentando que sean los autores de los artículos los que faciliten esta información a las bases de datos (Pawson & Nash, 2000). Para ello se ha descrito la información mínima que debe incluir un experimento que reporta una interacción biomolecular en un estándar llamado MIMIX; de modo que los autores, cuando reporten que en un artículo han sido validadas un conjunto de interacciones, deberán facilitar una serie de datos mínimos que describen el ensayo realizado. Además, el consorcio IMEx de bases de datos está empezando a colaborar con revistas científicas para que faciliten los datos de interacción que publican (Teichmann, Murzin & Chothia, 2001; Pawson & Nash, 2002).

La comprensión de las interacciones que una proteína tiene con las moléculas de su entorno, es fundamental para una plena comprensión de los procesos en los que dicha proteína está involucrada, así como de los mecanismos por los cuales se regula. Las redes de interacción proteína-proteína no delimitan únicamente a la unión física de las proteínas sino que también a sus interacciones indirectas, por ejemplo el intercambio de un sustrato en una vía metabólica, el control a nivel de transcripción. Es importante anotar que en este estudio se ha trabajado sobre redes de interacción directa dado que por lo general aportan información validada experimentalmente y son mucho más fácil de interpretar.

A continuación se mencionan algunos de los sistemas de información más utilizados para la reconstrucción de este tipo de redes.

Base de datos STRING

<http://string-db.org/>

Es una base de datos de acceso gratuito que brinda una serie de asociaciones pre calculadas. El método utilizado se basa en el hecho de que

funcionalmente las proteínas asociadas están codificadas por genes que comparten posiciones cercanas del gen codificante para la proteína en estudio, por tanto regulados en conjunto, de tal manera que las proteínas codificadas pueden interactuar al mismo tiempo y en un lugar específico de la célula, además hace predicciones a partir de diversas fuentes como datos experimentales, evidencia de co-expresión, y por búsqueda en la literatura publicada. La base de datos String mantiene comunicación cruzada con diferentes bases de datos como por ejemplo, KEGG, UniProt, SWISS- PROT y PubMed, por otro lado predice interacciones funcionales con un nivel esperado de precisión mínimo de un 80 % y brinda una única puntuación de confianza para la predicción (Ceol, Chatr-Aryamontri, Licata & Cesareni, 2008). Hasta la fecha String cuenta con un total de 5.214.234 proteínas a partir de 1133 organismos.

Las principales fortalezas de STRING residen en su amplitud única, su puntuación, confianza y su interfaz de usuario interactiva e intuitiva. STRING es un sitio que cubre cientos (y poco más de 1100) organismos que van desde las bacterias y Archaea a los humanos. El recurso también transfiere información de interacción entre organismos, basándose en similitudes derivadas globales aumentando así sustancialmente la cobertura sobre todo para organismos escasamente estudiados (Orchard y otros, 2007).

Base de datos PINA

<http://cbg.garvan.unsw.edu.au/pina/>

Es una plataforma de análisis de redes de interacción de proteína que integra datos de seis bases de datos públicas curadas (IntAct, MINT, BioGrid, DIP, HPRD, MIPS), contiene interacciones físicas y funcionales evidenciadas por métodos experimentales; constituye un completo y no redundante conjunto de datos para seis organismos modelos (*Homo sapiens*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis*

elegans y Saccharomyces cerevisiae). Tiene un conjunto de herramientas integradas para la construcción de redes, filtrados, análisis y visualización. PINA maneja anotaciones de proteomas de UniProt, Ensembl y WormBase (Orchard y otros, 2007).

Tabla 1. Resumen de las bases de datos utilizadas

| Bases de datos | Minería de texto | Comprobadas Experimentalmente | Predicción <i>In silico</i> | Número de Organismos | Número de bases de datos integradas |
|----------------|------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| STRING | X | X | X | 1100 | |
| PINA | | X | | 6 | 6 |

Base de datos Gene Ontology

<http://www.geneontology.org/>

Es una importante iniciativa en bioinformática, con el objetivo de estandarizar la representación de los atributos de genes, genes entre especies y bases de datos. Proporciona un vocabulario controlado de términos para describir las características genéticas, así como herramientas para acceder y procesar estos datos.

Hay tres objetivos principales a tener en cuenta en este servidor web, que describen productos de los genes en términos de sus procesos biológicos asociados, componentes celulares y funciones moleculares de una manera independiente de las especies (Von Mering y otros, 2003).

Gene Ontology, permite caracterizar a cualquier gen conocido de acuerdo a tres aspectos: Proceso Biológico, Localización Celular y Función Molecular. El proceso biológico, es una colección de eventos moleculares con un comienzo y un final definidos. Mientras que en la función molecular representan actividades en lugar de entidades que llevan a cabo acciones

y no se especifican dónde, ni cuándo, ni en qué contexto la acción tiene lugar, generalmente corresponden a actividades que pueden ser realizadas por los productos de genes individuales.

En cuanto al componente celular, describe lugares a nivel de las estructuras subcelulares y complejos macromoleculares; este componente incluye múltiples subunidades, enzimas y otros complejos de proteínas.

Base de datos PubMed

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Es un recurso gratuito que es desarrollado y mantenido por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) en los Estados Unidos. Biblioteca Nacional Médica (NLM) que se encuentra en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH).

Incluye más de 22 millones de citas de la literatura biomédica de MEDLINE, contiene citas y resúmenes de autores de más de 5.600 revistas biomédicas publicadas en los Estados Unidos y otros países; incluye temas tan diversos como la Microbiología, Asistencia Sanitaria, Nutrición, Farmacología y Salud Ambiental; revistas de ciencias de la vida y los libros en línea. Las citas pueden incluir vínculos a contenido de texto completo que abarca partes de las Ciencias Biológicas, Ciencias del Comportamiento, Ciencias Químicas y la Bioingeniería.

Base de datos UniProt

<http://www.uniprot.org/>

Es un recurso web completo, de alta calidad y de libre acceso de secuencias de proteínas y su información funcional.

Esta base de datos proporciona un código de acceso único para cada proteína, y la anotación general de esta donde existe una completa des-

cripción general de: la función de la proteína, la reacción catalizada, regulación de enzima, estructura, rutas metabólicas asociadas, localización subcelular de la proteína madura, entre otras.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar la red de asociación proteína-proteína del gen DAT1 en relación al Trastorno por Déficit de Atención en humanos.

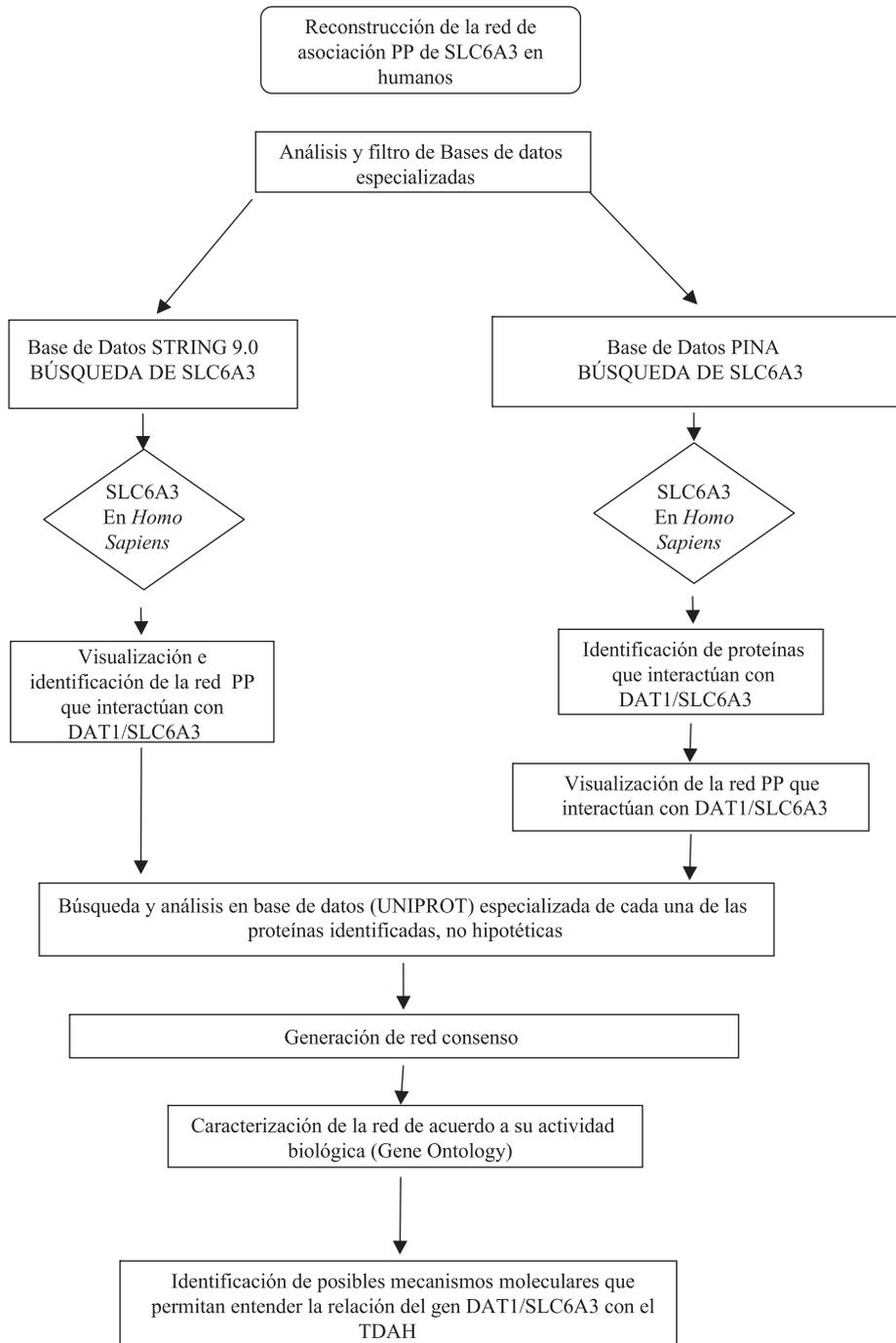
Objetivos Específicos

- Identificar las relaciones de asociación del producto del gen DAT1 a nivel proteómico.
- Caracterizar la red de acuerdo a su actividad biológica, identificando los procesos biológicos en los que se encuentran implicadas las proteínas más relevantes que interactúan con DAT1/SLC6A3.
- Identificar posibles mecanismos moleculares que permitan entender la relación del gen DAT1/SLC6A3 con el TDAH.

Objetivo 1: Reconstruir la red de interacción proteína-proteína para el gen DAT1 en humanos

Para reconstruir la red de asociación proteína-proteína para el gen de interés en humanos se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, con el fin de identificar interacciones conocidas del gen DAT1, así como el estado del arte en sistemas computacionales para la reconstrucción de redes de interacción o asociación proteína-proteína (PP). Se logró identificar los sistemas de reconstrucción PP de mayor uso por la comunidad científica, así como con mayor número de información biológica comprobada experimentalmente. Se identificaron las bases de datos STRING 9.0, y la base de datos PINA.

METODOLOGÍA



Dado que estas dos bases de datos cuentan con fuentes de información algunas veces distintas, la búsqueda de interacción se realizó en dos fases, la primera de ellas mediante STRING y PINA, y la segunda realizando una interpolación de los resultados arrojados por estas dos bases de datos (generación de red consenso), de tal manera que se obtuviera el conjunto de interacciones, tanto comunes a las dos reconstrucciones, como cada una de las interacciones identificadas por una base de datos pero no por la otra.

Mediante STRING se realizó la búsqueda y reconstrucción de la red P-P mediante el término SLC6A3, en exploración por nombre de interacciones proteína-proteína conocidas, directas y funcionales, se filtraron secuencias específicas en humanos, dejando de lado otros organismos. Posteriormente, con el fin de destacar las interacciones físicas y funcionales PP por métodos experimentales del mismo gen, se empleó la plataforma PINA identificando las proteínas que interactúan con DAT1/SLC6A3. Posteriormente se realizó una búsqueda extendida en la que se obtuvo el gen, el nombre de la proteína, el organismo, la existencia de interacción de proteína, la longitud de la proteína, las palabras clave y el código de acceso Uniprot. De esta manera se identificaron 10 códigos uniprot de diversos organismos que cumplieran con los criterios definidos. Se seleccionó el código de acceso del organismo (*homo sapiens*) el cual fue procesado por la misma plataforma para la reconstrucción de la red, obteniendo 14 interacciones PP conocidas y validadas experimentalmente del gen SLC6A3/DAT1.

Con el fin de realizar una aproximación comparativa de los resultados obtenidos sobre las redes de interacción proteína-proteína, se realizó una interpolación de las dos redes generando una red consenso, la cual cuenta tanto con las interacciones comunes identificadas por STRING y PINA, como las interacciones únicas presentes en cada una de ellas.

Objetivo 2: Caracterizar la red de acuerdo a su actividad biológica, identificando los procesos biológicos en los que se encuentran implicadas las proteínas más relevantes que interactúan con DAT1

Con el fin de realizar una caracterización funcional profunda de la red consenso generada, que nos permitiera posteriormente generar hipótesis acerca de los posibles mecanismos moleculares de DAT1 en relación al TDAH, se realizó la anotación de cada uno de sus componentes de acuerdo a la clasificación del consorcio Gene Ontology, especificando para cada proteína: a) el componente celular, es decir, la ubicación o ubicaciones conocidas en las cuales dicha proteína realiza su actividad, b) su función molecular y c) proceso biológico en el cual actúa (Tabla 2). Para esto se realizó una búsqueda de cada una de las proteínas, en la plataforma QuickGO, la cual se accedió mediante los identificadores UNIPROT de cada proteína.

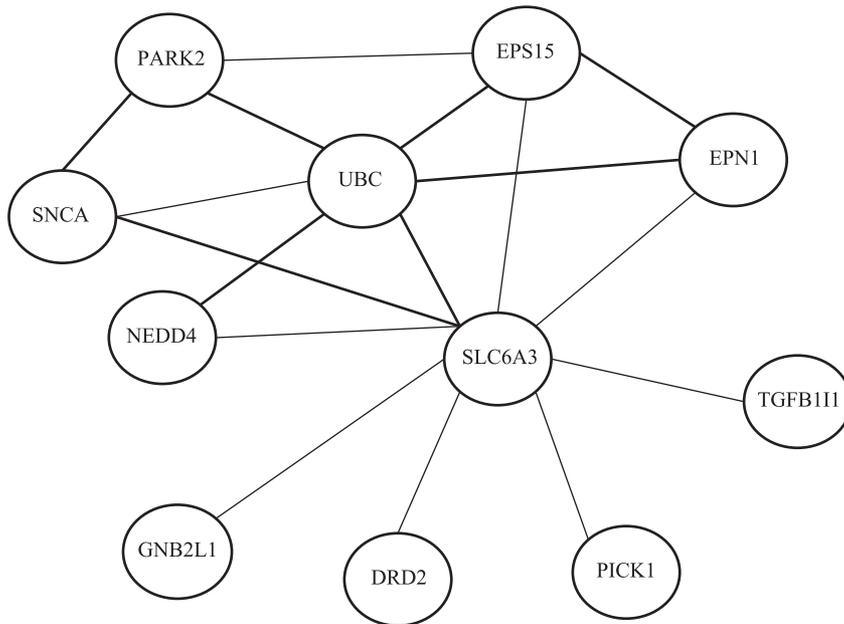
Objetivo 3: Identificar posibles mecanismos moleculares que permitan entender la relación del gen DAT1/SLC6A3 con el TDAH

Con base en las anotaciones realizadas en GO y a la revisión bibliográfica, se estudiaron estas a la luz de las interacciones identificadas en la red consenso, buscando generar algunas hipótesis acerca del posible o posibles mecanismos moleculares mediante los cuales el gen DAT1/SLC6A3 se relaciona con el TDAH. Estos hallazgos son descritos con detalle en la sección de resultados y discusión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Gráfica 1 muestra la distribución general de la red reconstruida a través del sistema String 9.0, evidenciando las asociaciones más fuertes, representadas por las líneas más gruesas, y que hacen referencia a la predicción de vínculos de función biológica comprobada y evidente entre los nodos: SLC6A3, UBC, SNCA, esta última a su vez está asociada con PARK 2, este a su vez con, SLC6A3, además se observa otra asociación fuerte

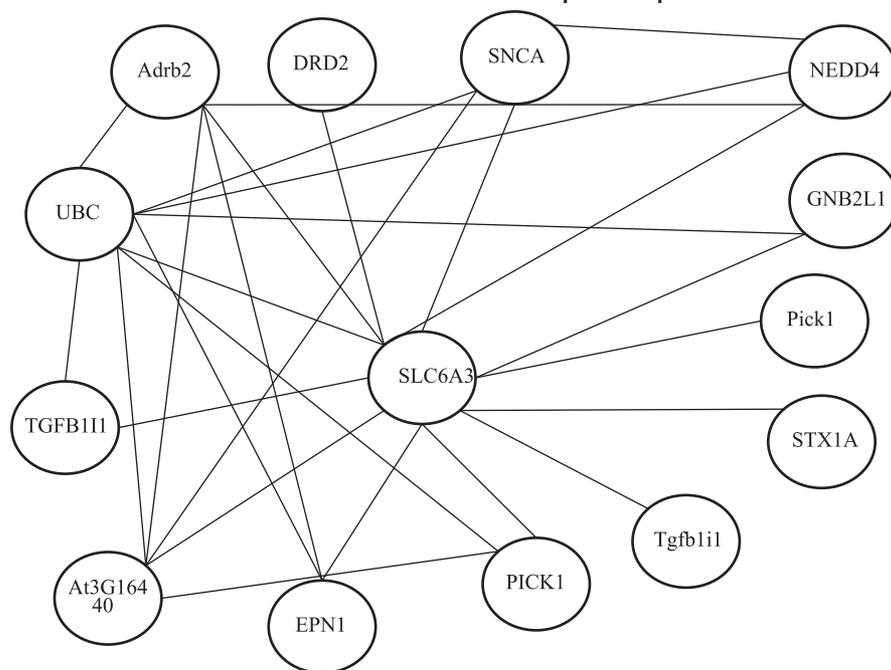
Gráfica 1. Visualización de la red de interacción proteína-proteína de String 9.0



entre UBC con SLC6A3, NEDD4, EPS15 y EPN1, estos dos últimos también asociados fuertemente. Es importante resaltar que el valor de estas asociaciones se empiezan a esclarecer cuando la red es estudiada en su totalidad, conjuntamente, y no cada componente de manera aislada. Es decir que la relevancia de estas asociaciones debe ser estudiada en el contexto general de la red.

En la red identificada mediante la plataforma PINA, Gráfica 2, se evidencian 13 nodos que interactúan con el DAT1. Dentro de las interacciones reportadas en PINA se observa que la proteína UBC después de SLC6A3 es la proteína con el mayor número de interacciones con SLC6A3, SNCA, Adrd2, TGFB11, AT3G16440, EPN1, PICK1, GNB2L1, lo cual nos permitió de manera inmediata evidenciar que esta debería tener un rol importante dentro de la red de asociación.

Gráfica 2. Visualización de la red de interacción proteína-proteína de PINA

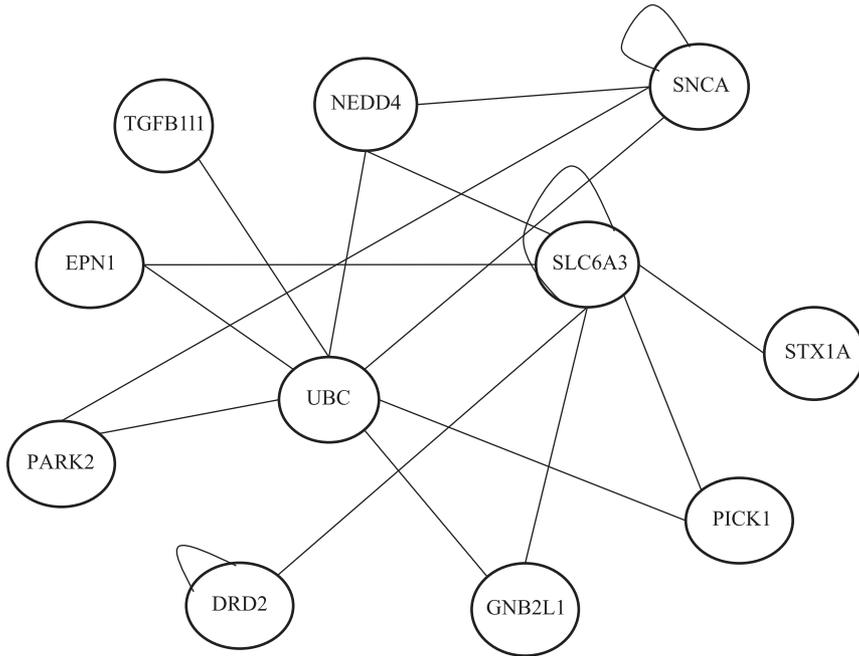


Al comparar las interacciones de las bases de datos, PINA se evidencian 13 proteínas de las cuales tres son de tres organismos diferentes a humano, estos son: *mus musculus*, *arabidopsis thaliana*, *rattus norvegicus* que no se incluyeron por no ser de nuestro organismo de interés de estudio.

La proteína STX1A y las interacciones de UBC con PICK1, GNB2L1, TGF-B111 no se observan en STRING, además de ello en PINA se evidencia mayor número de interacciones entre los nodos. Dos nodos, PARK2 y EPS15 fueron encontrados en STRING y no en PINA. En estas dos bases de datos se observan ocho nodos en común: EPN1, UBC, NEDD4, SNCA, DRD2, PICK1, GNB2L1, TGF-B111.

La Gráfica 3 muestra la red consenso y la asociación directa entre SL-

Gráfica 3. Visualización de la red consenso de interacción proteína-proteína (IPP) del SLC6A3



C6A3 y STX1A debido a que esta última interactúa y regula a SLC6A3 (Binda, y otros, 2008) inhibiendo directamente la tasa de rotación del transportista (Deken, Beckman, Boos, & Quick, 2000).

Por otra parte, STX1A y GNB2L1 (RACK1) conforman un complejo que permite el tráfico del SLC6A3 en la transmisión sináptica; STX1A es una de las tres proteínas que hace parte del complejo SNARE en la membrana plasmática, que juega un papel central en la liberación de neurotransmisores a través de múltiples interacciones proteína-proteína; y en la mediación de la fusión de vesículas, STX1A hace parte también de una regulación directa de la función del canal iónico de SLC6A3 (Bowton y otros, 2008). Esta proteína está ampliamente expresada en regiones del cerebro en la corteza prefrontal, y se conoce que la insuficiencia en su expresión está

relacionada con alteraciones en las funciones ejecutivas (FE), alterando la frecuencia y la duración de las descargas antes, durante y después de resolver voluntariamente problemas que impliquen una o más reglas sin un patrón uniforme (Stein, Xue & Belluzzi, 1993).

La red consenso muestra también una asociación directa de SLC6A3 con Q9NRD5 (PICK1). Esta proteína cuenta con el dominio PDZ, el cual juega un papel importante en la orientación y localización de las proteínas de membrana sináptica (Staudinger, Zhou, Burgess, Elledge & Olson, 1995), esta junto con SLC6A3 se coexpresan para mejorar la actividad de captación de SLC6A3 (Xia, Zhang, Staudinger & Huganir, 1999), por medio de interacciones mediadas por el dominio PDZ de PICK1 y un sitio de reconocimiento PDZ localizado en la región terminal carboxilo de estos transportadores. La sobreexpresión de PICK1 mejora significativamente la actividad del SLC6A3 a través de un mecanismo que implica un aumento de la expresión de los transportadores de la membrana celular (Torres y otros, 2000). Si existe un fallo en la expresión de PICK1, se produce un fracaso en la transmisión del impulso nervioso, y perjudica la localización del transportador en las neuronas (Sorkina, y otros, 2006). Esta proteína juega también un papel importante en la plasticidad sináptica mediante la regulación de los receptores AMPA, responsables de la mayor parte excitatoria en la transmisión sináptica, que es considerada la base celular del aprendizaje y la memoria. La supresión de este motivo en SLC6A3 afecta la orientación del transportador en los procesos neuronales; de manera contraria, la sobreexpresión de PICK1 resulta en una mejora significativa de la actividad del SLC6A3 a través de un mecanismo que implica un aumento de la expresión de los transportadores en la membrana celular. De esta manera, la supresión de asociación de PICK1 y SLC6A3 conduce a importantes cambios neuroquímicos que se caracterizan por niveles aumentados de transmisión extracelular y estos cambios tienen consecuencias bioquímicas, que se evidencian en las alteraciones del estado de ánimo

(Amara & Sonders, 1998; Ritz, Lamb, Goldberg & Kuhar, 1987), que en los afectados de TDAH es evidente en la dificultad para el reconocimiento de distintos estímulos emocionales como las expresiones faciales y la prosodia (Puerta, Aguirre-Acevedo, Pineda & González, 2007). En este sentido, las teorías respectivas (Szklarczyk y otros, 2011; Cowley y otros, 2012) afirman que los niños con TDAH presentan importantes dificultades para modular sus estados afectivos, como es la inhibición motivacional, en los que se implican distintos procesos de control ejecutivo, es decir, de una respuesta que previamente ha sido asociada a incentivos, refuerzos positivos o negativos inmediatos.

Por otra parte, *PICK1* interactúa de manera directa con *UBC*, una proteína implicada en el proceso de degradación de proteínas, regulación del ciclo celular y regulación de vías de señalización celular. *UBC* se relaciona también en la red consenso con otras proteínas como *SNCA*, *NEDD4*, *RACK1*, *EPN1* las cuales tienen una función específica en la ubiquitinación y endocitosis, dentro del proceso de expresión génica del gen *DAT*, influyendo en la fuerza de señalización dopaminérgica, que puede ser atenuada o intensificada. La familia *NEDD4* de ligasas ha sido propuesta como un regulador específico de varias proteínas de transporte en mamíferos (Liekens y otros, 2011).

SLC6A3 y *TGFB1L1* también interactúan de manera directa en la red consenso. De estas proteínas se ha demostrado una interacción física, en la que la sobreexpresión de *TGFB1L1* genera un efecto sobre la actividad de captación del *DAT1*. En células *HEK 293* humanas *TGFB1L1* co-localiza con *DAT1* en sitios polarizados y reduce la actividad de ingesta del *DAT* a través de un mecanismo que involucra una disminución en los niveles en la superficie celular del transportador (Carneiro y otros, 2002).

Aunque la red reconstruida no logró definir la interacción entre *SNCA* y *DAT1*, la literatura muestra que existe un efecto funcional en la cual la

co-expresión de SNCA inhibe el transporte de dopamina y su nivel de expresión podría afectar la actividad del transportador por un mecanismo indirecto (Wersinger & Sidhu, 2003). De acuerdo a nuestros resultados este mecanismo indirecto podría darse a través de la activación de UBC o de NEDD4, cuya expresión se relaciona directamente con la regulación de la actividad de el transportador bajo estudio, debido a que UBC participa en la degradación de DAT1/SLC6A3 a través de la ruta citoplasmática mediada por el sistema de ubiquitina-proteosoma que requiere de tres tipos de enzimas, una de ellas E3 de los cuales NEDD4 hace parte y radica la especificidad de la ubiquitinación; esto evidencia que en DAT1 existen varias cascadas de señalización.

Tabla 2. Estructura de registro de datos de la red consenso de interacción proteína-proteína del gen DAT1 con las propiedades genéticas

| Nombre del Gen | ID | Descripción | Organismo | Proceso Biológico | Componente Celular | Función Molecular |
|----------------|--------|--|---------------------|--|--|--|
| SLC6A3 | Q01959 | Amina transportador. Finaliza la acción de la dopamina por su alta afinidad dependiente de sodio en la recaptación presináptica terminales, tiene 620 AA, es el objetivo de los estimulantes psicomotores como las anfetaminas | <i>Homo sapiens</i> | Desarrollo de adenohipofisis, proceso de biosíntesis de dopamina, proceso catabólico de dopamina, comportamiento locomotor, proceso biosintético de neurotransmisor, inhibición prepulsora, regulación del proceso metabólico de la dopamina | Citoplasma, membrana integral, cuerpo celular neuronal | Unión de fármaco, actividad transmembrana del transportador de dopamina, sodio actividad de dopamina |
| PICK1 | Q9NRD5 | Tiene 415 AA, Proteína adaptadora probable que se unen a organizar y la localización subcelular de una variedad de proteínas de membrana que contienen al- | <i>Homo sapiens</i> | Transporte monoamina, agrupación de receptor, transmisión sináptica | Membrana de la vesícula endocítica, membrana plasmática, densidad postsináptica, membrana presináptica | Unión al receptor, unión de proteína quinasa C |

Modelo de la Red de Interacción Proteína-Proteína del Gen Dat1/Slc6a3 en Relación al Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en Humanos

| | | | | | | |
|--------|--------|--|---------------------|--|--|--|
| | | <p>una secuencia de reconocimiento PDZ. Participa en la agrupación de los distintos receptores, posiblemente actuando en el nivel de internalización del receptor. Juega un papel en la plasticidad sináptica mediante la regulación del tráfico y la internalización de los receptores AMPA. Puede ser regulado a la activación PRKCA</p> | | | | |
| EPN1 | Q9Y613 | <p>Tiene 576 AA, regula la endocitosis mediada por receptor</p> | <i>Homo sapiens</i> | <p>Endocitosis, desarrollo de los órganos embrionarios</p> | <p>Hoyo revestido, membrana plasmática</p> | <p>Unión de lípidos</p> |
| TGFB11 | O43294 | <p>Tiene 461 AA, regula al SLC6A3 y SLC6A4</p> | <i>Homo sapiens</i> | <p>Adhesión celular, regulación negativa de la proliferación celular, regulación positiva de la transcripción, DNA-dependiente</p> | <p>Intracelular, matriz nuclear</p> | <p>Transcripción coactivador actividad</p> |
| NEDD4 | P46934 | <p>Tiene 1319 AA, regula la extensión de dendritas neurales y arbolización durante el desarrollo</p> | <i>Homo sapiens</i> | <p>Desarrollo de neurona de proyección, regulación de la morfogénesis dendrítica</p> | <p>Región perinuclear del citoplasma, membrana plasmática apicolateral</p> | <p>Beta2 adrenérgico receptor vinculante</p> |
| UBC | PoCG48 | <p>Tiene 685 AA, tiene diferentes funciones que pueden estar implicadas en la reparación del ADN,</p> | <i>Homo sapiens</i> | <p>La fase G1 del ciclo celular mitótico, Reparación del ADN, Transición G1/S del ciclo celular mitó-</p> | <p>Membrana de la vesícula endocítica, la membrana plasmática</p> | |

| | | | | | | |
|------|--------|--|--------------|---|---|---|
| | | regulación del ciclo celular, degradación de proteínas, endocitosis | | tico, anafase de la promoción de un complejo dependiente de proteasoma dependiente de ubiquitina, proceso de catabolismo proteico, organización membrana celular, regulación positiva de la actividad de ubiquitinligasa-proteína involucrada en el ciclo celular mitótico | | |
| DRD2 | P14416 | Posee 443 AA , es receptor de la dopamina cuya actividad está mediada por proteínas G que inhiben la adenilato-ciclasa | Homo sapiens | Desarrollo de adenohipófisis, adenilato-ciclasa de la inhibición de los receptores de dopamina vía de señalización, proceso metabólico de la dopamina, regulación negativa de la vía de señalización de receptor de dopamina, transmisión sináptica neurona-neurona, regulación positiva de la vía de la proteína G acopladas a la proteína de señalización de los receptores, regulación positiva de crecimiento de organismos multicelulares, transmisión sináptica dopaminérgica | Dendritas, vesícula endocítica, membrana plasmática integral, densidad postsináptica, membrana de la vesícula sináptica | Vinculante dopamina, actividad del receptor de dopamina acoplado a través de Gi/Go, unión a fármaco |

Modelo de la Red de Interacción Proteína-Proteína del Gen Dat1/Slc6a3 en Relación al Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en Humanos

| | | | | | | |
|--------|--------|--|---------------------|---|---|---|
| STX1A | Q16623 | Tiene 288 AA, potencialmente implicado en el acoplamiento de las vesículas sinápticas en las zonas activas presinápticas, puede jugar un papel crítico en la exocitosis de neurotransmisores | <i>Homo sapiens</i> | Reserva energética del proceso metabólico, transporte intracelular de proteínas, secreción de neurotransmisores, regulación positiva de la exocitosis, regulación positiva de la secreción de neurotransmisores, acoplamiento de la vesícula sináptica implicada en la exocitosis | Complejo SNARE, célula de unión, neurona de proyección, membrana de la vesícula sináptica | Canal de calcio inhibidor de la actividad |
| SNCA | P37840 | Tiene como sinónimo PARK1, NACP, tiene 140 AA, puede estar implicado en la regulación de la liberación de transporte de dopamina | <i>Homo sapiens</i> | Respuesta celular a epinefrina, proceso de biosíntesis de dopamina, la captación de dopamina involucrada en la transmisión sináptica, regulación negativa a la captación de dopamina involucrada en la transmisión sináptica, regulación negativa de la captación de norepinefrina, regulación negativa de la captación de serotonina, regulación de la secreción de dopamina, respuesta al fármaco | Axon, membrana plasmática, sinapsis | Fosfoproteína vinculante |
| GNB2L1 | P63244 | Tiene 317 AA, Participa en el reclutamiento, la concentración y/o regulación de una | <i>Homo sapiens</i> | Regulación negativa del crecimiento celular, regulación del ciclo celular, regulación del es- | Cuerpo celular neuronal, dendritas | Proteína quinasa C de unión |

| | | | | | | |
|-------|--------|--|---------------------|--|--|--------|
| | | variedad de moléculas de señalización. Interactúa con una amplia variedad de proteínas y juega un papel en muchos procesos celulares | | tablecimiento de la polaridad celular, regulación de la localización de la proteína | | |
| PARK2 | O6o26o | Tiene 465 AA. Participa en la remoción de proteínas, anormalmente dañadas por la polyubiquitinación, juega un papel en el control de tráfico de neurotransmisores en la terminal presináptica y en la exocitosis dependiente de calcio | <i>Homo sapiens</i> | Regulación de la autofagia, desarrollo del Sistema nervioso, regulación negativa del proceso de apoptosis neuronal | Citoplasma, retículo endoplasmático, mitocondria, núcleo | Ligasa |

En la Tabla 2 se describen los diferentes nodos o proteínas de la red consenso. Se identificaron varias interacciones que desempeñan un papel fundamental en los cambios modulados por el gen de estudio y que potencialmente repercuten en los mecanismos básicos de funcionamiento

| Compañero de Interacción | Publicación |
|--------------------------|-------------|
| SNCA | (132-136) |
| UBC | (124, 137) |
| NEDD4 | (124, 138) |
| PARK2 | (137) |
| TGFB11 | (131) |
| PICK1 | (121-129) |
| STX1A | (117-120) |
| DRD2 | (139) |
| EPN1 | (124) |
| GNB2L1 | (140) |

cognitivo, que a su vez juegan un papel fundamental en la manifestación de la conducta y la actividad motora del TDAH.

Se postula que ciertas interacciones de proteínas pueden pertenecer a una vía biológica común. En los conjuntos de datos obtenidos, se identificaron sub-redes de proteínas que pueden ser un mecanismo biológico que genera el TDAH.

CONCLUSIONES

Este estudio se caracterizó por emplear herramientas computacionales desarrolladas para el análisis de red de interacción proteína-proteína del gen DAT1/SLC6A3 permitiendo dilucidar, modelar el comportamiento de los componentes que participan en los procesos biológicos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, cumpliendo de esta forma, los objetivos de la Biología de Sistemas, donde se empleó una metodología para la red consenso de interacción proteína-proteína lo que refleja una aproximación a un comportamiento real de un sistema biológico. Este diseño obedece al conocimiento de algunos comportamientos de interacción de proteínas en relación al TDAH empleando nuevas metodologías para su análisis, permitiendo dilucidar, modelar y predecir el comportamiento de los componentes que participan en los procesos de interacción PP.

El análisis *in silico* es adecuado para predecir y conocer el comportamiento biológico de proteínas en relación a un trastorno; en este sentido, mediante este proyecto se buscó la construcción de un modelo objetivo que permita contribuir al establecimiento de marcadores clínicos y de una comprensión más amplia de la etiología, de tal manera que contribuya a establecer en un futuro cercano las características de TDAH como enfermedad. Donde las interacciones de las proteínas inciden de manera directa en los signos y síntomas cognitivos y comportamentales del TDAH.

De esta manera se contribuye a aportar información que complementara el estudio realizado por el Grupo Neurociencias del Caribe en el que se realizará, la secuenciación genética en las 120 familias del proyecto Fenotipos Complejos y Endofenotipos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y su asociación con genes mayores y de susceptibilidad en la población de Barranquilla, Atlántico.

REFERENCIAS

- Ackermann, B.I., Hale, J.E., Duffin, K.I. (2006). The Role of Mass Spectrometry in Biomarker Discovery and Measurement, *Curren Drug Metabolims*, 7, 525-539.
- Acosta, M., Arcos-Burgos, M. & Muenke, M. (2004). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (Adhd): Complex Phenotype, Simple Genotype? *Genetics in Medicine*, 6, 1-15.
- Amara, S.G. & Sonders, M.S. (1998). Neurotransmitter Transporters as Molecular Targets for Addictive Drugs Drug. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 87-96.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Cuarta ed.). Washington, D.C.: APA.
- Arcos-Burgos, M. & Muenke, M. (2002). Genetics of Population Isolates. *Clinical Genetics*, 64, 233-247.
- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F.X. & Lopera, F. (2002). Attention deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Feasibility of Linkage Analysis in a Genetic Isolate Using Extended and Multigenerational Pedigrees. *Clinical Genetic*, 61, 335-343.

- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F.X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J.D. & Palacio, L.G. (2004). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Isolate: Linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22 and 17p11. *American Journal of Human Genetic*, 75, 998-1014.
- Assmus, H.E., Herwig, R., Cho, K.M. & Wolkenhaue, O. (2006). Dynamics of Biological Systems: Role of Systems Biology in Medical Research. *Future Drugs*, 6(6), 891-902.
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G. & Arias-Montaña, J.A. (2000). Dopamina: Síntesis, Liberación y Receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11, 39-60.
- Barbaresi, W., Katusic, S. K., Colliga, R.C., Pankratz, S., Weaver, A. & Weber, K.J. (2002). How Common is Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 152, 217-24.
- Bard, J. (2013). Driving Developmental and Evolutionary Change: a Systems Biology view. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2(3), 83-91.
- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Barkley, R.A. (1998). A Theory of a Adhd: Inhibitions, Executive Functions, Self-Control and Time. En R.A. Barkley, *Attention Déficits Hyperactivity Disorder* (Segunda ed., pp. 225-60). New York: Guilford Press.
- Barkley, R.A. (1998). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment* (Segunda ed.). New York: Guilford Press.

- Baumgaertel, A., Wolraich, M.L. & Dietrich, M. (1995). Comparison of Diagnostic Criteria for Attention Deficit Disorders in a German Elementary School Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34, 629-38.
- Bayes, M., Ramos-Quiroga, J.A., Cormand, B., Hervás-Zúñiga, A., Del Campo, M., Durán-Taulería, E.,... Estivill, E. (2005). Genotipado a Gran Escala en la Investigación del Trastorno del Espectro Autista y el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, *Revista Neurológica*, 40(Suppl 1), S187-90.
- Biederman, J., Faraone, S.V. & Keenan, K. (1992). Further Evidence for Family-Genetic Risk Factors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Patterns of Comorbidity in Proband and Relatives Psychiatrically and Pediatrally Referred Samples. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728-738.
- Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S. (2000). Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. *American Journal of Psychiatry*, 157, 816-818.
- Biederman, J., Newcorn, J. & Sprich, S. (1991). Co-Morbidity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder With Conduct, Depressive, Anxiety, and Other Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148, 564-577.
- Binda, F., Dipace, C., Bowton, E., Robertson, S. D., Lute, B.J., Fog, J.U.,... Galli, A. (2008). Syntaxin1A Interaction with the Dopamine Transporter Promotes Amphetamine-Induced Dopamine Efflux. *Molecular Pharmacology*, 74(4), 1101-1108.

- Bjorklund, D.F. & Harnishfeger, K. (1996). Parental Investment Theory and Gender Differences in the Evolution of Inhibition Mechanisms. *Psychological Bulletin*, 120(2), 163-188.
- Bolan, E.A., Kivell, B., Jaligam, V., Oz, M., Jayanthi, L.D., Han, Y., Shippenberg, T.S. (2007). D2 receptors regulate dopamine transporter function via an extracellular signal-regulated kinases 1 and 2-dependent and phosphoinositide 3 kinase-independent mechanism. *Molecular Pharmacology*, 71(5), 1222-32.
- Bowton, E., Doughty, S.E., Lute, B.J., Fog, J.U., Zhang, M., Sen, N., Dipace, C. (2008). Syntaxin1a Interaction With the Dopamine Transporter Promotes Amphetamine-Induced Dopamine Efflux. *Molecular Pharmacology*, 4, 1101-1108.
- Buckley, P. & Messias, E. (2007). *Clínicas Psiquiátricas de Norteamérica. Esquizofrenia: una Enfermedad Compleja que necesita una Atención Compleja*. Barcelona: Elsevier.
- Cardo, E., Servera, M. & Llobera, J. (2007). Estimación de la Prevalencia del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en Población Normal de la Isla de Mallorca. *Revista de Neurología*, 44, 10-4.
- Carneiro, A., Ingram, S., Beaulieu, J., Sweeney, A., Amara, S., Thomas, S., Torres, G. (2002). The Multiple LIM Domain-Containing Adaptor Protein Hic-5 Synaptically Colocalizes and Interacts with the Dopamine Transporter. *The Journal of Neuroscience*, 22(16), 7045-7054.
- Casey, B., Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D. & Schubert, A.B. (1997). Implication of Right Frontostriatal Circuitry in Response Inhibition and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 374-383.

- Castellanos, F.X. & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617-628.
- Castellanos, F. & Acosta, M. (2002). Syndrome of Attention Deficit With Hyperactivity as the Expression of an Organic Functional Disorder. *Revista de Neurología*, 35(1), 1-11.
- Ceol, A., Chatr-Aryamontri, A., Licata, L.Y. & Cesareni, G. (2008). Linking Entries in Protein Interaction Database to Structured Text: The Febs Letters Experiment. *Feb Sletters*, 582, 1171-1177.
- Colzato, L.S., Pratt, J. & Hommel, B. (2010). Dopaminergic Control of Attentional Flexibility: Inhibition of Return is Associated With the Dopamine Transporter Gene (DAT1). *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(53), 1-6.
- Comings, D.E., Gade-Andavolu, R., González, N., Wu, S., Muhleman, D., Blake H.,... MacMurray, J.P. (2000). Multivariate Analysis of Associations of 42 Genes in Adhd, Odd and Conduct Disorder. *Clin Genet*, 58: 3-40.
- Cook, E., Mark, A., Matthew, D., Krasowski, N., Olkon, J. & Bennett, L. (1995). Association of Attention-Deficit Disorder and the Dopamine. *Genet*, 56, 993-998.
- Cornejo, J., Osío, O., Sánchez, Y., Carrizosa, J., Sánchez, G., Grisales, H., Holguín, J. (2005). Prevalencia del Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad en Niños y Adolescentes Colombianos. *Revista de Neurología*, 40, 716-22.

- Cowley, M.J., Pinese, M., Kassahn, K.S., Waddell, N., Pearson, J.V., Grimmond, S.M.,... Wu, J. (2012). PINA v2.0: mining interactome modules. *Nucleic Acids Research*, 40(D1), D862-D865.
- Deken, S.L., Beckman, M.L., Boos, L. & Quick, M.W. (2000). Transport rates of GABA transporters: regulation by the N-terminal domain and syntaxin 1A. *Nature Neuroscience*, 3, 998-1003.
- Diamond, A. (1985). Development of the Ability to Use Recall to Guide Action, as Indicated by Infants' Performance on ab. *Child Development*, 56, 868-883.
- Diamond, A. (1990). The Development and Neural Bases of Memory Functions as Indexed by the ab and Delayed Response Tasks in Human Infants and Infant Monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 267-309.
- Diamond, A. (1996). Neuropsychological Insights into the Meaning of Object Concept Development. En M. Johnson, *Brain Development and Cognition* (pp. 208-247). Cambridge: Blackwell.
- Diamond, A. (2002). *Normal Development of Prefrontal Cortex From Birth to Young Adulthood: cognitive functions, anatomy, and biochemistry. principles of frontal lobe function*. New Yor: Oxford University Press.
- Díaz-Heijtz, R., Mulas, F., & Forssberg, H. (2006). Alteraciones de los Patrones de los Marcadores de la Dopamina en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. *Revista de Neurología*, 42 (Suplemento e), S19-23.

- Dimaio, S., Grizenko, N. & Joobar, R. (2003). Dopamine Genes and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Review January 2003. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 8(1), 27.
- Dresler, T., Ehlis, A.C., Heinzl, S., Renner, T.J., Reif, A., Baehne, C.G.,... Fallgatter, A.J. (2010). Dopamine Transporter (Slc6a3) Genotype Impacts Neurophysiological Correlates of Cognitive Response Control in an Adult Sample of Patients With ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 35, 2193-2202.
- Elia, J., Ambrosini, P. & Rapoport, J. (1999). Drug Therapy: Treatment of Attention deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med*, 340, 780-8.
- Everett, J. & Lajeunesse, C. (2000). Cognitive Inhibition and Psychopathology: Toward a Less Simplistic Conceptualization. *Elsevier Health Science Journals*, 26(2), 13-20.
- Faraone, S.V. (2002). Report From the Third International Meeting of the Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Molecular Genetics Network. *American Journal of Medical Genetic*, 114, 272-276.
- Faraone, S.V., Biederman, J. & Chen, W. (1992). Segregation Analysis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Genetic*, 2, 257-275.
- Faraone, S.V., Biederman, J. & Monuteaux, M.C. (2000). Attention-Deficit Disorder and Conduct Disorder in Girls: Evidence for a Familial Subtype. *Biological Psychiatry*, 48, 21-29.
- Faraone, S.V., Biederman, J. & Monuteaux, M.C. (2000b). Toward Guidelines for Pedigree Selection in Genetic Studies of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Genetic Epidemiology*, 18, 1-16.

- Faraone, S.V., Biederman, J., Lehman, B., Keenan, K., Norman, D., Seidman, L.J.,... Chen, W.J. (1993). Evidence for the Independent Familial Transmission of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Learning Disabilities: Results From a Family Genetic Study. *American Journal of Psychiatry*, 150, 891-895.
- Faraone, S., Biederman, J., Feighner, J.A. & Monuteaux, M.C. (2000a). Assessing Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adults: Which is More Valid? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 830-842.
- Faraone, S., Doyle, A., Mick, E. & Biederman, J. (2001). Meta-Analysis of the Association Between the Dopamine D4 Gene 7-Repeat Allele and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1052-1057.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle A.E., Smoller J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A. (2005). Genética Molecular de Déficit de Atención/Hiperactividad, *Biological Psychiatry*, 57,1313-1323.
- Fernández-Jaen, A., Fernández-Mayoralas, D., Calleja-Pérez, B., Muñoz-Jareño, N. & López-Arribas, S. (2012). Endofenotipos Genómicos del Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad. *Revista de Neurología*, 54 (Suplemento 1), 81-7.
- Franke, B., Vázquez, A., Johansson, S., Hoogman, M., Romanos, J., Boreatti-Hümmer, A.,... Knappskog, P. (2010). Meta-Analysis of the Slc6a3/Dat1 VNTR Haplotype in Adult Adhd Suggests Differential Involvement of the Gene in Adult and Childhood ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 35, 656-664.

- Gadow, K., Sprafkin, J. & Nolan, E. (2001). Symptoms in Community and Clinic Preschool Children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40, 1383-92.
- Gaub, M. & Carlson, C. (1997). Behavioral Characteristics of the DSM-IV Adhd Subtypes in a School-Based Population. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 125, 103-11.
- Gazzaniga, M., Ivry, R.B. & Mangun, G.R. (2001). *Cognitive Nueroscience. The Biology of Mind*. New York: W.W. Norton.
- Goldberg, J. (2000). *Book Review: ADHD and Nature of Self-Control (Three Years After Publication)*. Obtenido de [http://www.ualberta.ca/~jp-dasddc/articles/2000\(1\)/pp89-98goldberg,das.doc](http://www.ualberta.ca/~jp-dasddc/articles/2000(1)/pp89-98goldberg,das.doc)
- Guardiola, A.F. & Rotta, N.T. (2000). Prevalence of Attention-Deficit Hyperactivity Disorders in Students. Comparison Between DSM-IV and Neuropsychological Criteria. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 58, 401-7.
- Hahn, M.K. & Blakely, R.D. (2002). Monoamine Transporter Gene Structure and Polymorphisms in Relation Topsychniatric and Other Complex Disorders. *The Pharmacogenomics Journal*, 2, 217-235.
- Hartwell, L., Hopfield, J., Leibler, S. & Murray, A. (1999). From Molecular to Modular Cell Biology. *Nature*, 402, 47-52.
- Heiner, M., Gilbert, D. & Donaldson, R. (2002). Petri Nets for Systems and Synthetic Biology. Lncs 5016. Schools on Formal Methods (Sfm). Springer, 215e264.

- Hood, B.I., Stewart, N.A., Conrads, T.P. (2009). Development of High-Throughput Mass Spectrometry-Based Approaches for Cancer Biomarker Discovery and Implementation. *Clinics in Laboratory Medicine*, 29, 115-138.
- Huizinga, M., Dolan, C. & Van der Molen, M. (2006). Age-related change in executive function: developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44(11), 2017-2036.
- Jiang, H., Jiang, Q. & Feng, J. (2004). Parkin increases dopamine uptake by enhancing the cell surface expression of dopamine transporter. *Journal of Biological Chemistry*, 279(52), 54380-6.
- Kessler, R.C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C.K. & Demler, O. (2006). The Prevalence and Correlates of Adult Adhd in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163, 716-723.
- Kim, J.W., Kim, B.N. & Cho, S. (2006). The dopamine transporter gene and the impulsivity phenotype in attention deficit hyperactivity disorder: A case-control association study in a Korean sample. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 730-737.
- Kirley, A., Hawi, Z. & Daly, G. (2002). Dopaminergic System Genes in Adhd: Toward a Biological Hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 27, 607-619.
- Kitano, H. (2001). *Foundations of Systems Biology*. Cambridge: The Mit Press.

- Koelega, H.S. (1995). Is the Continuous Performance Task useful in research with ADHD children? Comments on a review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36(8), 1477-85.
- Kollins, S.H., Anastopoulos, A.D., Lachiewicz, A.M., FitzGerald, D., Morrissey-Kane, E., Arrett, M.E., Keatts, S.L. & Ashley-Koch, A. (2008). SNPs in dopamine D2 receptor gene (DRD2) and norepinephrine transporter gene (NET) are associated with continuous performance task (CPT) phenotypes in ADHD children and their families. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B: 1580-1588.
- Kolodkin, A.L. & Pasterkamp, P. (2013). SnapShot: Axon Guidance II. *Cell*, 153(3), 722-722.
- Lee, F., Liu, F., Pristupa, Z. & Niznik, H. (2001). Direct binding and functional coupling of alpha-synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine-induced apoptosis. *FASEB Journal*, 15(6), 916-26.
- Lee, K., Kim, M., Kim, D. & Lee, Y. (2004). Syntaxin 1A and receptor for activated C kinase interact with the N-terminal region of human dopamine transporter. *Neurochemical Research*, 29(7), 1405-9.
- Li, D., Sham, P.C., Owen, M.J. & He, L. (2006). Meta-Analysis Shows Significant Association Between Dopamine System Genes and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15(14), 2276-2284.
- Liekens, A., De Knijf, J., Daelemans, W., Goethals, B., De Rijk, P. & Del-Favero, J. (2011). Unsupervised Biomedical Knowledge Discovery via Automated Hypothesis Generation. *Reviewed by Genome Biology*, 12(6), R57.

- Logan, G. & Cowan, W. (1984). On the ability to inhibit thought and action: a theory of an act of control. *Psychological Review*, 91, 295-327.
- Loo, S.K., Specter, E., Smolen, A., Hopfer, C., Teale, P.D. & Reite, M.I. (2003). Functional Effects of the Dat1 Polymorphism on Eeg Measures in Adhd. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 986-993.
- Lopera, F., Palacio, L.G. & Jiménez, I. (1999). Genetic and Environmental Factors Discrimination in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Revista de Neurología*, 28, 660-664.
- López, I.M., Rodillo, E. & Kleinstauber, K. (2011). Neurobiología y Diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 19, 511-524.
- Luria, A. (1961). *The role of speech in the regulation of normal and abnormal behavior*. New York: Liveright.
- Madras, B., Miller, G. & Fischman, A. (2005). The Dopamine Transporter and Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1397-409.
- Maher B.S., Marazita, M.I., Ferrell, R.E., Vanyukov, M.M. (2002). Genes Dopaminérgicos del Sistema y el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: Un Meta-Análisis. *Psychiatric Genetics*, 12, 207-215.
- Mazei-Robison, M., Couch, R.S., Shelton, R., Stein, M.A. & Blakely, R.D. (2005). Sequence Variation in the Human Dopamine Transporter Gene in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropharmacology*, 49, 724-736.

- Miranda, A., Jaramillo, C. & Valencia, J. (2003). El Estudio de los Endofenotipos en el Estudio del Componente Genético de la Esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 003, 237-248.
- Mischel, W., Shoda, Y. & Rodríguez, M.L. (1989). Delay of gratification in children. *Science*, 244, 933-938.
- Morrison, J.R. & Stewart, M.A. (1971). A Family Study of the Hyperactive Child Syndrome. *Biological Psychiatry*, 3, 189-195.
- Nigg, J.T., Carte, E.T., Hinshaw, S.P. & Treuting, J.J. (1998). Neuropsychological Correlates of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Explainable by Comorbid Disruptive Behavior or Reading Problems? *Journal of Abnormal Psychology*, 107(3), 468-480.
- Nussinov, R., Panchenko, A.R. & Przytycka, T. (2011). Physics Approaches to Protein Interactions and Gene Regulation. *Physical Biology*, 8(3), 1-4.
- Orchard, S., Kerrien, S., Jones, P., Ceol, A., Chatr-Aryamontri, A., Salwinski, L.,... Hermjakob, H. (2007). Submit Your Interaction Data the Imex Way: A Step By Step Guide To Trouble-Free Deposition. *Proteomics*, 7 (Suplemento 1), 28-34.
- Orchard, S., Salwinski, L., Kerrien, S., Montecchi-Palazzi, L., Oesterheld, M., Stumpflen, V., Hermjakob, H. (2007). The Minimum Information Required for Reporting a Molecular Interaction Experiment (Mimix). *Nature Biotechnology*, 25, 894-898.
- Palacio, J.D., Pineda, D.A., Castellanos, F.X., Lopera, F., Arcos-Burgos, M., & Quiroz, Y.T. (2004). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbidities in 18 Paisa Colombian Multigenerational Families. *American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 43, 1506-1515.

- Pawson, T. & Nash, P. (2000). Protein-Protein Interactions define Specificity in Signal Transduction. *Genes & Development*, 14, 1027-47.
- Pawson, T. & Nash, P. (2002). Interaction Domains: From Simple Binding Events to Complex Cellular Behavior. *FEBS Lett*, 513, 2-10.
- Pennington, B.F. & Oxonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-8722.
- Pineda, D., Ardila, A., Rosselli, M., Arias, B.E., Henao, G.C., Gómez, L.F.,... Miranda, M.L. (1999). Prevalence of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in 4 to 17 Years Old Children in the General Population. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27, 455-62.
- Pineda, D., Cadavid, C. & Mancheno, S. (1996). Características de la Función Ejecutiva en Niños con Deficiencia Atencional e Hiperactividad (Dah). *Acta Neurológica Colombiana*, 12, 187-196.
- Pineda, D.A., Castellanos, F.X., Palacio, J.D., Lopera, F., Puerta, I.C., Quiroz, Y., Rathor, S.R., Bailey-Wilson, J.E., Berg, K., Arcos-Burgos, M., Muenke, M. (2005). Latent Class Cluster Analyses of Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in 18 Paisa Colombian Multigenerational Families Submitted, to *Journal of American Academy of Child Adolescent Psychiatry*.
- Puentes, P. (2009). *Neuropsicología de las Funciones Ejecutivas*. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar.
- Puerta, I.C., Aguirre-Acevedo, D.C., Pineda, D.A. & González, L. (2007). Modelo Multidimensional de la Conducta en Niños Usando Cuestionarios Normalizados para Padres y Maestros. *Psicología Conductual*, 15, 237-252.

- Ramos-Quiroga, J.A., Bosch-Munsó, R., Castells-Cervelló, X., Nogueira-Morais, M., García-Giménez, E., Casas-Brugué, M. (2006). Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en Adultos: Caracterización Clínica y Terapéutica, *Revista Neurológica*, 42, 600-6.
- Ramos-Quiroga, J.A., Ribases-Haro, M., Bosch-Munso, R., Cormand-Rifa, B. & Casas, M. (2007). Avances Genéticos en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad. *Revista de Neurología*, 44 (Suplemento 3), 51-2.
- Reyes, J. & Reyes, E. (2010). Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en adultos. *Revista Médica Hondureña*, 78(4), 196-202.
- Ridderinkhof, K.R. & Van Der Molen, M.W. (1995). A Psychophysiological Analysis of Developmental Differences in the Ability to Resist Interference. *Child Development*, 66, 1040-1056.
- Ritz, M.C., Lamb, R.J., Goldberg, S.R. & Kuhar, M.J. (1987). Cocaine Receptors on Dopamine Transporters are related to Self-Administration of Cocaine. *Science*, 237, 1219-1223.
- Rowland, A.S., Umbach, D., Catoe, K.E., Stallone, L., Long, S., Rabiner, D.,... Sandler, D.P. (2001). Studying the Epidemiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Screening Method and Pilot Results. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46, 931-40.
- Sánchez-Mora, C., Ribasés, M., Mula, S.F., Soutullo, C., Sans, A. & Pàmias, M. (2012). Bases Genéticas del Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad. *Revista Neurológica*, 55, 609-18.

- Schachar, R.J., Crosbie, J., Barr, C.L., Ornstein, T.J., Kennedy, J. & Malones, M. (2005). Inhibition of Motor Responses in Siblings Concordant and Discordant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1076-1082.
- Schneider, H.C. & Klabunde, T. (2013). Understanding Drugs and Diseases by Systems Biology? *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(5), 1168-76.
- Seidman, L., Biederman, J., Monuteaux, M., Weber, W. & Faraone, S.V. (2000). Neuropsychological Functioning in Non-Referred Siblings of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 252-265.
- Shapiro, J.A. (2013). Rethinking the (Im) Possible in Evolution. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 111, 92-96.
- Shumay, E., Fowler, J. & Volkownd, N. (2010). Genomic Features of the Human Dopamine Transporter Gene and its Potential Epigenetic States: Implications for Phenotypic Diversity. *Plos One*, 5(6), 1067-75.
- Solanto, M.V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G.D., Wigal, T.,... Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(3), 215-28.
- Sonuga-Barke, E.S. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 593-604.

- Sorkina, T., Miranda, M., Dionne, K.R., Hoover, B.R., Zahniser, N.R. & Sorokin, A. (2006). RNA interference screen reveals an essential role of Nedd4-2 in dopamine transporter ubiquitination and endocytosis. *Journal of Neuroscience*, 31, 8195-205.
- Staudinger, J., Zhou, J., Burgess, R., Elledge, S.J. & Olson, E.N. (1995). Perinuclear PICK1a Binding Protein and Protein Kinase Substrate Paragraph C Isolated by System Yeast Two-Hybrid. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 263-271.
- Stein, L., Xue, B.G. & Belluzzi, J.D. (1993). A Cellular Analogue of Operant Conditioning. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60, 41-53.
- Szklarczyk, D., Franceschini, A., Kuhn, M., Simonovic, M., Roth, A., Minguéz, P.,... Von Mering, C. (2011). The String Database in 2011: Functional Interaction Networks of Proteins, Globally Integrated and Scored. *Nucleic Acids Research*, 39, D561-8.
- Teichmann, S., Murzin, A. & Chothia, C. (2001). Determination of Protein Function, Evolution and Interactions by Structural Genomics. *Current Opinion in Structural Biology*, 11, 354-63.
- Todd, R.D., Huang, H., Smalley, S.L., Nelson, S.F., Willcutt, E.G., Pennington, B.F. (2005). Análisis Colaborativo de Drd4 y Dat Genotipos en Poblaciones Definidas por Subtipos de TDAH. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 1067-1073.
- Torres, G.E., Yao, W.D., Mohn, A.R., Quan, H., Kim, K., Levey, A.I.,... Caron, M.G. (2000). Functional interaction between monoamine plasma membrane transporters and the synaptic PDZ domain-containing protein PICK1. *Neuron*, 30, 121-134.

- Tripp, G. & Alsop, B. (2001). Sensitivity to reward delay in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(5), 691-8.
- Vandenbergh, D., Persico, A. & Uhl, G. (1992). A Human Dopamine Transporter cDNA Predicts Reduced Glycosylation, Displays a Novel Repetitive Element and Provides Racially-Dimorphic TaqI RFLPs. *Molecular Brain Research*, 15, 161-166.
- Vina-Vilaseca, A. & Sorkin, A. (2010). Lysine 63-linked polyubiquitination of the dopamine transporter requires WW3 and WW4 domains of Nedd4-2 and UBE2D ubiquitin-conjugating enzymes. *Journal of Chemical Biology*, 285(10), 7645-56.
- Von Mering, C., Huynen, M., Jaeggi, D., Schmidt, S., Bork, P. & Snel, B. (2003). String: a Database of Predicted Functional Associations Between Proteins. *Nucleic Acids Research*, 31(1), 258-61.
- Werner, E. (2005). Genome Semantics, in silico Multicellular Systems and the Central Dogma. *Febbs Letter*, 579, 179-182.
- Wersinger, C., Prou, D., Vernier, P., Niznik, H. B. & Sidhu, A. (2003). Mutations in the lipid-binding domain of alpha-synuclein confer overlapping, yet distinct, functional properties in the regulation of dopamine transporter activity. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 24(1), 91-105.
- Wersinger, C., Vernier, P. & Sidhu, A. (2004). Trypsin disrupts the trafficking of the human dopamine transporter by alpha-synuclein and its A30P mutant. *Biochemistry*, 43(5), 1242-53.

- Wersinger, C. & Sidhu, A. (2005). Disruption of the interaction of alpha-synuclein with microtubules enhances cell surface recruitment of the dopamine transporter. *Biochemistry*, 44(41), 13612-24.
- Wersinger, C. & Sidhu, A. (2003). Attenuation of dopamine transporter activity by α -synuclein. *Neuroscience Letters*, 340(3), 189-192.
- Wolraich, M.I., Hannah, J.N., Pinnock, T.Y., Baumgaertel, A. & Brown, J. (1996). Comparison of Diagnostic Criteria for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a County-Wide Sample. *Journal of the American Academic of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 319-24.
- Xia, J., Z. X., Staudinger, J. & Huganir, R.L. (1999). Clustering of Ampa Receptors by the Synaptic PDZ Domain-Containing Protein PICK1. *Neuron*, 22, 179-187.
- Yang, B., Chan, R.C., Jing, J., Li, T., Sham, P., Chen, R.Y. (2007). Un Meta-Análisis de los Estudios de Asociación entre el Alelo 10-Repetición de un Polimorfismo VNTR en la 3'-Utr del Gen del Transportador de la Dopamina y Déficit de Atención con Hiperactividad. *Am J Med Genet B Neuropsychiatric Genetics*, 144, 541-550.

CAPÍTULO 4
Memoria Operativa y Comprensión Lectora
en Niños Escolarizados de 9 a 11 Años de Edad

Pedro Julio Puentes Rozo
Liliana del Carmen Navarro Muñoz

RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó la relación entre memoria operativa y comprensión lectora en un grupo de 89 estudiantes de 9 a 11 años de edad que cursan 4°, 5° y 6° de un colegio de la ciudad de Barranquilla. El propósito de este estudio fue describir la correlación entre memoria operativa y comprensión lectora. A esta muestra poblacional se le aplicaron pruebas para medir comprensión lectora y memoria operativa. Como medidas se utilizaron la Prueba de Boston y Saber para evaluar comprensión lectora y la memoria operativa a través de las pruebas de localización espacial, Escala de Memoria Weschler, repetición de dígitos invertidos y el Test de memoria de frases de Daneman y Carpenter (adaptación). Los resultados no evidenciaron una correlación significativa entre las dos variables de estudio, lo que indica que la calidad de la comprensión lectora no depende exclusivamente del desempeño de la memoria operativa. En la discusión se analizó el papel que la memoria operativa juega en la explicación de los resultados. Se plantea que la comprensión lectora es una actividad compleja que requiere además de la memoria, de la participación de otras actividades cerebrales complejas como la función ejecutiva.

Palabras clave: Memoria operativa, Memoria a corto plazo, Memoria a largo plazo, Lectura, Comprensión lectora.

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de tres décadas, el tema de la comprensión lectora ha sido objeto de estudio en el ámbito de la investigación psicológica. La Psicología Educativa y la Psicología Cognitiva, han estudiado los procesos cognitivos y metacognitivos implicados en las competencias lectoras de los estudiantes.

Con esta investigación se espera aproximarse al tema desde la Neuropsicología para desde allí hacer aportes significativos aplicados a la educación, especialmente en lo referente a los procesos de aprendizaje, en cuanto a comprensión lectora se refiere, por lo que se espera que los resultados de este trabajo puedan brindar luces y sirvan como referentes para futuras investigaciones y, por qué no, de futuros planes de abordaje desde la Neuropsicología aplicada a la educación, encaminados al fortalecimiento de las competencias lectoras, con miras a favorecer los procesos cognitivos implicados en la comprensión, tan necesarios para estar a tono con los avances del conocimiento. Podría incluso favorecer un proceso de reflexión por parte de los especialistas en el tema de la comprensión lectora ayudando a replantear la forma en la que se enseña a leer en las escuelas, la metodología y los instrumentos utilizados para evaluar la comprensión lectora, el desarrollo de las habilidades y destrezas cognitivas implicadas en el acto de leer y comprender lo que se lee, esperando con ello que la lectura se convierta realmente en un proceso interactivo y no pasivo como se ha entendido hasta ahora.

En este trabajo se buscó establecer entre comprensión lectora y la capacidad de memoria operativa.

ANTECEDENTES

El conjunto más amplio de pruebas relacionadas con el papel de la memoria operativa procede de los estudios de lectura. Históricamente ha existido una estrecha conexión entre los estudios de la memoria operativa y los llevados a cabo sobre la lectura.

El término memoria operativa (*working memory* originalmente) parece haber sido utilizado por primera vez por Douglas hacia 1967, pero el modelo fue desarrollado y perfeccionado por Baddeley y Hitch (1974).

Dentro de las investigaciones que se han realizado tratando de encontrar la relación entre la memoria de trabajo y la comprensión lectora, se pueden mencionar:

Baqués y Sáiz (1999), de la Universidad Autónoma de Barcelona, tenían como objetivo determinar si en los niveles iniciales de aprendizaje de la lectura puede encontrarse una relación significativa entre habilidad lectora y capacidad de memoria de trabajo. La muestra estuvo formada por 38 sujetos (14 niños y 24 niñas), alumnos del Ciclo Inicial de Educación Primaria, con edades comprendidas entre los 6 y 7 años ($x = 6,90$ años al inicio de las pruebas), de una escuela pública de un barrio periférico de Terrassa (Barcelona) donde se realiza el aprendizaje de la lecto-escritura en catalán. Las familias de los alumnos eran mayoritariamente castellanohablantes. Fueron descartados del experimento los alumnos con necesidades educativas especiales.

La muestra se dividió en dos grupos en función del nivel de habilidad lectora (18 malos lectores y 20 buenos lectores). Las pruebas utilizadas fueron: Prueba de habilidad lectora, Pruebas simples de memoria de trabajo: a) Amplitud de memoria de dígitos, b) Amplitud de memoria de palabras; Pruebas compuestas de memoria de trabajo: a) Amplitud de Frase + Palabra, b) Amplitud de memoria de palabras; Pruebas compuestas de memoria de trabajo: a) Amplitud de Frase + Palabra, b) Amplitud de Suma + Dígito.

Una de las conclusiones del estudio es el empleo de medidas compuestas de memoria de trabajo que utilizan simultáneamente una tarea de procesamiento y una de recuerdo, como el Reading span test (Daneman & Carpenter, 1980, 1983) mantienen una relación importante con medidas de habilidad lectora, en los estadios iniciales de aprendizaje de la lectura o en poblaciones poco expertas en lectura, las medidas simples de memo-

ria de trabajo consideradas medidas de capacidad (p. ej. *digit span test* o *word span test*) resultan igualmente adecuadas para encontrar diferencias individuales en función del nivel de habilidad lectora y, por tanto, pueden ser predictores adecuados de posibles dificultades en el aprendizaje de la lectura en sujetos en los que las medidas compuestas de memoria de trabajo resultan excesivamente complejas de administrar.

En este estudio no se explica cómo se seleccionaron los grupos de buenos y malos lectores. Además, resulta limitado en cuanto a la muestra seleccionada pues se realizó con un número de sujetos poco significativo, que no permite la generalización de los resultados.

El objetivo del trabajo desarrollado por Meilán y Vieiro (2001) fue establecer la relación entre Memoria Operativa (MO) y los procesos de producción de inferencias después de la lectura. Para este estudio se seleccionó al azar una muestra de 40 participantes de ambos sexos (25 mujeres y 15 hombres) con una edad media de 22 años, pertenecientes al último curso de las carreras universitarias de Psicopedagogía, Derecho y Biología. Las pruebas aplicadas fueron: prueba de dígitos para obtener una medida clásica de memoria, de forma que solo se tuviese en cuenta la capacidad de almacenamiento de la MO. Prueba de amplitud de Daneman y Carpenter (1980) y adaptada al español por Elosúa y cols. (1996) fue empleada para medir la amplitud de MO implicada en la comprensión. La tarea consistió en presentar a los participantes tres series de frases en 5 niveles de 2, 3, 4, 5 y 6 frases, que debían leer en voz alta, al final de cada serie se les pedía que recordaran la última palabra de cada frase.

La conclusión más importante de este trabajo fue que la amplitud de MO puede ser considerada como una de las variables determinantes de la producción de inferencias, y por tanto, de la comprensión de textos narrativos, en la modalidad de producción de lo comprendido, es decir, com-

preensión después de la lectura. Otro de los hallazgos encontrados es que los lectores con baja amplitud de MO, no así los de alta, tienden a realizar más inferencias textuales que extra textuales. Una de las hipótesis planteadas era determinar si los procesos inferenciales acerca de inferencias textuales se verían más influenciados por la capacidad de MO que los procesos acerca de inferencias extra textuales, encontrando que no siempre los lectores con mayor amplitud de MO podrían almacenar más y de forma más organizada la información facilitando así las relaciones entre información almacenada e información textual nueva.

Cain, Oakhill y Bryant (2004) realizaron un estudio longitudinal que trata sobre las relaciones entre la capacidad de memoria de funcionamiento y las habilidades de la comprensión de lectura en los niños de 8, 9 y 11 años. Los autores determinaron la habilidad de la lectura de los niños, el vocabulario y las capacidades verbales. En el estudio revelaron que las relaciones entre la comprensión de lectura y fabricación de la inferencia y supervisión de la comprensión no fueron mediadas enteramente por memoria de funcionamiento. Este fue un estudio longitudinal, en el cual el progreso fue medido durante los años en que tenían sus 8, 9 y 10 años. La muestra inicial abarcó 102 niños entre los 7-8 años. Seleccionaron a estos niños de un gravamen inicial de todos los niños de 7-8 años que acudían a seis escuelas de la costa sur de Inglaterra que acordaron participar en el estudio. Excluyeron a los niños que eran lectores extremadamente buenos (esos cuyas habilidades de lectura de la palabra eran más de 2 años sobre su edad cronológica) o lectores muy pobres. También fueron excluidos niños que no hablaban inglés como su primera lengua, o con dificultades del comportamiento, emocional o con dificultades de aprendizaje.

Como parte del tamizaje inicial, los niños fueron evaluados individualmente con la prueba de análisis de la capacidad de lectura (the Neale Analysis of Reading Ability - NARA) de la edición británica. El análisis de

Neale proporciona medidas de la exactitud de la lectura de la palabra (reconocimiento de palabra en contexto) y de comprensión de lectura. Los niños completaron dos tareas de vocabulario. La prueba: Gates-MacGinitie Vocabulary subtest, nivel 2, forma K fue administrada a los niños en su fase inicial. En esta prueba, el niño tuvo que seleccionar una de cuatro palabras que concordaran con un cuadro (7-8 años) o para seleccionar un sinónimo de una palabra en una frase corta a partir de la una de cuatro opciones (8-9 años, nivel 3; 10-11 años, niveles 5 y 6). Esta prueba proporciona un índice de la capacidad de un niño de leer y entender palabras escritas en prosa no relacionadas. El vocabulario receptivo fue determinado usando una prueba individualmente administrada, la Escala Británica del Vocabulario del Cuadro (British Picture Vocabulary Scale - BPVS). En esta prueba, el administrador dice una palabra y el niño tiene que señalar uno de cuatro cuadros que represente el significado de la palabra. Se determinó la inteligencia verbal usando dos subtests de la escala de la inteligencia de Wechsler para Niños Tercera edición británica: el vocabulario y las semejanzas. Estas pruebas proporcionan medidas del conocimiento de los niños de los significados de la palabra y de sus habilidades del conocimiento general y del razonamiento.

Para evaluar la memoria de trabajo los niños terminaron dos tareas de memoria de trabajo, una que implicó el proceso y el almacenaje de dígitos y la otra implicó el proceso y el almacenaje de oraciones y de palabras.

Para evaluar Inferencia y habilidad de la integración se utilizó la prueba de tareas constructivas de la integración de Oakhill. En esta tarea, los niños escuchan ocho textos cortos y después se les pidió indicar si las oraciones dadas eran unas de las que habían leído.

En cuanto a la relación entre la MO y la comprensión de lectura se encontró que la primera explica la variación única en la comprensión de lec-

tura entre las edades de 8-11 años. En segundo lugar, se encontró que las habilidades y componentes de la MO contribuyen a la variación única de la comprensión de lectura después de controles de la lectura de la palabra y de la capacidad verbal y como tercer aspecto se encontró que las relaciones entre inferencia, fabricación, supervisión de la comprensión y comprensión de lectura no son explicados enteramente por la variación de las habilidades de la MO. Finalmente, se encontró como constante, el patrón de la predicción del nivel de la comprensión de lectura. En este estudio se encontró que la memoria de trabajo se debe mirar como uno de varios factores que pueden influenciar la capacidad de la comprensión y el desarrollo de la misma.

Del Río y López-Higes (2006), realizaron un estudio con el propósito de contrastar los postulados de la Teoría de la Capacidad frente a los de la Teoría de la Especificidad mediante un paradigma de lectura a ritmo personal (self-paced reading). Las predicciones establecidas por la Teoría de la Capacidad implican que existirá una interacción del coste de procesamiento asociado a la complejidad sintáctica con la capacidad individual de memoria operativa verbal y con el coste de procesamiento asociado a una tarea verbal concurrente. Participaron 50 estudiantes universitarios de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid a quienes se les aplicaron: Prueba de Capacidad de Memoria Operativa Verbal, basada en el Reading Span Test (Daneman & Carpenter, 1980); una Tarea de Lectura a Ritmo Personal No-Acumulativa que consistía en 10 pares de oraciones con cláusulas restrictivas de relativo anidadas; una Tarea de Reordenamiento de Dígitos como carga de procesamiento extra en la memoria operativa se seleccionó una tarea de reordenamiento de dígitos, similar a la propuesta por MacDonald y otros (2001), en la cual se da a los sujetos una serie aleatoria de dígitos y estos deben responder con la serie ordenada de menor a mayor. Los sujetos con mayor amplitud de memoria y aquellos que no llevaron a cabo una tarea secundaria dedicaron más

tiempo a las regiones más complejas de oraciones relativas de objeto. Por el contrario, los sujetos con menor capacidad de memoria y los que sufrían una carga extra de procesamiento dedicaron menos tiempo a las regiones críticas de las oraciones más complejas, exhibiendo además un peor nivel de comprensión. Estos resultados muestran que un análisis sintáctico completo de las oraciones más complejas es impedido cuando no están disponibles suficientes recursos de procesamiento y por tanto apoyan el supuesto de que el procesamiento de oraciones depende de recursos de memoria operativa verbal de tipo general.

García-Madruga y Fernández (2008) presentaron una investigación realizada con alumnos de 1º y 4º de Educación Secundaria Obligatoria con un doble objetivo: *a)* evaluar su competencia en memoria operativa, comprensión lectora y razonamiento; *b)* analizar las interrelaciones entre estas tres variables cognitivas, y de todas ellas con el rendimiento académico de los estudiantes. Las pruebas de comprensión lectora, de razonamiento y de memoria operativa fueron aplicadas a todos los alumnos de 1º y 4º de Educación Secundaria Obligatoria del Instituto de Educación Secundaria San Juan de la Cruz, situado en Pozuelo de Alarcón (Madrid). Participaron 99 alumnos. A esta muestra se les aplicaron Pruebas de MO, para ello se utilizó la adaptación española del Reading Span Test de Daneman y Carpenter (1980), realizada por Elosúa, Gutiérrez, García-Madruga, Luque y Gárate (1996). Esta prueba se llevó a cabo individualmente, con la ayuda del ordenador; la prueba de Comprensión Lectora (TEC) de Vidal-Abarca, Gilabert, Martínez, Sellés, Abad y Ferrer (2007). Además, se tuvo en cuenta el rendimiento académico de los estudiantes; para ello se registraron las calificaciones de las asignaturas siguientes: Idioma Extranjero (Inglés), Lengua Castellana, Ciencias Sociales, Matemáticas, y Ciencias Naturales o Física y Química.

Los resultados del estudio mostraron incrementos con la edad y el nivel

escolar en las medidas de memoria operativa y comprensión lectora, pero no así en el razonamiento proposicional. Se encontró, asimismo, un patrón de correlaciones significativas entre las tres medidas experimentales (MO, comprensión lectora y razonamiento), así como entre ellas y el rendimiento académico de los estudiantes. En la discusión se analiza el papel que estas variables cognitivas tienen en la explicación de los resultados académicos y se apuntan medidas tendentes a su mejora. Los resultados también confirman la importante función que cumple la memoria operativa en la resolución de tareas cognitivas complejas como la comprensión o el razonamiento, así como en aquellas que están implicadas en el rendimiento académico.

Elosúa, Carriedo y García-Madruga (2008) realizaron un estudio cuyo principal objetivo consistió en presentar dos nuevas pruebas de MO y examinar su relación con la comprensión de textos y el razonamiento. Se desarrollaron dos Pruebas de Memoria Operativa de Anáforas (una Morfosintáctica y otra Semántica), basadas en la resolución de anáforas pronominales y se compararon las correlaciones de cada una de las nuevas medidas de memoria operativa, respecto a la clásica Prueba de Amplitud Lectora (PAL) de Daneman y Carpenter (1980), tanto en una tarea de comprensión de textos (Test de Estrategias de Comprensión - TEC; de Vidal-Abarca y otros (2007) como en una tarea de razonamiento diseñada por el grupo de investigación. Adicionalmente, se utilizaron también las correlaciones de las tres pruebas de MO (PAL y las dos nuevas Pruebas de Memoria Operativa de Anáforas) con el rendimiento académico de los adolescentes.

El primer objetivo de este estudio fue validar el material inicial de la Tarea de Anáforas, utilizada en algunos trabajos anteriores y analizar su relación con los procesos de comprensión lectora. En el estudio participaron 41 estudiantes universitarios de la UNED, de los Centros Asociados de

Madrid y Calatayud ($M = 31$ años de edad, $DT = 12$, rango = 19-65) a quienes se le aplicaron dos pruebas: Tarea de Anáforas, que consistió en un conjunto de 42 frases utilizadas en un estudio anterior por Gutiérrez-Martínez y otros (2005), en las que los participantes tenían que identificar la palabra a la que se refería el pronombre utilizado de cada frase, que iba siempre en negrita y el Test de Estrategias de Comprensión (TEC de Vidal-Abarca y otros, 2007) prueba que consta de dos textos expositivos de 548 y 469 palabras, respectivamente, que los participantes tienen que leer para responder después a 10 preguntas de comprensión sobre los mismos referidas a ideas explícitas del texto, preguntas sobre macro-ideas, inferencias anafóricas e inferencias basadas en el conocimiento.

El segundo objetivo del estudio fue comprobar empíricamente con las mismas 42 frases utilizadas en el estudio anterior la diferente carga de procesamiento según el tipo de distractores utilizado en la resolución anafórica. Se utilizaron dos tareas en este trabajo: el de Anáforas Morfosintáctica y Semántica, y el Test de Estrategias de Comprensión –TEC– de Vidal-Abarca y otros (2007) con el fin de comprobar la correlación de ambas tareas con la comprensión lectora, antes de utilizar las frases para construir las correspondientes Pruebas de Memoria Operativa. El diseño fue intersujetos, utilizándose dos grupos diferentes de participantes. El procedimiento fue similar al del estudio anterior aunque ahora había solo dos opciones de respuesta.

El tercer objetivo de este trabajo de investigación fue elaborar dos nuevas pruebas de memoria operativa que aumentasen diferencialmente la carga del componente de procesamiento: la Prueba de Memoria Operativa de Anáforas Morfosintáctica y la Prueba de Memoria Operativa de Anáforas Semántica, siguiendo el procedimiento utilizado por Daneman y Carpenter (1980) para diseñar la Prueba de Amplitud Lectora. Asimismo, se trató de comparar la relación de las tres medidas de Memoria Operativa

(la Prueba de Amplitud Lectora clásica, la Prueba de Memoria Operativa de Anáforas Morfosintáctica y la Prueba de Memoria Operativa de Anáforas Semántica) con una prueba de comprensión y una prueba de razonamiento. Para este momento se trabajó con 64 estudiantes de segundo de Bachillerato de un Centro Educativo Concertado de Madrid, con un rango de edad entre 15 y 18 años.

Los resultados a los que llegaron los investigadores se pueden sintetizar, teniendo en cuenta los objetivos planteados: validación empírica del material de la Tarea de Anáforas, las nuevas medidas de memoria operativa resultaron más difíciles que la prueba de amplitud lectora, aunque están estrechamente relacionadas con ella y entre sí. Además, tanto la prueba clásica de MO (PAL) como las pruebas de anáforas morfosintáctica y semántica, presentan unas correlaciones notables con la comprensión y el razonamiento. Los datos del estudio parecen mostrar que la medida de MO de anáforas semántica, que es la que alcanza correlaciones más altas tanto con comprensión como con razonamiento, no es la que correlaciona más con el rendimiento académico, especialmente en las asignaturas comunes (Lengua Castellana, Lengua Extranjera y Filosofía). Es importante señalar algunas de las limitaciones de este trabajo. Una de ellas tiene que ver con la posible generalización de los resultados a muestras de participantes con edades inferiores a las utilizadas en este estudio. Esto requeriría adaptar primero todas las tareas de MO (PAL y Anáforas), antes de estudiar su relación con el resto de las variables.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la correlación entre Memoria Operativa y Comprensión Lectora en niños escolarizados de 9 a 11 años.

Objetivos Específicos

- Identificar la capacidad de MO en los niños de 9 a 11 años que participaron en el estudio.
- Identificar los niveles de comprensión lectora en los niños de 9 a 11 años que participaron en el estudio.
- Correlacionar la capacidad de MO con los niveles de los procesos de comprensión lectora en los niños de 9 a 11 años que participaron en el estudio.

MARCO TEÓRICO

No existe una definición de memoria universalmente aceptada, en general hay coincidencia en que se trata de un conjunto de funciones vinculadas a la habilidad para registrar, elaborar, almacenar, recuperar y utilizar la información. Una red de sistemas interactivos, cada uno capaz de registrar y almacenar información y de hacerla disponible para su recuperación. Sin esta capacidad no se podría percibir adecuadamente, aprender del pasado, comprender el presente o planificar para el futuro (Baddeley, 1996).

Los Procesos de la Memoria

Teniendo en cuenta el modelo de Atkinson y Shiffrin y las aportaciones de Craik y Lockhart, a continuación, se definen los procesos de control de la memoria (Varela, Ávila & Fourtoul, 2005):

Codificación

Ocurre cuando los estímulos tienen entrada a la memoria sensorial y es a través de la percepción y la atención, cuando se transforman en un código que le da sentido a la información recibida. En este momento se requiere el apoyo de información almacenada en la memoria a largo plazo. La entrada de los estímulos y su primera codificación se conoce también como registro de la información. Una vez que la información ha adquirido sentido, continúa su camino hacia la memoria a corto plazo.

También ocurre un proceso de codificación en la memoria a corto plazo cuando se altera selectivamente la información o se añade algo como consecuencia de la búsqueda en el almacén de la memoria a largo plazo. Es decir, se realizan conexiones entre la información de la MO y la información de la memoria a largo plazo.

Almacenamiento

En la memoria a corto plazo, el almacenamiento es breve y limitado, la información solo permanece unos segundos, pero si se repite o ensaya, puede permanecer meses o años.

Recuperación

Se refiere a la posibilidad de utilizar la información que ya se encuentra almacenada en la memoria a largo plazo, es decir, es transferir información almacenada en la memoria a largo plazo a la memoria a corto plazo. Esta recuperación depende de las operaciones de codificación que fueron empleadas para aprender la información, de la situación o contexto en que fue aprendida y de las estrategias que se utilizan en el momento de recordar. La recuperación suele ser más sencilla cuando existe una ayuda externa.

El olvido

Es la incapacidad parcial o total de recordar información almacenada en la memoria. En el caso de la memoria a corto plazo la información se pierde por dos medios:

- a) Por interferencia de nueva información
- b) Por causa del tiempo.

En la memoria a largo plazo también la interferencia es causa de olvido. Se denomina interferencia retroactiva cuando una información nueva hace olvidar conocimientos anteriores debido a su semejanza o parecido.

La interferencia proactiva es cuando la información almacenada previamente impide el recuerdo de información más reciente.

Memoria Operativa (MO)

La memoria operativa o memoria de trabajo es la región ejecutora de la mente. Organiza la información que procede del exterior a través del sistema de captura, así como la información que se encuentra ya en la memoria a largo plazo. La organización tiene lugar bajo la forma de programas de la memoria de trabajo, que son secuencias de operaciones encaminadas a un objetivo (Farnham, 1996).

Hitch y Towse (1995) señalan que la memoria operativa es la parte dinámica del sistema de memoria que se responsabiliza de mantener temporalmente la información mientras se realizan las operaciones mentales. Tiene una capacidad limitada que restringe la ejecución de actividades como las implicadas en la lectura, la aritmética, el razonamiento o la solución de problemas. Desde el punto de vista del lenguaje su influencia se manifiesta tanto en la adquisición del vocabulario y la producción del habla como en la adquisición de la lectura y las habilidades relacionadas con la comprensión. En este sentido, como ya señalaban Baddeley (1993); Reisberg, Rappaport y O'Shaughnessy (1984) o Gathercole y Baddeley (1993), la evidencia neuropsicológica y evolutiva ha destacado dos componentes de memoria operativa que parecen intervenir en la actuación de los procesos mencionados: el bucle fonológico (especializado en el procesamiento y mantenimiento del material verbal) y la central ejecutiva como sistema de procesamiento de propósito general. La central ejecutiva ejerce funciones de control y está implicada en todo tipo de tareas al margen de su modalidad, y los sistemas subsidiarios (bucle fonológico y registro visuo-espacial) almacenan información específica sobre los componentes de las tareas que se están realizando. Como señala Swanson (1999), el mal funcionamiento tanto de la central ejecutiva como de los sistemas subsi-

diarios, parece explicar una parte significativa de las dificultades de aprendizaje y de comprensión lectora. De hecho, en su estudio, los niños con dificultades de aprendizaje obtenían peores puntuaciones que los lectores normales en medidas de bucle articulatorio, memoria a largo plazo y procesamiento ejecutivo. Sin embargo, para Carpenter, Miyake y Just (1995) el papel del bucle es secundario en los procesos de comprensión de alto nivel, lo que estaría avalado por las bajas correlaciones entre comprensión y capacidad del bucle (usando tareas de amplitud de dígitos y palabras). Una posibilidad, en su opinión, es que el bucle actúe como un almacén de seguridad que el sistema lingüístico puede usar cuando fracasa el primer paso en el análisis de la oración y se hace necesario un segundo paso (Caplan & Waters, 1990). Más que su importancia en la comprensión destacaría su influencia en el aprendizaje de la lectura y en la adquisición del vocabulario (Gathercole & Baddeley, 1993).

El modelo más difundido de MO es el Modelo Tripartito propuesto por Baddeley y Hitch en el año de 1974 y que posteriormente fue corregido y ampliado. Este modelo postula la existencia de tres componentes: el ejecutivo central, el bucle fonológico y la agenda visuoespacial (a la que se le agregó un cuarto componente: el buffer episódico).

La memoria a corto plazo no puede reducirse a un sistema de almacenamiento y funciona, según, Baddeley y Hitch, como un sistema de capacidad limitada capaz de almacenar, pero también de manipular las informaciones, permitiendo así el cumplimiento de tareas cognitivas como el razonamiento, la comprensión y la resolución de problemas, gracias al mantenimiento y disponibilidad temporal de las informaciones. Por lo tanto se trataría de una memoria tampón (Gil, 2007) que permite el alquiler de recursos atencionales supervisados por un sistema de control de la atención llamado administrador central (análogo al sistema atencional de supervisión, relacionado con el lóbulo frontal), que coordina sistemas

denominados auxiliares o esclavos, de los cuales los más estudiados son el bucle o lazo articulatorio y la agenda visuoespacial. El lazo articulatorio permite el almacenamiento de las informaciones verbales, ya sean presentadas por vía auditiva o por vía visual; está formado por dos componentes, una unidad de almacenamiento fonológico y un proceso de control articulatorio, basado en la autorrepetición subvocal que permite alimentar la unidad de almacenamiento; además las informaciones escritas son objetos de una codificación fonológica antes de transmitirse a la unidad de almacenamiento gracias al proceso de control articulatorio.

Este modelo tripartito de memoria pretende ser una respuesta al hecho de que los pacientes con serios problemas de almacenamiento a corto plazo parecen tener un aprendizaje normal a largo plazo, no exhibiendo ninguno de los deterioros cognitivos severos que se esperan del deterioro de este sistema de memoria. En este modelo, un paciente con problemas de concentración tendría un deterioro en el funcionamiento del circuito fonológico, mientras que no estarían deteriorados la central ejecutiva y el anotador visuoespacial, por lo que será capaz de aprender y no mostrará dramáticos problemas en la cognición del día a día.

Comprensión Lectora

La lectura es un procedimiento humano mediante el cual una persona se aproxima, con algún propósito, a un texto escrito. Es un tipo de comportamiento adquirido por adiestramiento prolongado que se perfecciona a lo largo de toda la escolarización (y aún después) con ejercicios y estrategias apropiadas. Exige atención cuidadosa, dominio léxico, capacidad de análisis especializado, conocimiento suficiente de la realidad mencionada, dominio sintáctico estilístico de los recursos idiomáticos e, incluso, experiencia y conocimiento acerca de las situaciones típicas de comunicación interpersonal local.

La lectura como cualquier otra actividad humana se dirige hacia un objetivo específico y se rige por motivos cognoscitivos y emocionales (Rubinstein, 1982). En este sentido, la lectura requiere una serie de procesos cognoscitivos entre los que se destacan el análisis visual de las letras, la forma de las palabras y los rasgos más esenciales de las letras, la conversión de las palabras fonológicamente expresadas a su forma gráfica y viceversa, así como el acceso a la representación semántica de las palabras.

Es entonces que la lectura es una actividad que integra gran número de operaciones mentales. Cuenta con mecanismos que permiten reconocer y atribuir un significado a las palabras escritas, y mecanismos que están implicados en los procesos de interpretación o comprensión lingüística (Viñals, 2003).

Modelos Explicativos de la Comprensión Lectora

Existe un acuerdo común o consenso: la lectura, la comprensión lectora, es un proceso multinivel, que va desde los grafemas hasta el texto como un todo.

Antonini y Pino en el libro de Aníbal Puentes (1991) sostienen que los modelos son representaciones abstractas y estructuradas, diseñadas psicológicamente para explicar lo que sucede en el lector, cómo se produce el proceso y en qué circunstancias, y describen, además, los factores que afectan e influyen en los mismos. Dentro del paradigma cognitivo, existen tres tipos de modelo:

El modelo ascendente (*bottom up*)

Considera la lectura como un proceso secuencial y jerárquico. Este proceso comienza en la grafía y asciende hacia la letra, palabra, frase, texto. Lo fundamental aquí es la codificación. El lector parte de lo más simple, la letra, hasta llegar a lo más complejo, el texto. En esta perspectiva la

comprensión lectora queda reducida al resultado, no se tiene en cuenta el proceso. Dentro de este apartado encajan los modelos de Gough y el de Laberge y Samuels. En el primero, la lectura es una secuencia de eventos que ocurren (procesamiento serial) y en el segundo, la secuencia sigue un proceso: memoria visual, memoria fonológica y memoria semántica.

El modelo descendente (*top-down*)

Aquí se considera que el proceso de lectura comienza en el lector, no en el texto. Se postula un procesamiento unidireccional y jerárquico también, pero en sentido descendente. La búsqueda de significación guía las actuaciones del lector durante la lectura. Además, se asume que el procesamiento del texto a niveles inferiores se encuentra bajo el control de procesos inferenciales a nivel superior. Aquí el lector crea el texto más que analizarlo. Los conocimientos y experiencias del lector priman sobre el texto o mensaje para acceder a la comprensión lectora. Así, pues, en este modelo el núcleo de la lectura es la comprensión (Otto, 1982).

El modelo interactivo

Entre los representantes de este modelo está Rumelhart, quien sostiene que la comprensión del texto se alcanza a partir de la interrelación entre lo que el lector lee y lo que ya sabe sobre el tema. El proceso de la lectura se pone en marcha antes de empezar a percibir propiamente el texto, cuando el lector empieza a plantear sus expectativas sobre lo que va a leer. Toda la experiencia de la lectura que se ha acumulado durante la vida está grabada en la memoria a largo plazo, en unos esquemas de conocimientos que organizan la información de forma estructurada.

Procesos neuropsicológicos intervinientes en la Comprensión Lectora

Los procesos cognitivo-lingüísticos tienen un papel determinante en la comprensión lectora. El acceso al léxico le permite al lector recobrar la información semántica y sintáctica disponible en la memoria a largo plazo,

y a través del acceso sintáctico se accede a las relaciones estructurales entre las palabras que constituyen las frases, para obtener la información contenida en el mensaje escrito. A través de la interpretación semántica se accede a la comprensión, la cual se consigue mediante representaciones abstractas formadas por unidades proposicionales, siendo especialmente relevantes las inferencias que debe realizar el lector para comprender, relacionando elementos del texto, tales como proposiciones o frases, y se realizan para atribuir significados cuando no existe evidencia explícita de los mismos o se producen dudas (Vallés, 2005).

Los procesos cognitivos y sus operaciones involucradas en la comprensión lectora incluyen el reconocimiento de las palabras y su asociación con conceptos almacenados en la memoria, el desarrollo de las ideas significativas, la extracción de conclusiones y la relación entre lo que se lee y lo que ya se sabe. Todo ello se realiza concurrentemente para poder alcanzar la comprensión del texto y exige un procesamiento múltiple de la información; la lectura demanda prestar atención activa a muchas cosas al mismo tiempo para coordinar los procesos psicológicos que se dan en la aprehensión de los códigos escritos. Sin embargo, la capacidad humana de procesamiento es limitada, de acuerdo con la experiencia del lector. Cuando se da este desajuste entre la capacidad del lector y las demandas de la comprensión se produce un conflicto que se manifiesta en forma de dificultades de comprensión lectora (Vallés, 2005).

Niveles de la Comprensión Lectora

Dado que leer es algo más que descodificar palabras y encadenar sus significados, existe una serie de modelos que explican los procesos implicados en la comprensión lectora, y que coinciden en la consideración de que la lectura es un proceso que se desarrolla teniendo en cuenta varios niveles, esto es, que el texto debe ser analizado en varios niveles que van desde los grafemas hasta el texto considerado como un todo. La compren-

sión correcta de un texto implica que el lector pase por todos los niveles de lectura (Langer, 1995) para lograr una comprensión global, recabar información, elaborar una interpretación y reflexionar sobre el contenido de un texto y su estructura.

Son muchos los autores que han señalado distintos procesos de comprensión que intervienen en la lectura, se señalan los de Allende y Condemarín que, a su vez, se basan en la taxonomía de Barret (Molina García, 1988).

Comprensión literal

El primer nivel es el de la comprensión literal. En él, el lector ha de hacer valer dos capacidades fundamentales: reconocer y recordar. Se consignarán en este nivel preguntas dirigidas al: Reconocimiento, la localización y la identificación de elementos; reconocimiento de detalles: nombres, personajes, tiempo; reconocimiento de las ideas principales; reconocimiento de las ideas secundarias; reconocimiento de las relaciones causa-efecto; reconocimiento de los rasgos de los personajes; recuerdo de hechos, épocas, lugares, etc.; recuerdo de detalles; recuerdo de las ideas principales; recuerdo de las ideas secundarias; recuerdo de las relaciones causa-efecto; recuerdo de los rasgos de los personajes.

Reorganización de la información

El segundo nivel corresponde con la reorganización de la información, esto es, con una nueva ordenación de las ideas e informaciones mediante procesos de clasificación y síntesis. Se requiere del lector la capacidad de realizar:

- Clasificaciones: categorizar personas, objetos, lugares, etc.
- Bosquejos: reproducir de manera esquemática el texto.
- Resúmenes: condensar el texto.
- Síntesis: refundir diversas ideas, hechos, etc.

Estos dos niveles permiten tanto una comprensión global, como la obtención de información concreta. Para lograr una comprensión global, el lector debe extraer la esencia del texto, considerado como un conjunto, y, en este sentido, hay que tener en cuenta varias cuestiones importantes, como la necesidad de determinar la idea principal de un tema o identificar dicho tema. La localización de la información se realiza a partir del propio texto y de la información explícita contenida en él. Hay que identificar los elementos esenciales de un mensaje: personajes, tiempo, escenario, etc.

Comprensión inferencial

El tercer nivel implica que el lector ha de unir al texto, su experiencia personal y realizar conjeturas e hipótesis. Es el nivel de la comprensión inferencial:

- La inferencia de detalles adicionales que el lector podría haber añadido.
- La inferencia de las ideas principales, por ejemplo, la inducción de un significado o enseñanza moral a partir de la idea principal.
- La inferencia de las ideas secundarias que permita determinar el orden en que deben estar si en el texto no aparecen ordenadas.
- La inferencia de los rasgos de los personajes o de características que no se formulan en el texto.

Este nivel permite la interpretación de un texto. Los textos contienen más información que la que aparece expresada explícitamente. El hacer deducciones supone hacer uso, durante la lectura, de información e ideas que no aparecen de forma explícita en el texto. Depende, en mayor o menor medida, del conocimiento del mundo que tiene el lector.

Lectura crítica o juicio valorativo

El cuarto nivel corresponde a la lectura crítica o juicio valorativo del lector, y conlleva que el lector pueda emitir juicios sobre la realidad, la fantasía, valores, entre otros aspectos.

Este nivel permite la reflexión sobre el contenido del texto. Para ello, el lector necesita establecer una relación entre la información del texto y los conocimientos que ha obtenido de otras fuentes, y evaluar las afirmaciones del texto contrastándolas con su propio conocimiento del mundo.

Apreciación lectora

En el quinto nivel, se hace referencia al impacto psicológico y estético del texto en el lector. Este es el nivel de la apreciación lectora. En él, el lector realiza:

- Inferencias sobre relaciones lógicas: motivos, posibilidades, causas psicológicas y causas físicas.
- Inferencias restringidas al texto sobre: relaciones espaciales y temporales, referencias pronominales, ambigüedades léxicas y relaciones entre los elementos de la oración.

Este nivel permite realizar una reflexión sobre la forma del texto, ya que se requiere un distanciamiento por parte del lector, una consideración objetiva de este y una evaluación crítica y una apreciación del impacto de ciertas características textuales como la ironía, el humor, el doble sentido, etc. Las características que configuran la base de la obra del autor –el estilo– constituyen la parte esencial de este nivel de comprensión

La lectura se realiza mediante un sistema funcional complejo que implica diversas habilidades y subhabilidades componentes.

Los componentes del sistema funcional de la lectura, según aparecen en el modelo neurolingüístico de Hynd y Hynd (1984), pertenecen al nivel cortical, generalmente del hemisferio izquierdo. Según este modelo, leer en voz alta una palabra, por ejemplo, implicaría que la imagen formada en la retina es proyectada en el córtex visual primario (área 17 de Brodmann)

a través de la vía visual genículo-estriada. El análisis de características más elementales tiene lugar en el córtex visual de asociación (áreas 18 y 19 de Brodmann), siendo mejor procesadas en el córtex visual derecho las palabras imaginables, y en el izquierdo las cadenas de letras. La lectura de palabras no familiares es imposible en algunas lesiones cerebrales, según Luria, por lo que “la distinción entre la verdadera lectura analítico-sintética y el reconocimiento ideográfico directo de una palabra puede ser de gran importancia diagnóstica”.

La comunicación interhemisférica de estas áreas se realiza mediante el cuerpo calloso, pasando de este modo la información del hemisferio derecho al izquierdo. A partir de las áreas asociativas visuales del hemisferio izquierdo, la información llega, por comunicación intrahemisférica, a la circunvolución angular (área 39 de Brodmann) en la encrucijada parieto-témporo-occipital. En esta zona se cree que tiene lugar la integración transmodal, es decir, se asocian los grafemas con sus correspondientes fonemas (Manga, 2000).

Esta información se comparte a partir de aquí con el área de Wernicke (área 22 de Brodmann) situada en la región pósterio-superior del lóbulo temporal izquierdo. En el área de Wernicke se reconocen y comprenden las palabras una vez que las imágenes auditivolingüísticas se asocian con los estímulos visuales (Manga, 2001).

Por último, para que haya lectura oral se ha de implicar al área de Broca a través del fascículo arqueado, ya que desde esta zona se programa la articulación de las palabras y su emisión en voz alta. Dicha actividad se lleva a cabo con el concurso del área motora (área 4 de Brodmann) que controla la musculatura del habla. Todas estas conexiones aparecen ilustradas en el modelo de Hynd y Hynd (1984).

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo de investigación cumple con las disposiciones legales establecidas por el Ministerio de Salud de la República de Colombia de acuerdo con la Resolución N° 008430/1993 (4 de octubre de 1993) por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Teniendo en cuenta lo anterior recibió la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Simón Bolívar mediante Resolución No. 00035 de 11/10/2011.

Tipo de Estudio: Correlacional, con él se busca conocer la relación entre la MO y la comprensión lectora en niños de 9 a 11 años.

Diseño de Investigación: Observacional porque con ella se pretende observar el fenómeno tal como se da en su contexto natural, para después analizarlo. Transeccional o transversal porque recolecta datos en un solo momento, en un tiempo único.

Es correlacional porque busca establecer relaciones entre variables de estudio: MO y comprensión lectora.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Estuvo constituida por niños y niñas de 9 a 11 años de edad, que cursan 4°, 5° y 6° en el Colegio Biffi-La Salle de la ciudad de Barranquilla, de estrato socioeconómico medio-alto.

Criterios de Inclusión

- Niños y niñas entre los 9 y 11 años.

- Niños y niñas que cursen 4°, 5° y 6° grado.
- Niños y niñas con desempeño académico bajo, básico o alto.
- Aceptar la participación voluntaria por parte de los padres o del acudiente del niño, mediante la firma del consentimiento informado.
- No presentar antecedentes neurológicos de importancia: infecciones (meningitis, encefalitis), accidentes cerebro-vasculares, trauma craneoencefálico, sufrimiento fetal.

Criterios de exclusión

- La no firma del consentimiento informado por parte del adulto responsable del niño.
- Niños que no contaron con un acudiente.
- Niños que presentaron antecedentes neurológicos de importancia: infecciones (meningitis, encefalitis), accidentes cerebro-vasculares, trauma craneoencefálico, sufrimiento fetal.

Muestra: La muestra que se utilizó en la investigación fue de tipo no probabilístico, es decir, la elección de los elementos dependió de un conjunto de criterios previamente determinados por el investigador y que se explicaron en el apartado anterior. La muestra se clasificó teniendo en cuenta la edad, el desempeño académico de los estudiantes (alto, básico y bajo), el nivel de comprensión lectora (alto, básico y bajo).

Tamaño de la muestra: Estuvo representado por 89 sujetos. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó bajo el programa estadístico Epidat 3.1. con un coeficiente de correlación a detectar de 0.4 y un nivel de confianza de 0.95 (95 %) el tamaño requerido para que la muestra fuese significativa era de 37 estudiantes, pero se aumentó para controlar el efecto de la variable interviniente (rendimiento académico) y prever la pérdida de casos.

Definición de Variables

| Variables | Definiciones Conceptuales | Definiciones Operacionales |
|----------------------|---|---|
| Memoria Operativa | La memoria operativa es la parte dinámica del sistema de memoria que se responsabiliza de mantener temporalmente la información mientras se realizan las operaciones mentales (Hitch & Towse, 1995). | Se evaluó a través de las pruebas: Memoria de frases de Daneman y Carpenter Localización espacial Escala de Weschler Repetición de dígitos invertidos. |
| Agenda visuoespacial | Es responsable del mantenimiento y manipulación de las imágenes visuoespaciales y de la información verbal codificada en forma icónica (Baddeley, 1986). | Localización espacial Escala de Memoria de Weschler: Se concede un punto (1) por cada intento repetido en el orden correcto. Se puntúa como cero (0) cualquier intento en el que se omita algún cubo o en el que no se respete el orden exacto de los cubos. La puntuación total estará comprendida entre 0 y 32. |
| Ejecutivo central | El ejecutivo central se ocupa de los aspectos atencionales y estratégicos de la MO y su misión es la de controlar, coordinar y supervisar las actividades realizadas por el sistema cognitivo (Baddeley, 1986). | Repetición de dígitos invertidos: Se concede un punto (1) por cada intento repetido en el orden correcto. Se puntúa como cero (0) cualquier intento en el que se omita algún número o en el que no se respete el orden exacto de los números. |
| Comprensión lectora | Proceso a través del cual el lector elabora un significado en su interacción con el texto. | Se evaluó a través de la pruebas de Boston y Saber. |
| Prueba de Boston | Prueba para evaluar la comprensión lectora que consta de 10 reactivos. | Prueba de lectura de Boston: respuesta correcta = 1; respuesta incorrecta = 0. Máx. Puntaje = 10. |
| Prueba Saber | Prueba de comprensión lectora diseñada por el Icfes y aplicada a estudiantes. | Pruebas Saber 2010: respuesta correcta = 1; respuesta incorrecta = 0. Máx. puntaje = 24. |

PROCEDIMIENTO

Los sujetos que participaron en el estudio son niños y niñas cuyas edades oscilan entre los 9 y 11 años de edad que cursan 4°, 5° y 6° grados en el Colegio Biffi-La Salle de la ciudad de Barranquilla. La selección se realizó teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente. Para la selección de los niños, en primer lugar, se acudió al Departamento de Psicoorientación para obtener información de los procesos de los estudiantes con base en los datos suministrados por los padres de familia en el momento de la admisión y que se encuentran registrados en los formatos de entrevistas, de esta manera se descartaron aquellos estudiantes que presentaran posibles dificultades de tipo neurológico, niños con problemas visuales, auditivos o motores, niños con trastornos de lenguaje o niños con trastornos de conducta o psiquiátricos. En segundo lugar, se sostuvo un diálogo con los docentes para que ellos a partir de las observaciones de su grupo seleccionaran a aquellos estudiantes que no presentaran dificultades en el comportamiento y que no tuvieran dificultades a nivel de lenguaje, especialmente en el área de lengua castellana.

Una vez seleccionada la muestra se prosiguió con la citación a los padres de familias o acudientes de los sujetos que participaron en la investigación. En la reunión se les explicó el objetivo de la misma y se firmó el consentimiento informado. Posterior a esto, se aplicaron las pruebas de comprensión lectora y memoria operativa que se explicaron anteriormente. Las primeras se aplicaron de manera colectiva en los salones de clases con una duración aproximada de una hora para las pruebas Saber y media hora para la prueba de Boston. Para el caso de las pruebas de medida de la MO, la aplicación fue de tipo individual. Estas sesiones de trabajo, con una duración de cuarenta y cinco a sesenta minutos, se desarrollaron en el horario de clases dentro de la jornada escolar y en las instalaciones del Colegio Biffi-La Salle.

Una vez obtenidos los resultados de las pruebas aplicadas se procedió a realizar el análisis estadístico de los mismos, estableciendo las relaciones entre las variables de estudio y utilizando para ello el programa estadístico SPSS versión 17.0 (Statistical Product and Service Solutions), una herramienta de tratamiento de datos y análisis estadístico. Para decidir el estadístico adecuado de acuerdo a la distribución paramétrica o no paramétrica de los datos se utilizó la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov encontrando una $p \geq 0.5$ en la mayoría de las comparaciones entre grupos, lo que indicaba que estas no se distribuían normalmente por lo que se optó por el estadístico de correlación de Spearman.

Con el objeto de comparar los resultados en las pruebas de memoria operativa y comprensión lectora y establecer si existían diferencias significativas entre los grupos de estudio, se llevó a cabo un estudio paramétrico univariado estableciendo medidas de tendencia central y su variabilidad para cada uno de los grupos. Se compararon las puntuaciones de las pruebas utilizando un análisis univariado de varianza Anova para variables de distribución normal con el método Turkey para la comparación de dos o más grupos y se utilizó la prueba de U Mann-Whitney para la comparación entre grupos de las variables de distribución no paramétrica.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Evaluación de la Comprensión Lectora

Para evaluar la Comprensión de lectura se utilizaron dos pruebas:

Prueba de lectura de Boston: Esta prueba evalúa la lectura eficiente y fluida a partir de una tarea de procesamiento semántico. Presenta 10 estímulos que consisten en oraciones a las que les falta la última palabra. Para cada estímulo se proponen cuatro opciones de respuesta de las cua-

les solo una completa la oración de manera correcta. Cada respuesta correcta se puntúa con 1 y con cero (0) las incorrectas. La prueba se aplica de manera individual y tiene una duración aproximada de 15 a 20 minutos.

Prueba de lectura de Prueba Saber: Consiste en la aplicación de 24 preguntas, las cuales son de selección múltiple con única respuesta. Cada respuesta correcta se puntúa con 1 y con cero (0) las respuestas incorrectas. Cada estudiante respondió la prueba en una sesión de 60 minutos de duración. Para esta investigación se utilizó la prueba Saber del año 2010 que evalúa lenguaje.

Evaluación de la Memoria Operativa

En el proceso de medida de la MO se administraron tareas que han sido debidamente utilizadas en diferentes estudios y que sus autores las refieren para la medición de esta función. Se seleccionaron pruebas para medir cada uno de los componentes de la MO, así:

Bucle fonológico: Test de memoria de frases de Daneman y Carpenter: Se utilizó la adaptación española del Reading Span Test de Daneman y Carpenter (1980), realizada por Elosúa, Gutiérrez, García-Madruga, Luque y Gárate (1996). Esta prueba se llevó a cabo individualmente, con la ayuda del ordenador; su aplicación tiene una duración aproximada de 15-20 minutos. En primer lugar los sujetos tienen que leer en voz alta las instrucciones de la prueba que van a realizar. En ellas se les explica que en la pantalla del ordenador irán apareciendo series de frases que tienen que leer en voz alta y que aparecerán sucesivamente (una sola frase cada vez). En cuanto se acaba de leer una frase se pasa a la siguiente. El sujeto tiene que tratar de retener en la memoria la última palabra de cada frase, y, al terminar la serie, cuando aparece en la pantalla un signo de interrogación, debe recordar en voz alta, por orden de aparición, la última palabra de cada frase de esa serie. Cuando el orden es incorrecto la puntuación es menor.

Agenda visuoespacial: Localización espacial Escala de Memoria de Weschler: esta prueba es una versión visual del conocido test de dígitos. En el tablero hay 10 cubos con números del 1 al 10 impresos en la cara que ve el examinador. Se aplica dos veces, hacia delante y hacia atrás. En el primer caso el examinador toca los cubos en un orden determinado y el examinado debe intentar repetir la misma secuencia. En el orden inverso, el sujeto debe tratar de repetir los movimientos del examinador pero en orden inverso. Se conceden dos intentos en cada uno de los distintos números de cubos que se tocan en los elementos del test, pero el orden de los cubos en cada uno de los dos intentos de la misma longitud no es el mismo. Se concede un punto por cada intento repetido en el orden correcto.

Ejecutivo central: Repetición de dígitos invertidos: Se trata de la clásica prueba de recuerdo serial de dígitos del test W.I.S.C. que será aplicado únicamente en su forma indirecta. Consiste en saber a cuántos bits de información una persona es capaz de atender al mismo tiempo y repetirlos en orden inverso. Al igual que dígitos en orden directo, se encuentra organizado en cinco pares de secuencias de números del 1 al 9. Se dispone de dos series para cada amplitud, las series de dígitos van de 3 hasta 7. Se concede un punto por cada intento repetido en el orden correcto. Se puntúa como cero cualquier intento en el que se omita algún número o en el que no se respete el orden exacto de los números.

RESULTADOS

Se presentan las frecuencias y porcentajes, que muestran los niveles de la MO: memoria de dígitos en la forma inversa, agenda visuoespacial en la forma directa (LE Directo) e inversa (LE Indirecto).

Resultados del test de amplitud lectora de Daneman y Carpenter de

los 89 participantes. Los niveles hacen referencia a la cantidad de dígitos recordados y evocados.

Tabla 1. Características socio-demográficas de 89 niños con un rango de edad entre los 9 y los 11 años de un colegio de la ciudad de Barranquilla

| Variables | Frecuencia | Porcentaje (%) | Media (DE) |
|--------------|------------|----------------|--------------|
| EDAD EN AÑOS | | | 10,30 (,572) |
| 9 | 5 | 5,6 | |
| 10 | 52 | 58,4 | |
| 11 | 32 | 36,0 | |
| GÉNERO | | | |
| Masculino | 65 | 73,0 | |
| Femenino | 24 | 27,0 | |
| ESCOLARIDAD | | | 4,92 (,829) |
| 4° | 34 | 38,2 | |
| 5° | 28 | 31,5 | |
| 6° | 27 | 30,3 | |

Tabla 2. Distribución de Frecuencias y porcentajes de las Medidas de Memoria Operativa: dígitos en la forma inversa, agenda visuoespacial en la forma directa (LE Directo) e inversa (LE Indirecto) en los sujetos de 9 a 11 años

| Niveles de MO | Dígitos Indirectos | | LE Directo | | LE Indirecto | |
|---------------|--------------------|---------|------------|---------|--------------|---------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Nivel 3 | 26 | 29,21 % | 22 | 24,72 % | 40 | 44,94 % |
| Nivel 4 | 48 | 53,93 % | 44 | 49,44 % | 27 | 30,34 % |
| Nivel 5 | 11 | 12,36 % | 22 | 24,72 % | 11 | 12,36 % |
| Nivel 6 | 1 | 1,12 % | 0 | 0,00 % | 2 | 2,25 % |
| Nivel 7 | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % |
| Nivel 8 | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % |

Tabla 3. Distribución de Frecuencias y porcentajes del Test de frases de Daneman y Carpenter aplicado a sujetos de 9 a 11 años de edad

| Niveles | N | % |
|---------|----|-------|
| Nivel 2 | 43 | 48,31 |
| Nivel 3 | 16 | 17,98 |
| Nivel 4 | 23 | 25,84 |
| Nivel 5 | 6 | 6,74 |
| Nivel 6 | 1 | 1,12 |

Tabla 4. Correlación de Spearman entre las pruebas de lectura y MO de los sujetos de 9 a 11 años de edad

| | | Prueba Saber | Prueba Boston |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------|---------------|
| MEMORIA OPERATIVA | Coefficiente de Correlación | | |
| Dígitos Inversos | Coefficiente de relación | ,133 | ,153 |
| | Sig. Bilateral | ,214 | ,152 |
| | N | 89 | 89 |
| Agenda visuoespacial orden directo | Coefficiente de relación | -,056 | 0,07 |
| | Sig. Bilateral | ,603 | ,944 |
| | N | 89 | 89 |
| Agenda visuoespacial orden inverso | Coefficiente de relación | ,100 | ,020 |
| | Sig. Bilateral | ,349 | ,855 |
| | N | 89 | 89 |
| PAL | Coefficiente de relación | ,013 | -,044 |
| | Sig. Bilateral | ,904 | ,685 |
| | N | 89 | 89 |

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en esta investigación a partir de la aplicación de las pruebas para medir la MO y la comprensión lectora en niños de 9 a 11 años de edad y luego de establecer las correlaciones entre estas variables de estudio confirman que la amplitud de MO no determina los niveles de comprensión lectora. Partiendo del hecho de que la comprensión lectora es el resultado final de múltiples factores, sus resultados no se pueden atribuir a una sola variable, en este caso particular a la MO. Si bien es cierto, la MO juega un papel fundamental en la comprensión lectora, pues, es precisamente a través de ella como el lector puede ir integrando coherentemente la información semántica proveniente de las oraciones sucesivas y, en interacción con el conocimiento previo, ir agregando progresivamente la nueva información al modelo integral que se va construyendo durante todo el proceso de leer; no es la única función cognitiva que interviene en el proceso de lectura y comprensión.

La comprensión es un proceso interactivo entre texto y lector, lo que hace suponer que se realiza de un modo estratégico. Por lo tanto, una comprensión pobre puede originarse por la ausencia de estrategias adecuadas en el lector, así como una comprensión eficaz puede darse por el uso de estrategias correctas. El lector, en un proceso constructivo y activo, debe decidir, a medida que va leyendo, qué procesos debe realizar para comprender el texto. Estas actividades que realiza el sujeto, en Psicología del discurso, se denominan estrategias; son ellas las que facilitan la construcción de una adecuada representación de la macroestructura del texto, a partir de la cual se genera el modelo mental que contiene las ideas fundamentales del mismo. Las estrategias utilizadas durante la lectura pueden clasificarse en estrategias orientadas a la comprensión y estrategias orientadas al aprendizaje (García-Madruga, Elosúa, Gutiérrez, Luque & Gárate, 1999). Las primeras son las estrategias tendientes a identificar las ideas principales y llegan a ser automatizadas por la práctica. Las segundas son las destinadas a elaborar esquemas a partir de esas ideas principales y son utilizadas de manera consciente y controlada para el recuerdo y el aprendizaje; llegan en momentos evolutivos posteriores y se basan en una ejecución apropiada y eficaz de las primeras. Como se ve, en la comprensión lectora intervienen otros procesos y habilidades cognitivas que conllevan a una planeación de estrategias que permitirán favorecer la comprensión de lo que se lee, en este sentido, el presente trabajo abogaría por realizar estudios neuropsicológicos que permitan identificar los dominios de la función ejecutiva implicados en la comprensión de textos.

En cuanto a las pruebas de lectura, no cabe duda de la complejidad que entraña la medida de la comprensión lectora, lo que hace suponer que las pruebas que se aplican para evaluar la comprensión lectora deberían ser diseñadas de tal manera que puedan ir más allá de la comprensión literal, que es el primer nivel, que comprende, entre otros aspectos, el reconocimiento, la localización y la identificación de elementos, el reconocimiento

de detalles: nombres, personajes, tiempo, el reconocimiento de las ideas principales, el reconocimiento de las ideas secundarias, el reconocimiento de las relaciones causa-efecto, el reconocimiento de los rasgos de los personajes. En la actualidad parece no existir acuerdo en cuanto a las habilidades que se deben evaluar en la comprensión lectora si se revisan las pruebas Saber, referentes de las medidas de comprensión lectora para Colombia, estas hacen énfasis en tres aspectos: semántico, pragmático y sintáctico, entendiéndose como habilidades de la competencia lectora y no se atiende a los niveles de la comprensión mencionados anteriormente.

Los resultados de las pruebas de comprensión lectora y las medidas simples de la MO, para el caso, las que evalúan el ejecutivo central y la agenda visuoespacial no establecen una correlación significativa, lo cual puede ser un indicativo de que las pruebas no miden satisfactoriamente el componente de procesamiento de la MO, ya que estas implicarían procesos simples de repetición de los ítems de información. Se supone que una tarea que demanda procesamiento más complejo necesitará mayor intercambio funcional entre procesamiento y almacenamiento. Lo anterior, ha sido demostrado en varios estudios en los que las mediciones simples de la capacidad de la MO no correlacionan consistentemente con medidas de comprensión de lectura (Daneman & Carpenter, 1980). Lo anterior se debe a que en las tareas simples de la memoria de dígitos (digit span) se activa únicamente el componente de almacenamiento de la memoria inmediata.

Tan importante es el proceso de comprensión lectora en la vida de una persona, que esta se constituye en la base de su desarrollo personal y social. La comprensión de textos está presente en todos los escenarios de todos los niveles educativos y se considera una actividad crucial para el aprendizaje escolar; todo lo que los alumnos adquieren, discuten y utilizan en las aulas surge a partir de los textos escritos (Valladares, 1998). Partiendo de este punto y considerando que la investigación se realizó en

una institución educativa, se revisó la relación entre comprensión lectora y rendimiento académico, encontrando que el grupo de sujetos con un alto desempeño académico obtuvo mejores resultados en las pruebas de comprensión lectora que aquellos con un desempeño académico básico o bajo. Los estudiantes que tienen altas competencias y habilidades que le permiten acercarse a los textos escritos de una manera apropiada, capaces de interpretar el sentido que quiere transmitir el autor, capaces de realizar procesos de análisis, asumir posiciones críticas frente a lo que lee, sin duda alguna, cuentan con mejores herramientas para acceder al conocimiento y utilizarlo en su aprendizaje lo que redundará en sus resultados académicos y que será una influencia significativa en el rendimiento escolar.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De acuerdo con los resultados de esta investigación vale la pena preguntarse: ¿Cómo explicar que un sustrato de capacidad limitada, como lo es la MO, determine la calidad en un proceso tan complejo como la comprensión lectora? Si bien es cierto, y se ha demostrado a través de diversos estudios, la MO juega un papel importante en la comprensión lectora, la eficacia de este proceso no depende exclusivamente de esta función cognitiva. Más que en la comprensión destacaría su importancia en el proceso de lectura, pues la comprensión es una de las más complejas actividades cognitivas humanas: el lector debe identificar palabras, detectar estructuras sintácticas, conectar entre sí las diversas partes del texto y relacionarlas con su propio conocimiento general.

Explicar la influencia de la calidad de MO en los procesos de comprensión lectora en los niños de 9 a 11 años de edad era el objetivo general de este estudio. Sin embargo, los resultados de esta investigación no dan cuenta de correlaciones significativas entre la MO y los niveles de comprensión lectora.

Como se ha visto, la mayoría de las investigaciones realizadas, han utilizado frecuentemente como material experimental textos pequeños o pseudotextos con la intención de modelar o imitar el proceso de comprensión en textos complejos. Recientemente son pocas las investigaciones que han estudiado el proceso de comprensión en textos más complejos o naturales, como las narraciones, los textos literarios y los textos expositivos (Barreyro & Molinari Marotto, 2004; Van den Broek, Rohleder & Narváez, 1996; Zwaan, Langston & Graesser, 1995; Zwaan, Radvansky, Hilliard, Curiel, 1998). Por lo tanto, se sugiere para futuras investigaciones utilizar textos naturales.

Los resultados de este trabajo van en la dirección apuntada por otros estudios (Cain, Oakhill & Bryant, 2004; Cain, Oakhill & Lemmon, 2004; Daneman & Hannon, 2001; Saito & Miyake, 2004) respecto al desarrollo de nuevas medidas de la memoria operativa, así como la necesidad de profundizar en el estudio de la memoria operativa y su influencia en las habilidades cognitivas superiores, y su aplicación al campo educativo; en este sentido, sería importante generar conciencia en la comunidad educativa de lo complejo que resulta el proceso de comprensión lectora. Los planes de estudio deberían hacer énfasis en la enseñanza de habilidades, destrezas y estrategias lectoras como herramientas necesarias para que el estudiante se convierta en partícipe activo de su proceso de formación a partir de la aproximación a los textos escritos.

Desde la perspectiva de la Neuropsicología, la lectura se concibe como una actividad compleja que no se localiza en zonas reducidas del cerebro, sino que requiere de la participación de diversos factores, los cuales se forman durante la vida del niño en el proceso de su actividad. El análisis neuropsicológico de la lectura se basa en la valoración de los factores comprometidos en la actividad, utilizando tareas que se relacionan con las acciones de la lectura para determinar los factores que participan en ella

y qué tanto pudiesen estar funcionalmente y procesualmente desarrollados.

La comprensión correcta de un texto implica que el lector pase por todo los niveles de lectura (Langer, 1995) para lograr una comprensión global, recabar información, elaborar una interpretación y reflexionar sobre el contenido de un texto y su estructura. Siendo esto así, el lector se aproxima al texto a través del ejercicio de leer y en este intervienen diferentes funciones cognitivas entre las que se encuentra la memoria con sus diferentes procesos: codificación, almacenamiento, recuperación y evocación. Para dar fe de la comprensión de lo leído deberá recurrir a la recuperación del material codificado y almacenado para su posterior evocación y expresión en los diferentes niveles de la comprensión, de acuerdo al propósito mismo u objetivo de la lectura realizada: literal, inferencial, crítico o creativo. Siendo la capacidad de MO tan limitada, el lector debe recurrir entonces a la Memoria a Largo Plazo (MLP) para recuperar la información, pues ella participa como espacio de almacenamiento durante la construcción de una representación del texto. Según Tulving (1972), los sistemas de MLP son: memoria episódica y memoria semántica. La memoria episódica consiste en el recuerdo de los acontecimientos pasados de la vida de una persona, contextualizados témporo-espacialmente; la memoria semántica, en la organización del conocimiento del mundo (hechos, conceptos y vocabulario). Van den Broek, Virtue, Gaddy Everson, Tzeng y Sung, (2002) postulan que a medida que se avanza en la lectura, la información entrante es añadida en forma de nodos a la representación que se está construyendo en la memoria episódica. De esta manera, la representación en la MLP es generada, modificada o fortalecida en cada ciclo de lectura. Además, durante el proceso se recupera conocimiento previo almacenado en la memoria semántica; este conocimiento es incorporado a través de inferencias elaborativas, que agregan más información a la ya dada por el texto (Graesser, Singer & Trabasso, 1994). Cuando la represen-

tación episódica no contiene la información requerida para generar coherencia, el lector necesita acceder a su memoria semántica para incorporar el conocimiento faltante. En suma, se puede ver que, como parte del proceso de dotar de coherencia a lo leído, el lector recupera información de la MLP, ya sea de la representación textual disponible o del conocimiento previo. Ericsson y Kintsch (1995) han propuesto que, para comprender el rendimiento de un lector experto o hábil, es necesario plantear un tipo de estructura de memoria que integre la MO y la MLP y de esta manera actúe como un anexo que amplíe la capacidad limitada para trabajar con el texto. Este componente ha sido llamado Memoria de Trabajo a Largo Plazo (MTLP) y es concebido como un subcomponente de la MLP que se caracteriza por permitir acceder a la información, de manera automática y rápida, a partir del envío de pequeñas señales desde la MO (Kintsch, Patel & Ericsson, 1999). Esta recuperación demanda pocos recursos cognitivos, a diferencia de una recuperación intencional y consciente de la MLP. Así pues, un lector experto amplía su capacidad de comprensión porque necesita activar menos información en la MO, en otras palabras, porque su MO se encuentra más liberada.

El abordaje neuropsicológico de la comprensión lectora facilita la elaboración de una concepción distinta de la actividad de la lectura y sus dificultades, que surgen en el nivel de las acciones y se relacionan con causas tan diversas que hacen necesario un análisis mucho más minucioso y detallado que incluya las operaciones de dichas acciones y los mecanismos psicofisiológicos que hacen posible su ejecución y con ello tener la posibilidad de comprender la actividad internalizada que se requiere para este proceso, aunado a sus posibles dificultades para la elaboración de un programa de intervención.

Finalmente, se recomienda dar continuidad al estudio ampliando el tamaño de la muestra buscando la participación de otras instituciones edu-

cativas, pues esto fue una limitante del presente trabajo al ceñirse exclusivamente a un solo colegio; también se recomienda profundizar en las funciones de la memoria de trabajo a largo plazo y su papel en la comprensión lectora y profundizar la relación entre el rendimiento académico y la comprensión lectora.

En síntesis, las principales recomendaciones de este estudio con respecto a la mejora de la educación apuntan a la cualificación de las habilidades de comprensión lectora de los estudiantes a partir del conocimiento y comprensión de los procesos cognitivos que intervienen en ella; este conocimiento debe partir de la reflexión de los responsables de la educación de la población estudiantil, misma que los lleve a replantarse estrategias y metodologías dinámicas que involucren los recursos técnicos y tecnológicos acordes con los avances de los tiempos actuales. Por otro lado, en la comunidad educativa, entendiendo que una de las metas actuales del currículo escolar es mejorar la comprensión de los textos, se debe propiciar el diseño de programas específicos para el desarrollo de la lectura, además se podrán definir y diseñar planes de mejoramiento encaminados a abordar cada realidad institucional con miras a lograr una mejoría significativa en los procesos de comprensión lectora de los niños. La lectura, entonces, no debe ser entendida en la escuela como un proceso automático que se adquiere de modo acabado en los comienzos de la primaria, sino como una actividad constructiva y continua, que debe ser abordada no solo desde la perspectiva pedagógica, sino también desde la perspectiva neuropsicológica.

REFERENCIAS

Antonini, M. & Pino, J. (1991). Modelos del proceso de lectura: descripción, evaluación e implicaciones pedagógicas en Puente (Ed.), A: comprensión de lectura y acción docente. Madrid: Pirámide.

- Baddeley, A.D. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A.D. (1993). *Your Memory: A User's Guide* (2nd edition). London: Lifecycle Publications.
- Baddeley, A.D. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A, 5-28.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1974). Working memory. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation*, Vol. 8. London: Academic Press. Recuperado en http://media.johnwiley.com.au/product_data/excerpt/1X/04700914/047009141X.pdf (2012, 8 de abril).
- Baqués, J. & Sáiz, D. (1999). Medidas simples y compuestas de Memoria de trabajo y su relación con el aprendizaje de la lectura. *Psicothema*, 11(4), 737-745. ISSN 0214-9915.
- Barreyro, J.P. & Molinari, C. (2004). *Generación de inferencias repositivas y elaborativas en la comprensión de textos narrativos*. Anuario de Investigaciones de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires, 12, 221-225.
- Cain, K., Oakhill, J. & Bryant, P. (2004). Children's reading comprehension ability: Concurrent prediction by working memory, verbal ability, and component skills. *Journal of Educational Psychology*, 96, 31-42.
- Cain, K., Oakhill, J. & Lemmon, K. (2004). Individual differences in the inference of word meanings from context: The influence of Reading Comprehension, Vocabulary Knowledge, and Memory capacity. *Journal of Educational Psychology*, 96, 671-681.

- Caplan, D. & Waters, G.S. (1990). Short-term memory and language comprehension: a critical review of the neuropsychological literature. En G. Vallar & T. Shallice (Eds.), *Neuropsychological impairments of shortterm memory* (pp. 337-338). New York: Cambridge University Press.
- Carpenter, P., Miyake, A. & Just, M. (1995). Language Comprehension: Sentence and Discourse Processing. *Annual Review of Psychology*, 46, 91-120.
- Daneman, M. & Carpenter, P. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 19, 450-466.
- Daneman, M. & Hannon, B. (2001). Using Working Memory Theory to investigate the construct validity of multiplechoice reading comprehension tests such as the SAT. *Journal of Experimental Psychology: General*, 2, 208-223.
- Del Río, D. & López, R. (2006). Efectos de la memoria operativa y de una carga de procesamiento en la comprensión de oraciones. *Revista Psicológica*, 79-95.
- Elosúa, M., Carriedo, M., García-Madruga, J. (2008). *Dos nuevas pruebas de Memoria Operativa de Anáforas*. Fundación Infancia y Aprendizaje, 97-118.
- Elosúa, M., Gutiérrez, F., García, J., Luque, J., Gárate, M. (1996). Adaptación Española del Reading Span Test de Daneman y Carpenter. *Psicothema*, 8(2), 383-395. ISSN 0214-9915.

- Elosúa, M., Gutiérrez, F., García, J., Luque, J., Gárate, M. (2001). Memoria operativa y comprensión lectora: algunas cuestiones básicas. *Acción Psicológica*, 1, 45-68.
- Ericsson, L.A. & Kintsch, W. (1995). Long-term working memory. *Psychological Review*, 102, 211-245.
- Farnham, S. (1996). *El aprendizaje escolar*. España: Ediciones Morata, S.L. Recuperado el 15 de abril de 2011, de <http://books.google.com.co>
- García-Madruga, J., Elosúa, M., Gutiérrez, F., Luque, J. & Gárate, M. (1999). *Comprensión lectora y memoria operativa*. Barcelona: Paidós.
- Gathercole, S.E. & Baddeley, A.D. (1993). *Working memory and language*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates.
- Gil, R. (2007). *Neuropsicología* (4ª ed.). París. Elsevier Doyma, S.L. Recuperado el 14 de abril de 2011, de <http://books.google.com.co>
- Gómez, L. & Peronard, M. (2008). La comprensión de textos escritos. En M. Viramonte (Comp.), *Comprensión lectora: dificultades estratégicas en resolución de preguntas inferenciales*. Buenos Aires: Ediciones Colihue.
- Graesser, A.C., Singer, M. & Trabasso, T. (1994). Constructing inferences during narrative text comprehension. *Psychological Review*, 101, 371-395.
- Gutiérrez-Martínez, F., Ramos, M., Vila, J. (2005). Memoria operativa, comprensión lectora, inteligencia y rendimiento escolar. Predominio del componente “fluido” en las medidas de memoria operativa. *Fundación Infancia y Aprendizaje*. ISSN: 0210-3702.

- Hitch, G.J. & Towse, J.N. (1995). Is there a relationship between task demand and storage space in tests of working memory capacity? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 48A(1), 108-124.
- Hynd, G.W. & Hynd, C.R. (1984). Dyslexia: Neuroanatomical/neurolinguistic perspectives. *Reading Research Quarterly*, 19, 482-498.
- Kintsch, W., Patel, V. & Ericsson, K. (1999). The role of long-term working memory in text comprehension. *Psychologia*, 42, 186-198.
- Langer, J. (1995). *Envisioning Literature*, International Reading Association. Newark, DE.
- Luria, A.R. (1980). *Higher cortical functions in man*. Nueva York: Basic Books.
- MacDonald, M.C., Almor, A., Henderson, V., Kempler, D. & Andersen, E.S. (2001). Assessing working memory and language comprehension in Alzheimer's Disease. *Brain and Language*, 78, 17-42.
- Manga, D. & Ramos, F. (2001). Evaluación de los síndromes neuropsicológicos infantiles. *Revista de Neurología*, 32(7), 664-675.
- Meilán, E. & Vieiro, P. (2001). Memoria Operativa y Producción de Inferencias en la Comprensión de Textos Narrativos. *Revista de Psicología General y Aplicada*.
- Molina García, S. (1984). *Batería diagnóstica de la Madurez para la Lectura*. Madrid: CEPE.
- Otto, J. (1982). The new debate in reading. *The reading teacher*, 3(37), 261-268.

- Puentes, A. (1991). *Comprensión de la lectura y acción docente*. Editores: Madrid: Fundación Germán Sánchez Ruipérez. ISBN: 84-86168-56-2.
- Reisberg, D., Rappaport, I. & O'Shaughnessy, M. (1984). Limits of working memory: The digit memoryspan. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 10, 203-221.
- Rubinstein, R. (1982). *Principios de Psicología General*. La Habana: Ediciones R. La Habana.
- Saito, S. & Miyake, A. (2004). On the nature of forgetting and the processing-storage relationship in reading span performance. *Journal of Memory and Language*, 50, 425-443.
- Swanson, H.L. (1999). Reading comprehension and working memory in learning-disabled readers: Is the phonological loop more important than the executive system? *British Journal of Educational Psychology*, 66(3), 333-355.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. En E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*. New York: Academic Press.
- Valladares, O. (1998). *Comunicación Integral. Bases Técnicas y Desarrollo de Competencias Comunicativas*. México: Ed. Trillas.
- Vallés, A. (2005). Comprensión Lectora y Procesos Psicológicos. *Revista de Psicología*, 011, 49-61. Lima, Perú: Universidad de San Martín de Porres.
- Van den Broek, P., Rohleder, L. & Narváez, D. (1996). Causal inferences in the comprehension of literary text. En R.J. Kreuz & M.S. MacNealy

(Eds.), *Empirical approaches to literature and aesthetics*. Norwood, New Jersey: Ablex Publishing Corporation.

- Van den Broek, P., Virtue, S., Gaddy Everson, M., Tzeng y Y., Sung, Y. (2002). Comprehension and Memory of Science Texts: Inferential Processes and the Construction of a Mental Representation. En J. Otero, J.A. León & A.C. Graesser (eds.), *The Psychology of Science Text Comprehension* (pp. 131-134). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Varela, M., Ávila, M. & Fortoul, T. (2005). *La memoria: definición, función y juego para la enseñanza de la Medicina*. España: Editorial Médica Panamericana, S.A.
- Vidal-Abarca, y otros (2007). *Test de Estrategias de Comprensión (TEC)*. Madrid: Instituto Calasanz de Ciencias de la Educación.
- Viñals, F., Vega, O., Álvarez, D.M. (2003). Aproximación neurocognitiva de las alteraciones de la lecto-escritura como base de los programas de recuperación en pacientes con daño cerebral. *Revista Española de Neuropsicología*, 5, 227-249.
- Zwaan, R.A., Langston, M.C. & Graesser, A.C. (1995). The Construction of situation models in narrative comprehension: An even-indexing model. *Psychological Science*, 6, 292-297.
- Zwaan, R.A., Radvansky, G.A., Hilliard, A.E. & Curiel, J.M. (1998). Constructing multidimensional situation models during reading. *Scientific Studies of Reading*, 2(3), 199-220.

CAPÍTULO 5
Alteraciones de la Memoria Operativa en Niños
de 6 a 11 Años Escolarizados con Trastorno
por Déficit de Atención e Hiperactividad
en la ciudad de Barranquilla*

Elida Martínez Velasco

Pedro Puentes Rozo

Johan Acosta López

Manuel Sánchez Rojas

* Agradecimiento a Colciencias en el Marco del proyecto “Fenotipos complejos y endofenotipos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y su asociación con genes mayores y de susceptibilidad en la población de Barranquilla, Atlántico” Código 125354531644, Contrato de Financiación RC 384-2011, aprobado en Convocatoria 545-2011.

RESUMEN

La presente investigación se realizó con niños diagnosticados con déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en edades comprendidas de 6 a 11 años de varios colegios privados de la ciudad de Barranquilla con el fin de analizar si las fallas de memoria operativa son secundarias a los problemas de atención ya que desde el punto de vista jerárquico si no funciona bien la atención los demás procesos cognitivos se verán afectados.

Este estudio, se realizó empleando un diseño experimental con 42 niños como sujetos, de ambos sexos diagnosticados con TDAH. A 22 sujetos se les administró un sistema de refuerzo continuo por cada respuesta correcta en las pruebas de memoria que consistían en repetir palabras, frases y dígitos en orden progresivo y regresivo, con el fin de observar si la atención se mantiene y mejora la memoria operativa. Al grupo control no se les administró ningún tipo de refuerzo, por respuestas correctas.

Los resultados muestran diferencias significativas ($p < 0.005$), en el test auditivo verbal de rey A5, relacionado con la retención a largo plazo, la memoria verbal y el aprendizaje, en B1 con una, relacionado con susceptibilidad a la interferencia, A6, relacionado con la evocación y el aprendizaje y en A7 el reconocimiento. En el test de memoria visuoverbal, test de retención de dígitos y test de repetición de oraciones, no se encontraron diferencias significativas. Lo que demuestra que cuando la atención se controla mejora significativamente la memoria operativa en estos niños y por tanto las fallas presentadas en la memoria son secundarias a las alteraciones de la atención.

Palabras clave: Memoria operativa, Reforzamiento continuo, Trastorno por déficit de atención.

INTRODUCCIÓN

Desde la Neuropsicología, se considera que el déficit en el rendimiento cognitivo del TDAH es subsidiario de un déficit primario en las funciones ejecutivas en el control inhibitorio, alteración en la percepción del tiempo con aversión a la espera y alteración en la memoria operativa; Barkley, (1997).

Estudios neuropsicológicos afirman que el déficit en el rendimiento cognitivo en los niños con TDAH se debe a la atención y otros a la memoria operativa. Surge entonces la discusión de hasta qué punto los niños con TDAH presentan un problema de atención que genera un mal funcionamiento de los demás procesos cognitivos dentro de los que se encuentra la memoria operativa o si por el contrario nos encontramos ante un trastorno con múltiples alteraciones de tipo primario, es decir, si se encuentran alterados además de la atención, otros procesos. Existe mucha literatura que muestra gran variabilidad de estudios sobre las implicaciones cognitivas y del aprendizaje en sujetos con TDAH, los resultados son muy variados y en ocasiones contradictorios y se mantiene la discusión aún respecto a la asociación entre TDAH y las múltiples afecciones cognitivas y conductuales que supuestamente se presentan.

Este estudio, se realizó empleando un diseño experimental con 42 niños como sujetos, de ambos sexos diagnosticados con TDAH mediante una entrevista estándar de oro (EDNA IV). A 22 sujetos se les administró un sistema de refuerzo continuo por cada respuesta correcta en las pruebas de memoria que consistían en repetir palabras, frases y dígitos en orden progresivo y regresivo con el fin de observar si la atención se mantiene y mejora la memoria operativa. Al grupo control no se les administró ningún tipo de refuerzo, por respuestas correctas.

Se empleó el programa estadístico SPSS versión 17.0 para el análisis

descriptivo determinando, la frecuencia, la media y la desviación típica de los datos tanto demográficos como de las variables de estudio; posteriormente se hizo un análisis univariado de varianzas (ANOVA) para determinar la distribución de los datos en las variables de estudio y se hizo una comparación de prueba t para los datos que se distribuyeron normalmente y U de Mann-Whitney para los que no se distribuyeron de forma no paramétrica. Se utilizó un $p < 0.005$. Como nivel de significancia estadístico. Se utilizó un nivel de confianza del 95 %.

ANTECEDENTES

Bará-Jiménez, Vicuña, Pineda, Heno (2003) describieron y compararon a 79 niños entre 8 y 11 años de edad, estudiantes de colegios privados de la ciudad de Cali, Colombia. Dividiéndolos en tres grupos: TDAH (tipo mixto), 24 niños; TDAH (tipo inatento), 19 niños; Grupo control (no afectados), 36 niños. Utilizando como medias diagnósticas y de la conducta: criterios del DSM-IV para el diagnóstico TDAH. Cuestionario de Connors para padres y maestros, versión colombiana. Escala multidimensional de evaluación de la conducta para niños Basc. Escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada WISC-R. Y para las Medidas neuropsicológicas: subprueba de control de la escala de memoria de Wechsler, prueba de ejecución continua auditiva, curva de memoria visuoverbal, Token test versión abreviada, Test Wisconsin, prueba de fluidez verbal semántica y fonológica, copia de figura compleja de rey y prueba de colores y palabras de Stroop.

En la exploración neuropsicológica encontraron diferencias significativas ($p < 0,01$) en las tareas de control mental, entre grupo control y el grupo TDAH mixto. En las tareas de ejecución continua auditiva: omisiones y adiciones. En la evocación de la figura de Rey. Y en tiempo del test de Stroop, en la tarea de denominación presentando el grupo mixto con TDAH una alteración en los mecanismos de atención sostenida y la presencia de im-

pulsividad. Mientras que entre el grupo control y el inatento solamente se encontraron diferencias en el test de ejecución continua auditiva, aciertos y omisiones. En la evocación de la figura de Rey. En el test de Stroop, interferencia. Estos hallazgos sugieren que existen déficit compartidos en vigilancia o esfuerzo atencional y están de acuerdo con lo planteado en el modelo de Barkley, como un déficit en el desarrollo de la inhibición comportamental, en el cual se altera el control de las conductas motoras con un objetivo dirigido; ello ocasiona que el comportamiento de los sujetos con TDAH esté más controlado por el contexto inmediato y sus consecuencias que por la información representada internamente, en aspectos como la previsión, el tiempo, la planificación, las reglas y la automotivación, todos los cuales facilitan la optimización de la respuesta.

López-Campo, Gómez-Betancur, Aguirre-Acevedo, Puerta, Pineda (2005) hicieron un estudio para determinar si los niños con diagnósticos de TDAH presentan un rendimiento diferente en las pruebas que miden atención y funciones ejecutivas, en comparación con niños sin el trastorno de atención. Utilizando pruebas de ejecución auditiva continua de cancelación de la letra A, la prueba de control mental de la escala de memoria de Wechsler, una versión abreviada del test clasificación de tarjetas de Wisconsin y el FAS mediante presentación fonológica y semántica. Seleccionando una muestra aleatoria de 249 niños y niñas con TDAH de 6 a 11 años y un grupo de 372 controles de la misma edad y escolaridad, pertenecientes a todos los estratos socioeconómicos de la ciudad de Medellín.

Para la evaluación de la atención sostenida se utilizaron las pruebas de Control Mental (esfuerzo) y la prueba de Ejecución Continua (vigilancia e impulsividad). Los resultados arrojan diferencias significativas ($p < 0,01$) entre el grupo control y los grupos de diversos tipos de TDAH en las pruebas de Control Mental, en la prueba de Ejecución Continua, omisiones, adiciones. Estos resultados muestran la existencia de alteraciones en la

atención, tanto en el esfuerzo cognitivo como en la vigilancia continua en los niños con TDAH.

Narbona, Crespo-Eguílaz (2005), estudiaron una posible disociación entre los sistemas de atención y los de memoria a largo plazo en niños y adolescentes en edades de 7 a 16 años, en 50 sujetos. El cociente intelectual (CI) verbal en la WISC-R era igual o superior a 80 en todos los sujetos. Los sujetos se distribuyen en tres grupos: Grupo con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH, $n = 25$, con 21 niños y 4 niñas), subtipo combinado, según los criterios de la DSM-IV (10, sin otros trastornos comórbidos, con CI verbal medio de 101 (rango: 85-120). Grupo con TDAH más trastorno de aprendizaje de la coordinación y/o de la lectura (TDAH-TA, $n = 17$; con 10 niños y 7 niñas); el cociente intelectual verbal medio es 94 (rango: 80-123). Grupo a riesgo de trastorno de memoria (RMEM, $n = 8$; con 7 niños y 1 niña), ciertamente heterogéneo en cuanto a la base patológica, teniendo en común un daño relativamente selectivo de estructuras mesiotemporales; el CI verbal medio de este grupo es 96 (rango: 85-112). Tras la recogida de anamnesis y la aplicación de escalas DSM-IV-RS (padres) y EDAH (profesores), se realizó un perfil de inteligencia con la WISC-R y se aplicaron escalas específicas de memoria en la vida cotidiana (Rivermead Behavioural Memory Test), de memoria verbal a corto y largo plazo (CAVLT-2 Children's Auditory Verbal Learning Test-2) y de memoria visual a largo plazo de la Figura compleja de Rey. Como medida de control de la atención y de la impulsividad se usó la modalidad prolongada a seis minutos del Test de Caras según sus propios baremos. Asimismo, se aplicaron pruebas de conciencia fonológica, lectura, escritura y cálculo. Los resultados arrojaron lo siguiente: Mientras que el CI verbal se mostraba en torno a la media normal en ambos grupos Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y TDAH/con dificultades de aprendizaje (TA), el CI manipulativo era significativamente inferior ($p < 0,05$) en el grupo TDAH-TA. El rendimiento en la tarea estructurada de atención sosteni-

da caras-6 fue más bajo en el grupo TDAH-TA. Estos dos grupos de sujetos, en cambio, no se mostraron diferentes en las tareas de memoria verbal y visual a corto y largo plazo. Comparando el grupo de pacientes a riesgo de trastorno de memoria (RMEM) con el conjunto de sujetos incluidos en ambos grupos de TDAH 'puro' y asociado a trastorno de aprendizaje (TDAH + TDAH/TA), se observa una disociación inversa de los rendimientos: el grupo RMEM muestra una conducta abierta normal y significativamente superior ($p < 0,05$) en cuanto a atención y control de impulsividad frente a los de la agrupación TDAH + TDAH/TA, pero dicho grupo RMEM, tiene un rendimiento inferior ($p < 0,05$) en tareas de memoria a corto y a largo plazo, referidas a la vida cotidiana (Rivermead) y al aprendizaje de una lista de palabras. En la reproducción de memoria de la figura compleja de Rey, la puntuación tiende a ser más alta en el grupo TDAH que en el TDAH/TA y, en ambos, superior a la del grupo RMEM, pero sin alcanzar significación estadística.

González, González-Pérez, Izquierdo-Hernández, Hernández-Expósito, Alonso-Rodríguez, Quintero-Fuentes, Rubio-Morell (2008) evaluaron la existencia de déficit en memoria en niños con TDAH asociados a un deficiente rendimiento ejecutivo. En 14 niños diagnosticados de TDAH tipo combinado y a 14 controles equiparados en cociente intelectual, edad y nivel de escolarización, a través de un protocolo de evaluación neuropsicológica destinado a evaluar funciones ejecutivas y habilidades de memoria, mediante las pruebas Auditivo Verbal Rey Test, test de memoria de historias –test de memoria y aprendizaje (TOMAL)–, figura compleja de Rey, recuerdo selectivo visual (TOMAL), torre de Hanoi, test de memoria de frases (Siegel y Ryan), test de dígitos (escala de inteligencia para niños de Wechsler revisada). Los resultados ponen de manifiesto en un primer bloque de análisis, que para el material verbal descontextualizado (Test Auditivo Verbal Rey) no existen diferencias entre los grupos en el primer ensayo de aprendizaje, en la lista de interferencia, ni en la prueba de me-

moria inmediata. Esta capacidad normal de aprendizaje mostrada por el grupo con TDAH sirve para evidenciar un buen rendimiento en memoria inmediata, sin diferenciarse del grupo control. Sin embargo, a partir del segundo ensayo se observan diferencias significativas entre los dos grupos, que se mantienen hasta el último ensayo y se observan, asimismo, en la tarea de recuerdo demorado medido por evocación. Lo anterior se relaciona con lo expuesto por Rubia y otros (2003); Smith y otros (2002) quienes concluyen que los niños con TDAH, presentan problemas en la memoria operativa solo cuando se requiere un alto control en la tarea, momento en que la inhibición y selección de la información se hace más complicada. Cuando el material verbal es de naturaleza contextualizada (recuerdo de historias), no se encuentran diferencias entre los grupos en el recuerdo inmediato, pero sí en el recuerdo demorado.

Rapport, Alderson, Kofler, Sarver, Bolden, Sims (2008), evaluaron a 23 niños varones de 8 a 12 años, 12 con TDAH y 11 sin TDAH y examinaron las deficiencias en los procesos de memoria operativa en relación con los niños sanos. A través de una Tarea Visuoespacial, mostrando a través del monitor de la computadora, nueve cuadros idénticos organizados en tres columnas verticales, en cada grupo de nueve cuadros se presenta un punto, estos están organizados de manera secuencial de tal manera que no se presenten dos puntos en el mismo lugar, todos los puntos eran negros excepto un punto rojo. Cada punto se muestra por 800 ms, seguido de un intervalo entre los estímulos de 200 ms. Los niños debían indicar la posición de los puntos negros en orden y de último la posición del punto rojo (nunca se presentó de primero ni de último). También se evaluó la memoria operativa a través de una Tarea Fonológica; a los niños se les presentaron una serie de números mezclados y una letra mayúscula en un monitor de computadora. Cada número y la letra aparecieron en la pantalla durante 800 ms, seguido de un intervalo entre los estímulos de 200 ms. La letra nunca apareció en la primera o última posición. Los niños

fueron instruidos para recordar los números en orden de menor a mayor y para decir de último la letra. Otras pruebas utilizadas fueron la Prueba de Velocidad de lectura (RS) y la subprueba Búsqueda de símbolo parte B del WISC-III (Wechsler, 1991) o WISC-IV (Wechsler, 2003). Tomando como referencia el modelo de Badelley se examina el potencial global y las diferencias, del dominio del bucle fonológico (PH) y la agenda visuoespacial (VS), con el seguimiento previsto de los análisis para determinar si de manera sistemática cada vez que aumenta el tamaño de la tarea se afecta directamente cualquiera de los dos subsistemas. Los resultados muestran que cada sistema (bucle fonológico y agenda visuoespacial) fue significativamente deficiente en niños con TDAH en relación con niños de desarrollo típico de la misma edad e inteligencia. Estas deficiencias fueron evidentes incluso en las tareas con estímulos más bajos y a medida que la tarea aumentaba de estímulo se pronunciaban más los errores. Sin embargo se evidenciaron más dificultades en la agenda visuoespacial que en el bucle fonológico. Estos resultados corroboran y amplían los hallazgos reportados en las últimas revisiones meta-analíticas (Martinussen y otros, 2005; Willcutt y otros, 2005), en donde encontraron déficit comparativamente mayor en la agenda visuoespacial en relación con el subsistema filial del Bucle Fonológico.

Puentes, Barceló, Pineda (2008), compararon las habilidades conductuales y neuropsicologías de niños de ambos sexos de 6 a 11 años con diagnósticos de TDAH, con un grupo control. Seleccionaron 112 participantes, 45 con TDAH tipo combinado, 30 con TDAH inatento y 37 participantes sin TDAH grupo control. Aplicando un protocolo de evaluación neuropsicológico compuesto por la Escala de Inteligencia de Wisc-R versión abreviada (Inteligencia General); Control Mental de la memoria de Wechsler y Cancelación de la letra A (Atención); Curva de memoria visuoverbal (Memoria); Figura compleja de Rey-Osterrieth por copia y evocación inmediata (Habilidades Visuomotoras); Token Test, versión abreviada, Flui-

dez verbal Fonológica y Semántica (Lenguaje) y Test Wisconsin, versión abreviada (Función Ejecutiva). En los resultados, se aprecian diferencias que suponen alteraciones específicas en la prueba que evalúan la atención sostenida (errores en la prueba de cancelación de la A), con ejecución significativamente más baja en el grupo TDAH inatento al compararse con los controles. Estos resultados son consistentes con una investigación en donde se sugiere un déficit compartido por ambos subtipos en cuanto a la vigilancia o esfuerzo atencional (Bará-Jiménez, Vicuña, Pineda & Henao, 2003). Es de resaltar que no se observaron diferencias en la prueba de la figura rey en ninguna de sus dos ejecuciones. Lo anterior indica, sin desconocer la importancia, que la evaluación neuropsicológica muestra más similitudes que diferencias en el funcionamiento cognitivo al comparar los niños con TDAH con el grupo control. En esta investigación los resultados son similares a las investigaciones que reconocen más las alteraciones en la atención sostenida y el control inhibitorio, que se traduce en la pobre autorregulación y dificultades de conducta, apoyando así la teoría de la implicación de los sistemas multioperacionales de localización prefrontal y sus conexiones corticales posteriores, talámicos, estriadas, límbicas y reticulares mediadas por sistemas de neurotransmisión.

Soroa, Iraola, Balluerka y Soroa (2009), realizaron un estudio donde evaluaron la capacidad de atención sostenida auditiva y visual en 25 niños con TDAH (21 varones y 4 mujeres) con una edad media de 9 años, comparado con un grupo experimental de 12 niños (10 varones y 2 mujeres) con edad de 8 años y medio. Se aplicaron pruebas de, *Tarea de Atención Sostenida en la Infancia* (Servera & Llabrés, 2004), y Prueba de Retención de Dígitos de la escala de inteligencia para niños WISC-III (Wechsler, 1997).

Extrayendo de los resultados obtenidos dos conclusiones principales. En primer lugar, en la prueba de atención sostenida visual, los niños con TDAH rinden por debajo de lo esperado al grupo de control en la variable

tiempo de reacción, respondieron de forma más lenta. En segundo lugar, en la prueba de Retención de Dígitos, sobre todo en la subprueba de dígitos en orden inverso, es peor que el de los niños del grupo de control. Estos datos también son coherentes con la literatura existente (Assesmany, McIntosh, Phelps & Rizza, 2001; Hale, Hoepfner & Fiorello, Hale, 2002), aunque los resultados de esta subprueba no mide exclusivamente el *constructo* de atención sostenida, sino también memoria operativa verbal, estudios cuyos resultados han puesto de manifiesto un rendimiento por debajo de lo esperado de los niños con TDAH frente al de los niños que no padecen este trastorno en las pruebas de memoria operativa ha sido interpretado tradicionalmente como un reflejo de los problemas de orientación y focalización atencional del ejecutivo central de la memoria operativa (Rapport, Alderson, Kofler, Sarver, Bolden & Sims, 2008), componente que, según Baddeley y Hitch (1999), controla y supervisa los sistemas subsidiarios verbal y visuoespacial, estando el primero de ellos implicado en la ejecución de la subprueba de dígitos en orden inverso. Por tanto, cabe señalar que los resultados obtenidos en la subprueba de dígitos en orden inverso pueden ser interpretados como déficits de atención sostenida y/o como déficits de control atencional del ejecutivo central de la memoria operativa.

Camacho Peña (2012) realizó un estudio sobre componentes de la memoria de trabajo en niños de 7 a 14 años de edad con trastorno de déficit atencional e hiperactividad (TDHA), tomando como muestra a 16 sujetos para el grupo control y 40 sujetos para el grupo con TDAH, la muestra fue tomada de cinco instituciones educativas que pertenecen a la Fundación Educativa de la Diócesis de Montelíbano en el municipio de Montelíbano, Córdoba, de estrato socioeconómico bajo, medio y alto según sectorización de Empresas Públicas de Montelíbano. La selección de las instituciones se hizo por conveniencia. Las pruebas utilizadas fueron: Pruebas de Bucle Fonológico (Repetición de Dígitos, Repetición de Series de palabras,

Reconocimiento de series de palabras y Repetición de pseudopalabras). Para las Pruebas de la Agenda Visuoespacial (Evocación de matrices y Evocación de laberintos) y para Pruebas del Ejecutivo Central (Repetición de dígitos invertidos, Amplitud para escuchar y Amplitud para contar), se utilizó el programa estadístico SPSS 15 para realizar la descripción del grupo de los niños escolarizados de 7 a 14 años en cuanto a sus características demográficas y a los resultados obtenidos en las pruebas de MT. Para tal fin se obtuvo las medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación estándar y rango) de las variables de tipo cuantitativo. Se obtuvo la frecuencia y el porcentaje de las variables de tipo cualitativo. Para comparar el grupo de niños con TDAH con el grupo control en cuanto a las puntuaciones de las pruebas, se tuvo en cuenta el supuesto de normalidad para cada variable. Para la comparación de medias y muestras independientes se utilizará la prueba t de muestras independientes y la prueba asintótica U de Mann-Whitney. El nivel de significación para el error tipo 1 (probabilidad de azar) fue $\alpha = .05$. Para hacer la comparación de la ejecución en las tareas de MT en los diferentes subtipos de TDAH, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Los resultados muestran que los niños con el diagnóstico de TDAH tienen dificultades en todos los componentes de la memoria de trabajo según el modelo de Baddeley y Hitch (1974) pero, existe mayor compromiso del bucle fonológico y del componente visuoespacial y aunque no es tan claro el proceso de este último componente, posiblemente radica en dos aspectos; el primero habla que probablemente es el último componente en desarrollarse y el segundo elemento data de la baja posibilidad de repetir la información visual como sí es posible en la conciencia fonológica. Las tareas utilizadas en este estudio para evaluar la memoria de trabajo de los niños con sin TDAH permitieron constatar que algunas de las características de la MT son la capacidad de ensamblar información verbal y visual, al igual que la capacidad de retener y mantener un número limitado de estímulos para luego manipularlos y generar una respuesta exitosa.

Los componentes de la memoria de trabajo se encontraron alterados en todos los subtipos de TDAH pero en gran medida en aquellos que presentan dificultades de atención e impulsividad, al parecer el tipo predominante combinado tiene dificultades para prestar atención a las tareas y a la vez para evocar cierta cantidad de información verbal y visual (Barkley 1997a).

PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuáles son las alteraciones de la memoria operativa que presentan los niños(as) con trastorno de déficit de atención (TDAH) con edades comprendidas entre los 6-11 años de la ciudad de Barranquilla?

HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna (H₁): las fallas en la memoria operativa son secundarias a los problemas de atención, por tanto el refuerzo continuo en las ejecuciones correctas en las tareas que requieren de la memoria operativa, mejora el rendimiento de los niños con TDAH en estas pruebas.

Hipótesis Nula (H₀): existen alteraciones primarias en la memoria operativa que hacen que la presencia del refuerzo continuo de los aciertos en las tareas que evalúan la memoria operativa, no mejore el rendimiento en el funcionamiento de este tipo de memoria en niños con TDAH.

JUSTIFICACIÓN

Con esta investigación se pretende aportar información sobre las alteraciones de memoria operativa, de atención y/o de ambos procesos cognitivos en los niños diagnosticados con TDAH de la ciudad de Barranquilla, considerando el proceso de atencional elemental para la ejecución de

otros procesos. Lo anterior permite contar con un marco de referencia propio de los pacientes con estas características de la región Caribe y así establecer la construcción de un marco referencial permitiendo el establecimiento de perfiles definidos que contribuyan en la descripción de los fenotipos y la existencia del déficit neuropsicológico de las funciones ejecutivas, contribuyendo así, al establecimiento de las características clínicas propias del TDAH. De igual forma contribuye a mejorar o diseñar Programas de rehabilitación.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la eficacia de la memoria operativa en los niños con TDAH.

Objetivos Específicos

- Determinar si los niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad al corregir las fallas atencionales mediante el reforzamiento continuo de sus aciertos, presentan un mejor funcionamiento de la Memoria Operativa.
- Reconocer si hay algún tipo el deterioro de Memoria Operativa en los sujetos con TDAH.

MARCO TEÓRICO

Baddeley (2003), manifestó que el concepto de memoria operativa fue desarrollado dentro de la Psicología Cognitiva del aprendizaje y la memoria: modelo de Baddeley y Hitch en la década de los 70, este concepto fue asimilado por la Neurociencia Cognitiva, hasta convertirse en un elemento central en el desarrollo de la investigación sobre la función de las regiones anteriores del lóbulo frontal, en primates superiores y especialmente en humanos.

Modelo de la memoria operativa

Modelo de Atkinson y Shiffrin (1968)

Este modelo postulaba una secuencia de “almacenes de memoria”, organizados de acuerdo con la duración de la información, los cuales la retenían en intervalos progresivamente más largos. Estos almacenes incluían las “memorias sensoriales” ultracortas, asociadas con los procesos de percepción, para luego pasar a un almacén de “corto plazo”, de capacidad limitada. La información que resultaba apropiadamente codificada y fortalecida mediante la repetición y la actualización, era transferida desde el almacén de corto término o “memoria primaria”, al “almacén de largo plazo” o “memoria secundaria”, en donde la información se mantenía de manera relativamente permanente.

Este tipo de modelos, de procesamiento secuencial o “en línea”, tenían una implicación clínica específica: una alteración del almacén de memoria de corto plazo necesariamente comportaría una alteración en el almacén de largo plazo, dada la relación de secuencial temporal entre ambos, prevista por el modelo.

Modelo de Baddeley y Hitch (1974)

Este modelo ha fragmentado en la actualidad la memoria de trabajo en subcomponentes diferenciados como el bucle fonológico, la agenda visuoespacial, el ejecutivo central y el buffer episódico.

Este modelo propone un sistema con una arquitectura “tripartita”, que se estructuraba en torno a un subsistema principal de control atencional: el “Ejecutivo Central”, el cual trabajaba de manera integrada con otros dos subsistemas dependientes adicionales:

El sistema del Dispositivo fonológico: es un sistema que procesa información auditiva y especialmente lenguaje hablado, el cual a su vez, está

conformado por al menos dos componentes: un almacén temporal de información acústica cuyos contenidos desaparecen espontáneamente en un rango de menos de tres segundos, a menos que sean fortalecidos mediante la actualización o la repetición; se ha propuesto el área perisilviana izquierda, como posible sustrato neural para este almacén y el otro componente del dispositivo fonológico, lo constituye un sistema de mantenimiento de la información acústica-verbal (habla), mediante la re-actualización articulatoria repetitiva, que permite mantener indefinidamente la información; el área de Broca y el área 40 constituirían su más probable correlato cortical.

El segundo sistema subordinado, dispositivo visuoespacial: es un mecanismo que procesa información de tipo visuoespacial; se ha propuesto una distinción entre componentes visuales, componentes espaciales y posiblemente componentes “cinéticos”, considerando un extenso cuerpo de evidencia neuroanatómica, clínica e imagenológica, que tiende a sustentar la existencia de dos sistemas de procesamiento diferente, para las características de los objetos y para su localización en el espacio. Desde el punto de vista de la organización cortical, se han propuesto las áreas 6, 19, 40 y 47 de Brodman, principalmente del hemisferio derecho, como sustrato cortical de estos dispositivos.

El tercer componente del modelo corresponde al ejecutivo central: dentro de la formulación original, este sistema se definió simplemente como un mecanismo de contención o de soporte (holding system). Pero como lo señala Baddeley, la concepción inicial se modificó bajo la influencia de la propuesta de Norman y Shallice (1980), que introdujo el concepto de “sistema de supervisión atencional”, para dar cuenta, entre otras cosas, de la disfunción cognitiva que se presenta en pacientes con lesiones en la región anterior del lóbulo frontal, fenómeno que en la literatura neuropsicológica se conoce con el nombre de “síndrome prefrontal”.

Finalmente el modelo de MO, después de casi tres décadas, experimentó una ampliación importante, propuesta por Baddeley (2003) introduciendo un cuarto elemento al modelo, que denomina “Buffer episódico” (episodic buffer). Este dispositivo cuenta con tres características básicas de operación; en primer lugar se trata de un medio que almacena información de manera temporal, en segundo su capacidad es limitada y en tercer lugar, este mecanismo es capaz de integrar información procedente de una variedad de fuentes, mediante la codificación de la información en un código multimodal.

El buffer episódico es controlado por el EC, el cual accede a la información en él contenida, mediante procesos de atención consciente. El carácter episódico del buffer radica en que la información se integra en forma de “episodios”. Por otra parte, el concepto de buffer, hace referencia a la capacidad de este sistema de establecer “interfase” entre una amplia gama de fuentes de información, amplitud que necesariamente hace que el sistema tenga una capacidad limitada de almacenamiento.

Modelo de Goldman-Rakic (1984-1987-1995)

Propuso una comprensión de la memoria de trabajo basada en la arquitectura funcional del córtex prefrontal. El cual desempeñaría un papel preponderante en las funciones de la memoria de trabajo y debería entenderse como una red de integración de áreas, cada una de las cuales se especializaría en un dominio específico. Así, cada subsistema de la memoria de trabajo se encontraría asociado e interconectado con diferentes áreas corticales de dominio específico: Las áreas prefrontales relacionadas con la memoria de trabajo espacial se conectarían con porciones del lóbulo parietal posterior, mientras que la memoria de trabajo responsable de las formas de los objetos conectaría el córtex prefrontal inferior con el lóbulo temporal. El sistema ejecutivo central (subcomponente de la memoria de trabajo) es una propiedad emergente que coactiva múltiples procesado-

res de dominio específico; estos estarían localizados en el córtex prefrontal, pero interconectados con regiones posteriores que contienen información relevante para dicho dominio específico.

Modelo Fuster y Jacobsen (2000)

Introdujeron la utilización del paradigma experimental conocido como “respuesta diferida” que constituye el dispositivo experimental más apropiado para el estudio de la memoria operativa.

Este modelo experimental se desarrolla en tres fases: En la primera se presentan los estímulos que la persona debe recordar para ejecutar posteriormente una respuesta específica; en la segunda fase se introduce un intervalo variable, generalmente no mayor de 15 segundos, durante la cual la información ya no se encuentra disponible; y en la tercera fase, se debe producir una respuesta específica de parte de los sujetos experimentales, utilizando la información presentada en la fase inicial. Este modelo, con múltiples variantes, ha constituido la manera casi universal de evaluar experimentalmente la memoria operativa.

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Este trastorno es descrito en el Manual de Diagnóstico de Enfermedades Mentales (DSM IV), de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), como una alteración del desarrollo de inicio en la infancia, que caracteriza a niños y jóvenes con inteligencia normal pero con problemas de inatención, impulsividad e hiperactividad, que se presenta con una mayor gravedad de lo esperable para su nivel de desarrollo. Según predominen los síntomas de hiperactividad, impulsividad, de desatención o ambos, puede diagnosticarse uno de los tres subtipos: predominantemente hiperactivo-impulsivo (TDA/H-HI), predominantemente desatento (DESAT) o combinado (COMB) (American Psychiatric Association, 2002).

Neuropsicología del TDAH

Barkley propone una teoría para los subtipos COMB y TDA/H-HI según la cual, el déficit primario de inhibición conductual interferiría con otras funciones ejecutivas (memoria de trabajo no verbal, memoria de trabajo verbal, autorregulación del afecto/motivación/activación y reconstitución), generando un déficit de control motriz, fluencia y sintaxis.

Modelo de autorregulación de Barkley aplicado al TDAH

Barkley (1998), propuso que este modelo de autorregulación es una teoría de las funciones de lóbulo prefrontal o, en su caso, del sistema de las funciones ejecutivas y se basa en el análisis de las interrelaciones entre la inhibición conductual, las funciones ejecutivas y la autorregulación. Estos *constructos* psicológicos coinciden en que tienen su base neurológica en el córtex prefrontal y se definen e interrelacionan del modo que se explica a continuación:

Procesos de inhibición conductual

La inhibición conductual incluye tres interrelacionados:

- La capacidad para inhibir respuestas prepotentes.
- La capacidad para detener patrones de respuesta habituales y permitir una demora en la toma de decisión.
- La capacidad para proteger este período de demora y las respuestas autodirigidas que acontecen en él de las interrupciones que derivan de eventos y respuestas competitivas (control de interferencia).

La respuesta prepotente es aquella asociada a procesos de refuerzo inmediato. El niño con TDAH tiene especiales problemas para inhibir tanto las respuestas asociadas a refuerzo positivo por las que obtiene una recompensa, como negativo por las que evita un estímulo o actividad desagradable. El desarrollo de la autorregulación empieza tanto con la inhibición de las respuestas prepotentes como de los patrones de respuesta ha-

bituales, que llega un momento en el que se muestran ineficaces. Cuando el niño es capaz de ejercer control motor sobre sus acciones, de establecer períodos de demora en los que evalúa la conveniencia o no de una u otra conducta, madura la autorregulación.

El concepto de autorregulación en Barkley

Barkley (1997), define la autorregulación o autocontrol, como cualquier respuesta o cadena de respuestas del individuo que altera la probabilidad de que ocurra una respuesta que normalmente sigue a un evento, y que además altera a largo plazo la probabilidad de sus consecuencias asociadas. Cabe destacar que en la autorregulación la conducta se centra más en el individuo que en el evento, se altera la probabilidad de que ocurra de modo subsiguiente al evento, se trabaja para resultados a largo plazo, a veces frente a ganancias inmediatas, se desarrolla una capacidad para la organización temporal de las consecuencias de la conducta, para conjeturar el futuro. En realidad el factor del tiempo, se establece como la clave de la autorregulación.

Funciones ejecutivas en la autorregulación

Las funciones ejecutivas hacen referencia a aquellas acciones autodirigidas del individuo que usa para autorregularse. Las cuatro funciones ejecutivas del modelo de Barkley son:

- La memoria de trabajo no verbal: interioriza las actividades sensorio-motoras.
- La memoria de trabajo verbal: el habla internalizada.
- El autocontrol de la activación, la motivación y el afecto: la emoción y la motivación.
- La reconstitución: representa la internalización del juego.

En conjunto, comparten el mismo propósito: internalizar conductas para anticipar cambios en el futuro y, de este modo, maximizar a largo

plazo los beneficios del individuo. Desde el punto de vista evolutivo, las cuatro funciones suponen la privatización (maduración) de patrones de conducta manifiestos.

Componentes del “control motor”

Se refiere al conjunto de conductas que se ponen en marcha para alcanzar el objetivo en un proceso de autorregulación:

- Incorporan el concepto de “fluencia”, es decir, la capacidad para generar conductas novedosas y creativas en el momento en que se necesitan.
- Incorporan el concepto de “sintaxis”, es decir, la capacidad para reconstruir y representar internamente la información del medio.

Ambos conceptos guardan una especial relación con la función de reconstitución y dotan a la acción del individuo de la flexibilidad necesaria para acomodar su plan a las contingencias habituales que suceden en todo proceso conductual orientado hacia un objetivo a largo plazo.

Aplicación del modelo de autorregulación en el TDAH

Expuesto el modelo de autorregulación, la cuestión es: ¿Cómo afecta al patrón disfuncional típico del TDAH?

La caracterización del trastorno en función de los déficits que lo definen según el modelo:

- Incapacidad de inhibir respuestas prepotentes, de cambiar patrones habituales y un débil control de las interferencias.
- Este estado afectaría el desarrollo de determinadas funciones cognitivas superiores, se podría dar un grado diferente de afectación de dichas funciones, pero todavía no se ha delimitado perfectamente a través de qué mecanismo. La cuestión es que el niño con TDAH presenta una débil memoria de trabajo, un retraso y mal funcionamiento en

la internalización del habla, una inmadurez en el control del afecto, la motivación y la activación y una reconstitución dañada.

- El patrón del TDAH se completaría con una reducción en la capacidad de control motor, 'fluencia' y 'sintaxis'; en otras palabras, se estaría ante niños y adultos con importantes dificultades para desarrollar conductas orientadas hacia un objetivo, con reducida capacidad de persistencia, de control de su conducta y su activación emocional, muy insensibles al feedback de proceso y resultado, muy afectados por aspectos irrelevantes de las tareas y muy poco organizados y creativos (Servera, Barceló, 2005).

Memoria de trabajo en el modelo de autorregulación

Baddeley y Hitch (1994, 2000), fueron los primeros que demostraron las relaciones entre la memoria de trabajo y el razonamiento. Estos autores propusieron un modelo, según el cual la memoria de trabajo se sustenta en la representación mental (*on line*) de lenguaje (bucle fonológico) de imágenes visuales (cuaderno visual). El bucle fonológico se compone de la reserva fonológica, basada en códigos fonológicos, y de la representación articulatoria de las palabras, que generan un lenguaje verbal interior. El cuaderno visual se sirve de las imágenes mentales que, de acuerdo con las necesidades, se llevan a la mente consciente y se mantienen *on line*, combinadas con el lenguaje interno, para organizar y planificar las acciones.

Atención sostenida en el modelo de autorregulación

El déficit en atención sostenida es la expresión de los problemas en la generación y mantenimiento de conductas orientadas hacia un objetivo en el marco de los déficit en autorregulación. Por eso, Barkley (1997, 1998), expuso que la mayoría de los trabajos de neuroimagen y neuropsicológicos encontraron los referentes fisiológicos de los problemas que presentan las personas con TDAH al realizar tareas de atención sostenida en el córtex prefrontal, claramente implicado en aspectos de autocontrol y de función ejecutiva.

Stevens, Quittner, Zuckerman, Moore (2002), afirman que el control inhibitorio es un problema central en los niños con TDAH, y que las recompensas mejorarán el desempeño de las tareas e inhibición de respuesta tanto a los niños con TDAH como a los controles.

Servera y Llabrés (2004), exponen que la detección de estímulos y la inhibición de respuestas se plantea en tareas monótonas, repetitivas y en ausencia de reforzamiento externo. Por tanto, lo que tradicionalmente se ha llamado déficit en atención sostenida, en realidad parece referirse a un déficit en la persistencia dirigida hacia un objetivo o, en término más neurocognitivo, en una incapacidad para ejercer control sobre la propia conducta a través de la información representada internamente. Según el modelo de autorregulación, ello se explica a través de la interacción entre el sistema de inhibición conductual y el sistema de control de interferencia. Un control de interferencia débil perjudica la persistencia de la acción hacia un objetivo, ya que la persona se muestra sensible en exceso, ya sea a la estimulación interna (cansancio, aburrimiento, etc.) o a la externa (cualquier estímulo presente en la situación).

En un mundo multiforme nuestros sistemas sensoriales poseen una capacidad limitada de procesamiento de información, y la necesidad de detectar esta vital información hace que nuestro cerebro utilice diferentes mecanismos para hacer frente a estas limitaciones y ajustarse de forma flexible al medioambiente Driver (2001). Tales habilidades son generalmente atribuidas a la atención selectiva y a la función ejecutiva, que permiten que el cerebro trate con un subconjunto de información del medioambiente en función de su relevancia actual o prominencia Miller y Cohen (2001). De lo anterior nace la pregunta ¿Cómo hace el cerebro para evaluar qué es relevante o sobresaliente? Varios hallazgos sugieren que existen diferentes mecanismos de selección y funcionan simultáneamente durante la transformación perceptual Driver (2001). Algunos aspectos de la atención selectiva podrían estar influenciados por el significado afectivo

de los eventos sensoriales, y cómo esas influencias implican determinados sistemas neurales que puedan actuar de manera (al menos parcialmente) independiente de otros mecanismos asociados con los componentes más voluntarios de control de la atención.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Experimental porque se manipuló en el laboratorio, una variable independiente (refuerzo) y observamos el efecto sobre la variable dependiente (atención).

Nivel y Diseño

Nivel

Explicativo, ya que se centra en explicar por qué ocurre un fenómeno y en qué condiciones se da este, o por qué se relacionan dos o más variables. Es decir entre ellos se pretende establecer las causas de los eventos, sucesos o fenómenos que se estudian (Hernández-Sampieri, 2006).

Diseño

Diseño de dos grupos en el cual al grupo uno se le administró refuerzo y al cero no; al grupo al que se le asignó el refuerzo se hizo de forma aleatoria. Este procedimiento se realizó en un laboratorio de Neurociencias tratando de controlar al máximo todas las variables que pudieran afectar los resultados, como son luz, temperatura, sistema de administración de refuerzos.

POBLACIÓN Y MUESTRA

La muestra estuvo conformada por niños de 6 a 11 años con TDAH de varios colegios privados de la ciudad de Barranquilla de los cuales se tomaron como muestra a 44 niños de 6 a 11 años con TDAH.

Criterios

Criterios de inclusión

1. Padres e hijos que firmaron el consentimiento informado.
2. Tener una puntuación T de 65 o más en las dimensiones inatención e hiperactividad-impulsividad en una prueba de tamizaje (Checklist) llenado por los padres y maestros.
3. Confirmación del diagnóstico de TDAH a través de una entrevista y una valoración psiquiátrica.
4. Niños escolarizados, pertenecientes a las instituciones educativas de la ciudad de Barranquilla.
5. Edad entre 6 y 11 años.

Criterios de exclusión

1. Antecedentes de enfermedad neurológica (Epilepsias, Parálisis Cerebral, Tics, Trauma Encéfalo-Craneal severo o moderado, antecedentes de infecciones del SNC).
2. Individuos con trastornos sensoriales por disfunción de los sistemas visuales, auditivos y/o táctiles.
3. Retraso mental.
4. Trastornos psiquiátricos pervasivos, pacientes diagnosticados con esquizofrenia infantil, Trastornos generalizados de desarrollo, Trastornos de lenguaje, Trastornos de conducta.
5. Pertenecer a estratos socioeconómicos, 1, 2.

Variables de Estudio y Conceptualización

Variable dependiente

Atención: sistema funcional complejo, dinámico, multimodal y jerárquico que facilita el procesamiento de la información, seleccionando los estímulos pertinentes para realizar una determinada actividad sensorial, cognitiva o motora; por lo tanto consiste en la focalización selectiva hacia un determinado estímulo, filtrando, desechando e inhibiendo las informa-

ciones no deseadas Portellano (2005). La atención es un proceso selectivo de la información necesaria, la consolidación de los programas de acción elegibles y el mantenimiento de un control permanente sobre el curso de los mismos (Luria, 1974).

- Memoria operativa: es un sistema de almacenamiento con capacidad limitada que nos permite manipular las informaciones, facilitando el cumplimiento de varias tareas cognitivas de modo simultáneo, como el razonamiento, la comprensión y la resolución de problemas (Baddeley, 1992).

Variable independiente

- Reforzamiento: es cualquier estímulo que incrementa la probabilidad de que un comportamiento previo ocurra nuevamente, se define en función de su efecto sobre la conducta, no por sus características inherentes. Es decir, aunque un estímulo pueda ser considerado en general como reforzador no lo será en los casos en que no haga más probable una conducta (Skinner, 1953).

Instrumentos

Lista de síntomas (checklist) para TDAH, para maestros y padres

Es una escala que evalúa los comportamientos de atención y actividad motora, cuyo objetivo es el diagnóstico unidimensional o categórico que se construye de acuerdo con los síntomas 18 del criterio A del DSM IV para el diagnóstico de TDAH. Para su calificación utiliza una escala cuantitativa discreta con una puntuación mínima de 0 (nunca) y una máxima de 3 (casi siempre) para cada uno de los síntomas de las dimensiones de inatención (nueve apartados) y de hiperactividad-impulsividad (nueve apartados). La puntuación mínima es de 0 y la máxima, de 27 para cada dimensión. Esta escala se ha validado para el diagnóstico de TDAH en niños y adolescentes colombianos (Pineda, Henao y cols, 1999), basado en los criterios del

DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) para el diagnóstico del TDAH/H.

Entrevista psiquiátrica estructurada (EDNA IV)

Derivada de la original en inglés *Diagnostic Interview for Children and Adolescents-Parents* (DICA IV-PR) y validada en Colombia. Ha sido usada previamente para determinar el diagnóstico Estándar de Oro en estudios de la genética del TDAH/H (Palacio y cols, 2004; Arcos y cols, 2004).

Mini kit. Mini internacional Neuropsychiatric interview para niños y adolescentes

Es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del DSM-IV y el CIE-10 (Willcutt, Pennington, Olson, Chhabildas, Hulslander, 2005).

Entrevista médico-neurológica

Es una entrevista que se sistematiza en el programa computarizado SISNE (Sistema Integrado de Evaluación Neurológica, Neuropsicológica y Psiquiátrica), según una estandarización y validación realizada en Colombia, por la Universidad de Antioquia (Pineda, 1999). Basada en los criterios del DSM-IV, para la investigación sobre el Genética del TDHA Fenotipo Complejos los Endofenotipos y su Asociación con Genes Mayores y de Susceptibilidad.

Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey

Desarrollada por Rey (1964), se puede empezar a aplicar en niños desde los 5 años, adultos y ancianos; esta prueba consiste en leer una lista A de 15 palabras durante cinco ensayos, y se le pide a la persona que trate de recordar las palabras en el orden que quiera y cuando no recuerde más palabras se le vuelve a leer la lista A, mencionándole el incluir las palabras

dichas en los ensayos previos. Posteriormente se le presenta una segunda lista de 15 palabras (lista B, medida de interferencia) una sola vez y se le pide su recuerdo libre. Luego se le solicita de nuevo el recuerdo de la primera lista de palabras y se observa la influencia que la lista B tuvo sobre el mismo. La retención a largo plazo de la lista A se puede examinar después de un período de 20 min. Este test evalúa en Auditivo Verbal de Rey A1: La memoria inmediata y la atención verbal, aprendizaje. Auditivo Verbal de Rey A2: La retención a corto y largo plazo y la memoria verbal, aprendizaje. Auditivo Verbal de Rey A3: La retención a corto y largo plazo y la memoria verbal, aprendizaje. Auditivo Verbal de Rey A4: La retención a corto y largo plazo y la memoria verbal, aprendizaje. Auditivo Verbal de Rey A5: La retención largo plazo y la memoria verbal y aprendizaje. Auditivo Verbal de Rey B1: La interferencia, la memoria inmediata y la atención verbal, susceptibilidad a la interferencia. Auditivo Verbal de Rey A6: El aprendizaje y evocación, susceptibilidad a la interferencia. Auditivo Verbal de Rey A7: El reconocimiento (Lezak, 1995; Schmidt, 1996).

Test de repetición de oraciones

Es una prueba que se puede aplicar para niños a partir de los 6 años, adultos y ancianos, consiste en que el examinador lee unas oraciones que aumentan progresivamente en complejidad y cuando termina de leer cada una de ellas la persona la repetirá pero es necesario que sea repetida exactamente como se ha leído. Consta de 14 oraciones y se continúa con cada oración hasta que las haya dicho todas o haya fracasado en 5 oraciones consecutivas. Su puntuación es el número de oraciones repetidas correctamente.

Test memoria visuoverbal

Consiste en la presentación de una lámina con 10 elementos para su memorización. Al momento de presentar la lámina se debe leer el nom-

bre de cada elemento en voz alta para que reciba la información por vías visual y auditiva haciendo de la prueba una curva de memoria visuoverbal como tal. Se espera que esta doble modalidad facilite el aprendizaje de la información, lo que sugiere que la persona requerirá menos ensayos y seguramente podrá evocar más elementos.

Una vez la persona logra el aprendizaje de los diez elementos, se suspende la prueba y se señala el número de ensayos requerido. La evocación se realiza pasados 20 minutos de la última presentación, como se trata de recuperación espontánea no se le muestra la lámina ni se le dan claves para el recuerdo.

Se tiene en cuenta el volumen inicial o span el cual se refiere al número de elementos que la persona evoca tras la presentación, el volumen máximo el cual hace referencia al número máximo de elementos que logra aprender, el número de ensayos relacionado con la cantidad de presentaciones de la información que se deben hacer para que la persona logre el aprendizaje, la evocación diferida a los 20 minutos relacionado con el número de elementos que la persona evoca pasados 20 minutos de la última presentación (Bará y otros, 2003).

Test de retención de dígitos de la escala de inteligencia para niños Wisc-III (Wechsler 1997)

Es una prueba para niños entre 6 y 16 años que requiere que se repitan una serie de dígitos que el experimentador lee en voz alta. Consta de dígitos en orden directo e inverso, el directo contiene series de 3 a 9 dígitos, el inverso, de 2 a 8 dígitos. Existen dos series de dígitos para cada secuencia y el nivel de dificultad va incrementándose en cada una de las secuencias. La prueba finaliza después de cometer dos errores en los dos intentos de una secuencia.

Cada elemento de la prueba se valora con 2, 1 o 0 puntos, del modo siguiente: 2 puntos si se realizan correctamente los dos intentos de una secuencia, 1 punto si solo se realiza correctamente uno de los intentos, 0 puntos si se fallan ambos intentos. La puntuación máxima para cada parte, dígitos en orden directo y dígitos en orden inverso, es de 14 puntos, por lo que en esta prueba el participante puede obtener una puntuación máxima total de 28 puntos.

Escala de inteligencia de Wechsler para niños (Wisc III)

Este es un instrumento clínico de administración individual para evaluar la capacidad intelectual de niños de 6-16 años y 11 meses de edad. Consta de varios subtest (vocabulario, analogías, comprensión, aritmética, diseño con cubos, figuras incompletas, composición de objetos, búsqueda de símbolos), cada uno de los cuales mide una faceta diferente de la inteligencia; el desempeño del niño en estas diversas pruebas se resume en tres puntajes compuestos, los CI verbal, de ejecución y la escala completa, que proveen estimaciones de la capacidad intelectual del individuo (Wechsler, 1997).

Procedimiento de Medición

En varios colegios privados de la ciudad de Barranquilla se citó a los padres y a los niños de 1°-6° para explicarles el objetivo de la investigación; a los padres y niños que aceptaron se les invitó a firmar voluntariamente el consentimiento informado, para luego proceder con el tamizaje. A los padres y niños que firmaron este consentimiento se les hizo una entrevista médico-neurológica y neuropsiquiátrica, donde se estableció si cumplían con el diagnóstico del TDAH en los niños. A los niños que se les confirmó el diagnóstico se les hizo una evaluación de la capacidad intelectual y los que obtuvieron un desempeño en la escala total sobre 80 se clasificaron en dos grupos uno experimental y el otro control de 22 niños cada grupo,

se les aplicaron los instrumentos de medición de memoria operativa y el sistema de recompensas mediante economía de fichas. De esta manera al grupo control se le aplicaron los instrumentos neuropsicológicos pero sin ningún reforzamiento, mientras que al grupo experimental se les informó mediante una consigna de que al aplicarse los Tests de memoria operativa por cada respuesta correcta recibirían una señal, identificada mediante el estímulo discriminativo (sonido de una pandereta) y se le entregaría una ficha en cada ítem de la prueba aplicada, al finalizar la aplicación de los Tests se contó cada respuestas correcta en el registro de puntos y las fichas ganadas las cuales se podrán intercambiar por stickers, juguetes y dulces. Estas recompensas fueron seleccionadas por los sujetos de acuerdo a su interés.

Plan de Análisis Estadístico

Se empleó el programa estadístico SPSS versión 17.0 para el análisis descriptivo determinando, la frecuencia, la media y la desviación típica de los datos tanto demográficos como de las variables de estudio, posteriormente se hizo una comparación de prueba T para los datos que se distribuyeron normalmente y U de Mann-Whitney para los que no se distribuyeron de forma no paramétrica. Se utilizó un $p < 0.05$ como nivel de significancia estadístico. Se utilizó un nivel de confianza del 95 %.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se observan las características demográficas de la muestra, la cual permite la comparación en edad, el género, grado y el estrato socioeconómico, de acuerdo con la prueba T para diferencia de medias, en la que se aprecia una distribución normal de estas tres variables; el estrato socioeconómico se distribuye en forma no paramétrica.

Tabla 1. Datos demográficos

| | 0 N=22 \bar{x} (DE) | 1 N=22 \bar{x} (DE) | χ^2 | p |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|-------|
| Edad | 9.73 (1.638) | 10.09 (1.974) | 0.364 | 0.510 |
| Escolaridad | 5.64 (1.840) | 5.95 (2.627) | 0.318 | 0.644 |
| ESE | 3.59 (0.666) | 3.00 (0.,873) | 3.00 (0.,873) | 0.015 |
| Género | 0.82 (0.395) | 0.55 (0.510) | 0.273 | 0.054 |

Variables

Género: 0: Femenino y 1: Masculino

Grado: Escolaridad

E.S.E.: Estrato Socioeconómico

IDG: Identificación grupo control: 0: Sin recompensa y grupo experimental 1: Con recompensa

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

X: Media

DE: Desviación Estándar

Valor P: < 0.05 Nivel de significancia estadística

En esta tabla se aprecia que en todas las variables la $p < 0.05$, excepto en TavRB1 de la prueba Auditivo Verbal de Rey, refiriéndose a la susceptibilidad a la interferencia, la cual no se distribuye normalmente, el resto de las variables se distribuye normalmente.

Tabla 2. Características de las Variables de las Pruebas de Memoria Operativa

| | 0 N=22 \bar{x} (DE) | 1 N=22 \bar{x} (DE) | χ^2 | Z de Kolmogorov- Smirnov | p |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|----------|--------------------------------|--------|
| MvIni | 7.27 (1.778) | 7.82 (1.842) | 0.603 | 0.603 | 0.860 |
| MvMax | 10.00(0.000) | 10.00 (0.000) | 0.000 | 0.000 | 10.000 |
| MvEns | 10.00(0.000) | 2.86 (1.935) | 0.603 | 0.603 | 0.860 |
| MvEdif | 9.41 (0.796) | 9.18 (1.181) | 0.603 | 0.603 | 0.860 |
| Mvlom | 0.7568 (0.32707) | 0.6409 (0.36044) | 0.754 | 0.754 | 0.621 |
| DigPro | 8.68 (2.169) | 8.18 (2.062) | 0.754 | 0.754 | 0.621 |

Alteraciones de la Memoria Operativa en Niños de 6 a 11 Años Escolarizados con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en la ciudad de Barranquilla

| | | | | |
|---------|---------------|---------------|-------|-------|
| DigReg | 3.82 (1.563) | 4.41 (2.108) | 0.603 | 0.860 |
| TavRA1 | 6.00 (1.976) | 6.91 (3.006) | 1.055 | 0.215 |
| TavRA2 | 8.09 (2.045) | 8.59 (3.127) | 0.754 | 0.621 |
| TavRA3 | 10.23 (2.487) | 11.09 (2.810) | 1.055 | 0.215 |
| TavRA4 | 11.27 (2.334) | 12.59 (2.302) | 1.206 | 0.109 |
| TavRA5 | 11.86 (2.569) | 13.59 (1.563) | 0.905 | 0.387 |
| TavRAB1 | 3.64 (1.891) | 5.82 (2.754) | 1.508 | 0.021 |
| TavRA6 | 10.86(3.044) | 12.64(2.279) | 1.055 | 0.215 |
| TavRA7 | 10.27(3.254) | 13.05(2.149) | 1.357 | 0.050 |
| Tro | 7.05(2,853) | 6.45(2,241) | 0.452 | 0.987 |

Variabes

IDG: Identificación grupo control: o: Sin recompensa y grupo experimental 1: Con recompensa

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

X: Media

DE: Desviación Estándar

Z.K.S: Prueba Z de Kolmogorov-Smirnov

Valor P: < 0.05 Nivel de significancia estadística

Tabla 3. Comparación en las Pruebas de Memoria Operativa

| | o N=22 \bar{x} (DE) | 1 χ^2 N=22 \bar{x} (DE) | P.T | p | U.M.W p |
|---------|-----------------------------|--------------------------------------|-------|-------|---------|
| Mvlni | 7.27 (1.778) | 7.82 (1.842) | 0.999 | 0.323 | |
| MvMax | 10.00(0.000) | 10.00 (0.000) | | | |
| MvEns | 10.00(0.000) | 2.86 (1.935) | 0.475 | 0.637 | |
| MvEdif | 9.41 (0.796) | 9.18 (1.181) | 0.479 | 0.458 | |
| Mvlom | 0.7568 (0.32707) | 0.6409 (0.36044) | 1.117 | 0.270 | |
| DigPro | 8.68 (2.169) | 8.18 (2.062) | 0.784 | 0.438 | |
| DigReg | 3.82 (1.563) | 4.41 (2.108) | 1.056 | 0.297 | |
| TavRA1 | 6.00 (1.976) | 6.91 (3.006) | 1.185 | 0.243 | |
| TavRA2 | 8.09 (2.045) | 8.59 (3.127) | 0.628 | 0.534 | |
| TavRA3 | 10.23 (2.487) | 11.09 (2.810) | 1.080 | 0.287 | |
| TavRA4 | 11.27 (2.334) | 12.59 (2.302) | 1.886 | 0.066 | |
| TavRA5 | 11.86 (2.569) | 13.59 (1.563) | 2.694 | 0.010 | |
| TavRAB1 | 3.64 (1.891) | 5.82 (2.754) | 3.076 | 0.002 | |
| TavRA6 | 10.86(3.044) | 12.64(2.279) | 2.187 | 0.034 | |
| TavRA7 | 10.27(3.254) | 13.05(2.149) | 3.335 | 0.002 | |
| Tro | 7.05(2,853) | 6.45(2,241) | 0.754 | 0.449 | |

Variables

IDG: Identificación grupo control: 0: Sin recompensa y grupo experimental 1: Con recompensa

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

X: Media

DE: Desviación Estándar

P T: Puntuación T

U.M.W.: Prueba U de Mann-Whitney

Valor P: < 0.05 Nivel de significancia estadística

TEST MEMORIA VISUOVERBAL

MVINI: Memoria volumen inicial

MVVMAX: Memoria volumen máximo

MVNENS: Memoria número de ensayos

MVEDIF: Memoria Evocación diferida

MVMAX: memoria volumen máximo

TEST RETENCIÓN DE DÍGITOS

DIGPROG: Dígitos Progresión

DIGREG: Dígitos Regresión

TEST AUDITIVO VERBAL DE REY

TAVRA1: Auditivo verbal de Rey A1

TAVRA2: Auditivo verbal de Rey A2

TAVRA3: Auditivo verbal de Rey A3

TAVRA4: Auditivo verbal de Rey A4

TAVRA5: Auditivo verbal de Rey A5

TAVRB1: Auditivo verbal de Rey B1

TAVRA6: Auditivo verbal de Rey A6

TAVRA7: Auditivo verbal de Rey A7

TEST DE REPETICIÓN DE ORACIONES

TRO: Repetición de Oraciones.

Los resultados estadísticos en las pruebas neuropsicológicas muestran diferencias significativas ($P < 0.05$) como lo muestra la Tabla 3, entre el grupo control y el grupo experimental diagnosticado con TDAH, en el Test Auditivo Verbal de REY A5 con una $p = 0.10$, relacionado con la retención a corto plazo, la memoria verbal y el aprendizaje, en B1 con una $p = 0.002$, relacionado con susceptibilidad a la interferencia y memoria a corto plazo, A6 con una $p = 0.034$, relacionado con la evocación, memoria operativa y el aprendizaje y en A7 con una $p = 0.002$ el reconocimiento, memoria a largo plazo. En el test de Memoria Visuoverbal, test de Retención de Dígitos y test de repetición de oraciones, no se encontraron diferencias significativas, lo que podría estar relacionado con dificultades en la planificación, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal e inhibición de respuesta (Barkley, 1997b) y amplitud atencional (Reynolds & Bigler, 2001) ya que la información aumenta de manera compleja y debe evocarse de manera organizada. Lo que permite que el reforzamiento continuo tenga una influencia en el funcionamiento de los procesos de la memoria a corto y largo plazo, en la memoria verbal, la memoria de trabajo y en el aprendizaje de la información a corto y largo plazo a pesar de la interferencia de la información. Confirmando que el sistema de recompensa continuo disminuye la interferencia de distractibilidad en las tareas de memoria operativa y se mantiene la focalización de la atención, con esto se comprueba la hipótesis que el refuerzo continuo en las ejecuciones correctas en las tareas que requieren de la memoria operativa, mejora el rendimiento de los niños con TDAH en estas pruebas. Planteando por tanto que el problema básico en los niños es fundamentalmente de sostenimiento de la atención que es diferente a un problema de memoria, simplemente se demuestra que no hay necesariamente que pensar que hay alteraciones primarias de la memoria como se afirma en varias investigaciones, Rapport, y otros (2008), Palladino (2006), Camacho Peña S. (2012). Sino que siendo la atención un proceso selectivo de la información necesaria, la consolidación de los programas de acción elegibles y el mantenimiento de un control permanente

sobre el curso de los mismos (Luria, 1974), de la cognición que al alertarse afecta el funcionamiento de la memoria operativa, pero no porque falle inicialmente la memoria sino porque las fallas de atención no permiten que la memoria operativa se active en forma adecuada sino hasta cuando la atención se centre, esto conceptualmente hay que diferenciarlo para que se tenga claro cuál es el origen del problema. No en la memoria sino en la atención. Esto es muy importante no solo desde un punto de vista teórico sino terapéutico ya que nos orienta a mejorar o diseñar Programas de rehabilitación.

DISCUSIÓN

El presente estudio permitió demostrar que el grupo experimental de niños con TDAH cuando recibe recompensa de forma continua, el nivel de distractibilidad disminuye, manteniendo la focalización de la atención y mejorando el funcionamiento de los procesos cognitivos como la memoria a corto y largo plazo. Estos datos son consistentes con estudios previos como: Stevens, Quittner, Zuckerman, Moore (2002), exponen que el control inhibitorio es un problema central en los niños con TDAH, y que las recompensas mejorarán el desempeño de las tareas e inhibición de respuesta.

Narbona y Crespo-Eguilaz (2005), para que se efectúe un correcto funcionamiento ejecutivo es indispensable la focalización y el mantenimiento de la atención en el tiempo y el procesamiento y la manipulación de la información por parte de la memoria operativa, demostrando con esto que los procesos de atención y de memoria operativa se encuentran interrelacionados, actuando en sinergia, para dar continuidad y congruencia a la actividad mental y a la conducta humana (Baddeley, 1983). Por lo tanto el almacenamiento de la memoria es solo un componente del sistema que depende de los procesos de control atencional (Baddeley, 2001).

Rapport, Alderson, Kofler, Sarver, Bolden y Sims (2008), mencionan que los problemas que presentan los niños con TDAH es un reflejo de los problemas de orientación y focalización atencional del ejecutivo central, componente que, según Baddeley (1999), controla y supervisa los sistemas subsidiarios verbal y visuoespacial.

Arán Filippetti y Mías (2009), exponen que los niños con TDAH presentan un perfil caracterizado por un déficit en los mecanismos atencionales selectivos y sostenidos, en la memoria verbal inmediata y diferida, en la flexibilidad cognitiva, en el control de impulsos (Barkley, 1997; Pennington & Ozonoff, 1996).

Para Barkley (1997), el déficit de atención sostenida podría explicarse como consecuencia de un déficit en la autorregulación y el control ejecutivo ocasionado por un pobre control inhibitorio y control de interferencia, por lo tanto en los niños con TDAH presentan dificultad en tareas que requieren control atencional del ejecutivo central, siendo más difícil para ellos focalizar y mantener la atención durante períodos relativamente prolongados en tareas monótonas. De esta manera al utilizar un sistema de recompensa continuo se disminuyeron las interferencias de distractibilidad, permitiendo controlar la selección, focalización y mantenimiento de la información para que sea procesada por la memoria operativa.

Por lo tanto en esta investigación se evidencia que la memoria operativa funciona adecuadamente y las alteraciones que puedan manifestarse se deben a la influencia del proceso cognitivo de la atención, pero más específicamente de la función ejecutiva en relación con la función inhibitoria y el control que ejerce sobre ellas. Por tanto el problema básico en los niños con TDHA es fundamentalmente de sostenimiento de la atención que es diferente a un problema de memoria, con lo que se demuestra que no hay necesariamente que pensar que hay alteraciones primarias de la me-

moria como se afirma en varias investigaciones (Rapport, y otros, 2008; Palladino, 2006, Camacho Peña, 2012). Sino que siendo la atención un proceso jerárquico, selectivo de la información necesaria, la consolidación de los programas de acción elegibles y el mantenimiento de un control permanente sobre el curso de los mismos (Luria, 1974).

Teniendo en cuenta el modelo de Baddeley y Hitch (1974, 1994, 2000), al controlar la selección, focalización y mantenimiento de la atención mediante el sistema de recompensa, la central ejecutiva, se activa y crea estrategias para el almacenamiento y evocación de la información, controlando la información irrelevante y notándose evidencias significativas en los resultados en el Test Auditivo Verbal de Rey.

Desde la Neuropsicología, se considera que el déficit en el rendimiento cognitivo del TDAH es subsidiario de un déficit primario en las funciones ejecutivas; sin embargo durante muchos años se ha considerado que la problemática central del TDAH está constituida por el déficit de la función atencional, la cual es fundamental para la ejecución de los procesos de la memoria operativa, lo anterior se relaciona con una alteración neurobiológica de los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgico en los circuitos frontoestriatales. De esta manera se podría afirmar que el sistema de recompensa como situación novedosa, activa estructuras prefrontales y niveles dopaminérgicos implicados en la selección, focalización y mantenimiento de las tareas de la memoria operativa permitiendo funciones inhibitorias y procesos de autorregulación.

CONCLUSIONES

La presente investigación permite confirmar la hipótesis de que, al no existir alteraciones en la memoria operativa, el sistema de recompensa continuo disminuye la interferencia de distractibilidad, manteniendo la

focalización de la atención y mejorando significativamente las tareas de memoria operativa ejerciendo un control ejecutivo; ya que al controlar la selección, focalización y mantenimiento de la atención mediante el sistema de recompensa, la central ejecutiva, se activa y crea estrategias para el almacenamiento y evocación de la información, controlando la información irrelevante (Baddeley & Hitch, 1974, 1994, 2000).

Lo anterior se apoya en lo expuesto por (Kerns, McInerney & Wilde, 2001); los niños con TDAH prestan mayor atención a aquellas tareas que requieren de menor tiempo y subestiman aquellas que requieren de largos periodos de tiempo. Demostrando que el problema aparece cuando la capacidad de la memoria operativa se ve saturada por información irrelevante que los niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad no pueden inhibir. Ello ocasiona que el comportamiento de los sujetos con TDAH esté más controlado por el contexto inmediato y sus consecuencias que por la información representada internamente, en aspectos como la previsión, el tiempo, la planificación, las reglas y la automotivación, todos los cuales facilitan la optimización de la respuesta (Bará-Jiménez, Vicuña, Pineda, Henao, 2003).

Teniendo en cuenta el modelo de Barkley (1997), la autorregulación y el control ejecutivo influyen en el control inhibitorio y control de interferencia, por lo tanto al utilizar en esta investigación un sistema de recompensa continuo con los niños con TDAH (grupo experimental) se disminuyeron las interferencias de distractibilidad, permitiendo que la información sea procesada por la memoria operativa. Esto corrobora lo dicho por Stevens, Quittner, Zuckerman, Moore (2002) en cuanto a que el control inhibitorio es un problema central en los niños con TDAH, y que la motivación a través de las recompensas mejorarán el desempeño en las tareas.

Lo anterior evidencia que la memoria operativa funciona adecuadamen-

te y las alteraciones que puedan manifestarse se deben a la influencia del proceso cognitivo de la atención, pero más específicamente de la función ejecutiva en relación con la función inhibitoria y el control que ejerce sobre ellas. Como lo exponen López-Campo, Gómez-Betancur, Aguirre-Acevedo, Puerta, Pineda (2005); Soroa, Iraola, Balluerka y Soroa (2009); Rapport, Alderson, Kofler, Sarver, Bolden y Sims (2008), cuyos estudios ponen de manifiesto la existencia de alteraciones en la atención, tanto en el esfuerzo cognitivo como en la vigilancia continua en los niños con TDAH. Interpretado tradicionalmente como un reflejo de los problemas de orientación y focalización atencional del ejecutivo central de la memoria operativa, componente que, según Baddeley (1999), controla y supervisa los sistemas subsidiarios verbal y visuoespacial. Lo que evidencia que estos procesos de atención y de memoria operativa se encuentran interrelacionados, actuando en sinergia, para dar continuidad y congruencia a la actividad mental y a la conducta humana (Baddeley, 1983).

A nivel terapéutico esta investigación nos lleva a evaluar las estrategias clínicas utilizadas para desarrollar programas de rehabilitación e intervención que permitan controlar la función inhibitoria para que los procesos de atención y memoria operativa funcionen adecuadamente.

Finalmente, se recomienda dar continuidad al estudio para corroborar los resultados obtenidos en esta investigación, compararlos con casos controles, profundizando en la memoria operativa, la autorregulación y el control ejecutivo que influyen en el control inhibitorio y control de la interferencia.

REFERENCIAS

American Psychiatric Association (2002). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th Edition-Text revision). Barcelona: Masson.

- Arán Filippetti, V. & Mías C.D. (2009). Neuropsicología del Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad: Subtipos Predominio Déficit de Atención y Predominio Hiperactivo-Impulsivo. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 13, 14-28.
- Assesmany, A., McIntosh, D.E., Phelps, L. & Rizza, M.G. (2001). Discriminant validity of the WISC-III with children classified as ADHD. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 19, 137-147.
- Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence & J.T. Spence (Eds.), *Advances in the psychology of learning and motivation*. New York: Academic Press.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (2000). Development of working memory: Should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *Journal Experimental Child Psychology*, 77(2): 128-137.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1994). Developments in the concepts of working memory. *Neuropsychology*, 8, 484-493.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1999). *Essentials of Human Memory*. Psychology Press Ltd.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1974). Working memory. In G.A. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation*. New York: Academic Press.
- Baddeley, A.D. (1983). Working memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Biological Sciences*, 302, 311-324.

- Baddeley, A.D. (2001). Is working memory still working? *American Psychologist*, 56, 851-864.
- Baddeley, A.D. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 829-839.
- Bará-Jiménez, S., Vicuña, P., Pineda, D. & Henao, G. (2003). Perfiles Neuropsicológicos y Conductuales de Niños con Trastornos por Déficit de Atención/Hiperactividad de Cali, Colombia. *Revista de Neurología*, 37(7), 608-615.
- Barkley, R.A. (1997a). *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford Press.
- Barkley, R.A. (1997b). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Barkley, R.A. (1998a). A theory of ADHD: Inhibition, executive functions, selfcontrol, and time. In R.A. Barkley (Ed.), *Attention deficit hyperactivity disorders: A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press.
- Camacho, S. (2012). Componentes de la Memoria de Trabajo en Niños de 7 a 14 años de Edad con Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad (TDHA). 13º Congreso Virtual de Psiquiatría.com. *Interpsiquis* 2012. 1-56.
- Driver, J. (2001). A selective review of selective attention research from the past century. *Br. J. Psychol*, 92, 53-782.

- Fuster, J.M. (2000). Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Research Bulletin*, 52(5), 331-336.
- Goldman-Rakic, P.S. (1984). The frontal lobes: Uncharted provinces of the brain. *Trends Neurosciences*, 7, 425-429.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In V.B. Mountcastle & F. Plum (Eds.), *Handbook of physiology, the nervous system. Higher functions of the brain*. Bethesda: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P.S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 71-83.
- González, Gonzales Pérez, Izquierdo Hernández, Hernández Expósito, Alonso Rodríguez, Quintero Fuentes & Rubio Moreno (2008). Evaluación Neuropsicológica de la Memoria en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad. *Revista de Neurología*, 47(5), 225-230.
- Hale, J.B., Hoepfner, J.B. & Fiorello, C.A. (2002). Analyzing Digit Span components for assessment of attention processes. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 20, 128-143.
- Hernández-Sampieri, R. (2006). *Metodología de la investigación* (4ª ed.). México: McGraw-Hill.
- López-Campo, G., Gómez-Betancur, L., Aguirre-Acevedo, D., Puerta, I. & Pineda, D. (2005). Componentes de las pruebas de atención y función ejecutiva en niños con Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad. *Revista de Neurología*, 40(6), 331-339.

- López-Campo, X., Gómez-Betancur, L., Aguirre-Acevedo, D.C., Puerta, I.C. & Pineda, D.A. (2005). Componentes de las Pruebas de Atención y Función Ejecutiva en Niños con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad. *Revista de Neurología*, 40(6), 331-339.
- Luria, A.R. (1974). *El cerebro en acción*. Barcelona: Ediciones Martínez Roca.
- Martín-González, M., González-Pérez, P., Izquierdo-Hernández, M., Hernández-Expósito, S., Alonso-Rodríguez, M., Quintero-Fuentes, I. & Rubio-Morell, B. (2008). Evaluación Neuropsicológica de la Memoria en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad: papel de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*; 47(5), 225-230.
- Martinussen, R., Hayden, J., How-Johnson, S. & Tannock, R. (2005). A meta-analysis of working memory impairments in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 377-384.
- Mcinerney & Wilde (2001). Time reproduction, working memory, and behavioral inhibition in children with ADHD. *Child Neuropsychology*, 7(1), 21-31.
- Miller, E.K. & Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of Prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci*, 24, 167-202.
- Narbona, J., Crespo-Eguílaz, N. (2005). *Revista de Neurología*, 40(Supl 1), S33-S36.
- Norman, D.A. & Shallice, T. (1980). *Attention to action: Willed and automatic control of behavior*. Center for human information processing. Technical report. San Diego: University of California.

- Owen, A.M., Downes, J.J., Sahakian, B.J., Polkey, C.E. & Robbins, T.W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28(10), 1021-1034.
- Palacio, J., Castellanos, F., Pineda, D., Lopera, F., Arcos-Burgos, M., Quiroz, Y., Henao, G., Puerta, I., Ramírez, D., Rapoport, J., Bailey-Wilson, J., Berg, K. & Muenke, M. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidities in 18 Paisa Colombian multigenerational families. *Journal of American Academy of Children and Adolescent Psychiatry*, 46, 1506-1515.
- Palladino, P. (2006). The Role of Interference Control in Working Memory: A Study With Children at Risk of Adhd, por University of Pavia, Pavia, Italy. *Psychology Press*, 59(12), 2047-2055.
- Pennigton, B.F. & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-87.
- Petrides, M. & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal-and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3), 249-262.
- Pineda, D., Ardila, A., Rosselli, M., Arias, B., Henao, G., Gómez, L.F., Mejía, S.E. & Miranda, M. (1999). Prevalence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in 4 to 17 year-old children in the general population. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27(6), 455-462.
- Pineda, D., Ardila, A. & Rosselli, M. (1999). Neuropsychological and behavioral assessment of ADHD in seven to twelve year old children: A discriminant analysis. *Journal Learning Disabilities*, 32, 159-73.

- Portellano, J.A. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. México: McGraw-Hill.
- Puentes Rozo, P., Barceló-Martínez, E. & Pineda, D. (2008). Características Conductuales y Neuropsicológica de Niños de Ambos Sexos, de 6 a 11 años, con Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad realizada en la ciudad de Barranquilla. *Revista de Neurología*, 47(4), 175-184.
- Rapport, M., Alderson, M., Kofler, M., Sarver, D., Bolden, J. & Sims, V. (2008). Working Memory Deficits in Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): The Contribution of Central Executive and Subsystem Processes. *Child Psychol*, 36, 825-837.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Reynolds, C.R. & Bigler, E.D. (2001). *Test de Memoria y Aprendizaje. Adaptación española*: Eurne Goikoetxea. Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Rubia, K., Noorloos, J., Smith, A., Gunning, B. & Sergeant, J. (2003). Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing. *Journal Abnormal Child Psychology*, 31(3), 301-313.
- Servera, M. & Llabrés, J. (2004). *CSAT: Children Sustained Attention Task*. Madrid: TEA.
- Servera-Barceló (2005). Modelo de Autorregulación de Barkley aplicado al Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. *Revista de Neurología*, 40(6), 358-368.

- Skinner, B.F. (1953). *Ciencia y conducta humana*. Barcelona: Fontanella.
- Smith, A., Taylor, E., Rogers, J.W., Newman, S. & Rubia, K. (2002). Evidence of a pure time perception deficit in children with ADHD. *Journal Child Psychology and Psychiatry*, 43(4), 529-542.
- Soroa, M., Iraola, J., Balluerka, N. & Soroa, G. (2009). Evaluación de la Atención Sostenida de Niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. *Revista Psicodidáctica*, 14(1), 13-27.
- Stevens, J., Quittner, A.L., Zuckerman, J.B. & Moore, S. (2002). Behavioral, inhibition, self-regulation of motivation, and working memory in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental Neuropsychology*, 21, 117-139.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Intelligent Scale for Children* (3th edition). San Antonio: The Psychological Corporation.
- Willcutt, E.G., Pennington, B.F., Olson, R.K., Chhabildas, N., Hulslander, J. (2005). Neuropsychological analysis of comorbidity between Reading disability and attention déficit hyperactivity disorder: in search of the common déficit. *Dev Neuropsychol*, 27, 35-37.