

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE UN  
ÚNICO NUCLEÓTIDO C957T DRD2 Y VAL158MET COMT Y EL DESARROLLO  
DE LA MEMORIA DE TRABAJO EN NIÑOS Y NIÑAS COSTARRICENSES  
ENTRE LOS 7 Y LOS 13 AÑOS DE EDAD

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado  
en Biología para optar al grado y título de Maestría Académica en Biología con énfasis  
en Genética y Biología Molecular

DOMINGO RAMÓN CAMPOS RAMÍREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2012

## **Agradecimientos**

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todo el cuerpo docente del Programa de Posgrado en Biología y de la Escuela de Biología de la Universidad de Costa Rica, particularmente, a los Profesores Ramiro Barrantes, Jorge Azofeifa y Alejandro Leal, en los últimos años he aprendido y compartido con ustedes mucho más de lo que esta tesis puede reflejar.

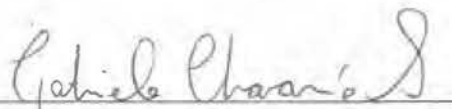
A la Profesora Patricia Cuenca, al Profesor Jaime Fornaguera, a la Profesora Jetty Raventós y al Profesor Federico Albertazzi, mi profundo respeto por el trabajo que realizan como universitarios y académicos de corazón.

A Eyleen Corrales y demás compañeros y compañeras del Instituto de Investigaciones en Salud, por su apoyo y colaboración, les quedó por siempre agradecidos.

A mis asistentes del Instituto de Investigaciones Psicológicas, mi mayor reconocimiento por el nivel de compromiso y responsabilidad con que me acompañaron en esta investigación.

A todas las familias que participaron en el estudio, definitivamente, solo a ellas les corresponde la expresión “sin ustedes esto no hubiera sido posible”, gracias.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Biología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Biología con énfasis en Genética y Biología Molecular.”



Dra. Gabriela Chavarría Soley

Representante de Decana del Sistema de Estudios de Posgrado



Dra. Patricia Cuenca Berger

Directora de Tesis



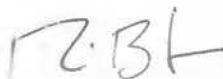
Dr. Jaime Fornaguera Trias

Asesor




M.Sc Herientte Raventós Vorst

Asesora



Dr. Ramiro Barrantes Mesén

Representante de Director del Programa de Posgrado en Biología



Domingo Ramón Campos Ramírez

Candidato

## Tabla de contenidos

|   |    |
|---|----|
| Introducción  | 1  |
| Neurobiología de la memoria de trabajo  | 3  |
| La memoria de trabajo y el sistema dopaminérgico                              | 7  |
| El polimorfismo C957T DRD2 y la memoria de trabajo                            | 11 |
| El polimorfismo Val158Met COMT y la memoria de trabajo                        | 12 |
| Interacción entre C957T DRD2 y Val158Met COMT y la memoria de trabajo         | 13 |
| Objetivo general  | 15 |
| Objetivos específicos   | 15 |
| Hipótesis   | 16 |
| Método  | 17 |
| Diseño del estudio  | 17 |
| Condiciones del estudio y procedimiento                                       | 17 |
| Muestra   | 18 |
| VARIABLES MEDIDAS   | 19 |
| Genotipado  | 25 |
| Análisis de datos y programas estadísticos                                    | 29 |
| Resultados  | 30 |
| Participantes   | 30 |
| Patrones de desarrollo de las medidas de memoria                              | 30 |
| Relación entre los años de educación formal parental y las medidas de memoria | 37 |
| Distribuciones alélicas y genotípicas   | 38 |
| Análisis de varianza en memoria según genotipo en polimorfismos               | 40 |
| Análisis de asociación genética y heredabilidad                               | 47 |
| Modelaje con ecuaciones estructurales de la memoria de trabajo                | 51 |
| Discusión   | 54 |
| Bibliografía  | 60 |
| Anexo: Formulario para el Consentimiento informado                            | 69 |

## RESUMEN

Este trabajo investiga en una muestra no clínica de niños y niñas entre 7 y 13 años de edad, sus padres, madres y un(a) hermano(a) mayor, 42 familias nucleares en total, reclutadas en escuelas y colegios del sistema educativo público y privado, el desempeño en la ejecución de tareas de memoria de trabajo, memoria de corto plazo, memoria no verbal inmediata y velocidad en el procesamiento de información. Se estableció la asociación en el desempeño en estas pruebas y el ser portador de un genotipo particular en dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de dos genes del sistema dopaminérgico. Los polimorfismos fueron el C957T (rs6277) del gen para el receptor de membrana DRD2 y el Val158Met (rs4680) del gen para la enzima de degradación COMT, ambos genes ampliamente investigados por encontrarse involucrados en procesos que afectan la eficacia sináptica neuronal dentro del sistema dopaminérgico. El ADN fue obtenido de células epiteliales de la boca, recogidas utilizando un enjuague bucal comercial. Mediante PCR fueron amplificados los fragmentos necesarios del DRD2 (incluyendo el SNP rs6277) y del COMT (incluyendo el SNP rs4680) y tipeados con fluorescencia. Se encuentra una asociación entre la presencia del polimorfismo rs6277 DRD2 y el desempeño diferencial en varias de las pruebas, especialmente, con la que evalúa el componente secuencial en la memoria no verbal inmediata. Adicionalmente, se presentan los cálculos para la heredabilidad en sentido amplio de los rasgos cognoscitivos evaluados de la memoria y un modelo basado en ecuaciones estructurales para la memoria de trabajo que contempla el rol del polimorfismo para DRD2, de los años de educación formal de la madre, la velocidad en el procesamiento de información y la habilidad para procesar componentes abstractos y secuenciales en la memoria inmediata.

### *Palabras claves*

Working Memory Development; C957T DRD2 Polymorphism; Val115/158Met COMT Polymorphism

## Lista de cuadros

- |         |   |    |
|---------|---|----|
| No. 1.  | Correlaciones entre medidas de memoria  | 24 |
| No. 2.  | Información de los iniciadores utilizados en el estudio   | 29 |
| No. 3.  | Promedios de edad y años de estudio de progenitores   | 30 |
| No. 4.  | Datos descriptivos de medidas de memoria por grupos étnicos   | 31 |
| No. 5.  | Correlaciones parciales entre años de educación parental y medidas en memoria en niños(as) menores controlando la edad del(a) niño(a) | 38 |
| No. 6.  | Correlaciones parciales entre años de educación parental y medidas en memoria en niños(as) mayores controlando la edad del(a) niño(a) | 38 |
| No. 7.  | Distribución genotípica para el polimorfismo C957T DRD2   | 39 |
| No. 8.  | Distribución genotípica para el polimorfismo Val158Met COMT   | 39 |
| No. 9.  | Análisis múltiple de covarianza en medidas de memoria de trabajo en la muestra de niños menores y mayores                             | 41 |
| No. 10. | Análisis múltiple de covarianza en medidas de memoria de trabajo en la muestra total  | 43 |
| No. 11. | Análisis múltiple de covarianza en medidas de memoria no verbal inmediata en la muestra total   | 46 |
| No. 12. | Análisis de asociación en la muestra total para C957T DRD2  | 48 |
| No. 13. | Análisis de asociación en la muestra total para Val158Met COMT  | 48 |
| No. 14. | Análisis de asociación en la muestra de trios de padres y niños(as) menores para C957T DRD2   | 49 |
| No. 15. | Análisis de asociación en la muestra de trios de padres y niños(as) menores para Val158Met COMT                                       | 49 |
| No. 16. | Análisis de asociación en la muestra de trios de padres y hermanos(as) mayores para C957T DRD250                                      |    |
| No. 17. | Análisis de asociación en la muestra de trios de padres y hermanos(as) mayores para Val158Met COMT                                    | 50 |
| No. 18. | Heredabilidad en sentido amplio utilizando la muestra total   | 50 |

## Lista de figuras

- No. 1. Análisis de restricción para cuatro muestras distintas 27
- No. 2. Desarrollo de la Memoria Verbal de Corto Plazo (Recuerdo de Dígitos) 32
- No. 3. Desarrollo de la Memoria Verbal de Trabajo (Recuerdo Inverso de Dígitos) 33
- No. 4. Desarrollo de la Memoria Verbal de Trabajo (Recuerdo de conteo) 33
- No. 5. Desarrollo de la Memoria Visuoespacial de Corto Plazo (Matriz de Puntos) 34
- No. 6. Desarrollo de la Memoria Visuoespacial de Trabajo (Figura Diferente) 34
- No. 7. Desarrollo de la Memoria Visuoespacial de Trabajo (Recuerdo Espacial) 35
- No. 8. Desarrollo de la Velocidad en Procesamiento de Información (Búsqueda de Símbolos) 35
- No. 9. Desarrollo de la Velocidad de Procesamiento de Información (Símbolos y Claves) 36
- No. 10. Desarrollo de la Memoria No Verbal Inmediata (Memoria Visual Abstracta) 36
- No. 11. Desarrollo de la Memoria No Verbal Inmediata (Memoria Visual Secuencial) 37
- No. 12. Desempeño en Recuerdo Espacial según genotipo en DRD2 41
- No. 13. Desempeño en memoria verbal de trabajo (Recuerdo de conteo) según genotipo en DRD2 por sexo 44
- No. 14. Desempeño en memoria visuoespacial de corto plazo (Matriz de Puntos) según genotipo en DRD2 por sexo 44
- No. 15. Desempeño en memoria verbal de corto plazo (Recuerdo de Dígitos) según genotipo en DRD2 por sexo 45
- No. 16. Desempeño en memoria visuoespacial de trabajo (Figura Diferente) según genotipo en DRD2 por sexo 45
- No. 17. Desempeño en Memoria Visual Secuencial según genotipo en DRD2 controlando la edad en la muestra total 47
- No. 18. Modelo de Ecuaciones Estructurales de la Memoria de Trabajo 53

## Lista de abreviaturas

|         |   |
|---------|---|
| A       | Adenina   |
| ADN     | Ácido Desoxirribonucleico                           |
| C       | Citosina  |
| CFI     | Índice de Ajuste Comparativo                        |
| COMT    | Catecol-O-Metiltransferasa                          |
| CMIN/DF | Chi cuadrada mínima entre los grados de libertad    |
| DRD2    | Receptor de Membrana para Dopamina tipo D2          |
| G       | Guanina   |
| mARN    | Ácido Ribonucleico mensajero                        |
| MET     | Metionina   |
| PCR     | Reacción en Cadena de la Polimerasa                 |
| PCLOSE  | Probabilidad de Error Muestral de RMSEA             |
| RMSEA   | Media de la Raíz Cuadrada del Error de Aproximación |
| SNP     | Polimorfismo de un Único Nucleótido                 |
| T       | Timina  |
| VAL     | Valina  |



## Introducción

La investigación de las funciones cognitivas superiores asociadas con el aprendizaje y la memoria se ha intensificado en la última década (Thompson y Madigan 2005). Debido al avance alcanzado en la investigación interdisciplinaria y el desarrollo de técnicas de exploración más sofisticadas y menos invasivas, como la imagenología por resonancia magnética, el interés por los fundamentos neurogenéticos, neurofisiológicos, neuroanatómicos y neuropsicológicos de la memoria ha devenido un establecido y sólido ámbito de investigación (Squire y Schacter 2002). Por su parte, la investigación clínica y neurofarmacológica ha propuesto recientemente modelos más precisos y detallados del funcionamiento del sistema nervioso central en tanto substrato de los procesos de memoria; estos modelos, superan las grandes descripciones clínico fenomenológicas basadas en amplios fenotipos, dando lugar a la delimitación de endofenotipos biológica, cognoscitiva y clínicamente mejor sustentados, de gran utilidad no solamente para la investigación de las desviaciones sino también de la normalidad y el desarrollo madurativo (Viding y Blakemore 2007, Leeuwen *et al.* 2007, Tröster 1998). De esta manera, se han identificados valores moderados y altos en la heredabilidad de las funciones ejecutivas superiores, tanto las de bajo, medio como alto nivel de demanda cognoscitiva (Stins *et al.* 2005, Luciano 2001, Ando *et al.* 2001). Por consiguiente, ahora tenemos más claridad sobre el proceso progresivo de neurodesarrollo a lo largo de la primera, segunda infancia y adolescencia de los correlatos neurofuncionales y neuropsicológicos que sostienen los procesos básicos de las funciones ejecutivas superiores; especialmente, aquellos asociados con la memoria de trabajo (Anderson *et al.* 2008, Bunge y Wright 2007, Conway *et al.* 2007, Henry 2012).

En la actualidad, los proyectos de investigación sobre el tema de la memoria y el aprendizaje se ejecutan cada vez más desde una perspectiva conjunta de la neuropsicología y la psiquiatría cognoscitiva, la psicología del desarrollo cognoscitivo, la neurociencia cognoscitiva y la neurogenética, la genética del comportamiento y la ciencia computacional del proceso neuronal (Repovs y Bresjanac 2006).

En términos muy amplios, podemos iniciar señalando que, la presente investigación indaga el enlace entre la vivencia, representada por la percepción y el procesamiento de estímulos, y la experiencia, representada por el desempeño en la resolución de tareas que involucran diferentes tipos de memorias. El resultado primordial de la experiencia es el vínculo estable de las representaciones perceptuales y conceptuales en forma de memoria, esto es en aprendizaje (Thompson y Madigan 2005). La confrontación con estímulos internos y/o externos necesariamente está ligada al procesamiento de información que demanda mecanismos y procesos que involucran varios tipos de memoria, sea de trabajo, corto, mediano o largo plazo, sea verbal, visual, espacial, abstracta, estática, dinámica o secuencial (Baddeley 2012). En todo caso, el aprendizaje efectivo se encuentra estrechamente vinculado con nuestra capacidad de procesar los estímulos que se dan en tiempo real. Por lo tanto, los sistemas de procesamiento de información en tiempo real están íntimamente asociados con todos los tipos de memoria imaginables, representan su substracto cognoscitivo funcional. Adicionalmente, los procesos básicos que sustentan el aprendizaje están determinados por los procesos de neurodesarrollo general, especialmente por la plasticidad que muestran los tejidos neurales; esto implica que, el mecanismo de confrontación y manipulación de los estímulos en tiempo real atraviesa un proceso particular de desarrollo; he aquí el aspecto estructural (Bunge y Wright 2007). Podemos entonces, hacer nuestra la idea de que, las bases neurobiológicas y neurogenéticas que sustentan el andamiaje evolutivamente heredado del procesamiento de estímulos en tiempo real, conocido como memoria de trabajo, debe desplegarse de manera específica hasta alcanzar el nivel de funcionamiento sostenible que posibilita todas las otras formas de aprendizaje y memoria; lo que nos lleva a plantear el supuesto de que, el procesamiento de estímulos denominado memoria de trabajo no es de ninguna manera uno y el mismo desde el inicio, aunque existe una alta probabilidad de que sus bases biogenéticas y evolutivas si lo sean.

Una estrategia válida y ampliamente utilizada para la investigación del proceso de desarrollo de los mecanismos básicos de la memoria de trabajo, ha sido explorar su deterioro a lo largo de la senescencia (Wang *et al.* 2011). También, se han estudiado las particularidades de su desarrollo en niños y niñas con algún tipo de trastorno en el

desarrollo (Henry 2012). Sin embargo, aún se requiere de una mejor delimitación e identificación de baremos, parámetros poblacionales o indicadores referenciales en población general no clínica, que nos permitan establecer con mayor claridad las particularidades de las variantes que consideramos desviaciones de la norma.

Atendiendo a los señalamientos anteriores, la presente investigación pretende aportar insumos en al menos las siguientes direcciones: un mejor conocimiento del desarrollo específico de la memoria de trabajo en niños y niñas durante la infancia; evidencias de validez y confiabilidad del instrumental psicométrico disponible para la evaluación de la memoria de trabajo y los otros tipos de memoria que se le asocian; la pertinencia de modelos empíricos y teóricos más complejos que incorporen varias perspectivas y disciplinas para dar cuenta del desarrollo de la memoria de trabajo; datos referenciales y de criterio en población general no clínica que nos permitan poder tipificar mejor y con mayor certeza las eventuales desviaciones y variantes.

### **Neurobiología de la memoria de trabajo**

En la actualidad contamos con varios modelos comprensivos empíricamente respaldados de la memoria de trabajo (Miyake y Shah 2004; Baddeley 2012); tenemos, además, iniciativas desde una perspectiva desarrollista de los procesos neuropsicológicos asociados con la memoria de trabajo (Bunge y Wright 2007, Tsujimoto *et al.* 2007, Mattay *et al.* 2006, Pushina *et al.* 2005, Swanson 2003, Kemps *et al.* 2000, Pascual-Leone 2000, Baddeley y Hitch 2000, De Ribaupierre y Bailleux 2000, Lorbach y Reimer 1997, Cowan 2005, Miller y Vernon 1996, Henry 2012); pero sobretodo, contamos con una amplia revisión técnica y metodológica que nos permite apropiarnos de instrumentos de medición adecuados para la evaluación de los procesos y mecanismos que enlazan la ruta que va de los genes al comportamiento (Cowan & Morey 2007, Vock y Holling 2007, Luo *et al.* 2006, Owen *et al.* 2005, Colom *et al.* 2004, DeMarie y Ferron 2003, De Geus y Boomsma 2001). De hecho, contamos con un campo establecido de investigación conocido como neurociencia cognoscitiva de la memoria de trabajo, la cual contempla todos los aspectos

neurobiológicos (Osaka, Logie y D'Esposito 2007) y del desarrollo de las diferencias individuales (Conway *et al.* 2007). Estas investigaciones han estimado en estudios con gemelos índices de heredabilidad para la memoria de trabajo entre .27 y .51 (Kremen *et al.* 2007). Aunado a lo anterior, tenemos que, las mediciones psicométricas muestran que la memoria de trabajo se distribuye normalmente en la población no clínica (Alloway 2007); y, en la genética del comportamiento, es considerada un rasgo cuantitativo evidentemente determinado en forma multigénica (Markett, Montag y Reuter 2009).

Miyake y Shah (2004) han propuesto una definición amplia de memoria de trabajo que reunía lo mejor de los resultados obtenidos en su momento; ellos definen la memoria de trabajo como:

*“... aquellos mecanismos o procesos que están involucrados en el control, la regulación y el mantenimiento activo de la información relevante-para-la-tarea en la ejecución de cogniciones complejas, incluyendo tanto tareas que demandan destrezas nuevas como familiares. Ella consiste en un conjunto de procesos y mecanismos y no un “lugar” o “reservorio” fijo en la arquitectura cognoscitiva. No es un sistema completamente unitario, en el sentido de que involucra múltiples códigos representacionales y/o diferentes subsistemas. Los límites a su capacidad reflejan múltiples factores y pueden incluso ser una propiedad emergente de los múltiples procesos y mecanismos que involucra.” (p. 450).*

Antes de proseguir, es importante señalar que, desde la perspectiva de las neurociencia cognoscitiva del desarrollo, se ha aportado evidencia de que las dificultades presentes en el desempeño con tareas de memoria de trabajo están asociadas con las etapas procedurales intermedias del manejo de los estímulos; en términos de arquitectura tanto de la dinámica de la memoria de trabajo y como de los estímulos, esto implica que, son las dificultades con la manipulación ejecutiva después del afrontamiento con el estímulo de entrada las que mejor reflejan las complejidades y determinantes del buen desempeño (Stephane y Pellizzer 2007).

Por su parte, la revisión psicométrica de los instrumentos utilizados en la exploración de la memoria de trabajo, ha demostrado que, básicamente nos enfrentamos con dos tipos de tareas centrales: una verbal-numérica y una visuo-espacial (Vock y Holling 2007). Sin embargo, las complejidades que le introduce el trabajar con estímulos no verbales, abstractos, secuenciales y/o reversos involucran otros elementos de procesamiento de nivel superior en términos cognitivos y neurofuncionales (Baddeley 2003, 2012). Es un hecho que, las dos características fundamentales de la memoria de trabajo que nos permiten evaluar los instrumentos actuales son la capacidad y la velocidad de procesamiento de estímulos (Kane y Miyake 2007, Lynn y Irwing 2007, Polderman *et al.* 2006, Oberauer y Kliegl 2006, Cowan 2005, Oberauer *et al.* 2003, Süß *et al.* 2002, Oberauer *et al.* 2000). Sin embargo, otras complejidades pueden ser estudiadas también a partir de la modificación de la arquitectura de los estímulos y gracias a las tecnologías informatizadas (Oberauer *et al.* 2003).

Retornemos a la definición general de memoria de trabajo de Miyake y Shah (2004). Es oportuno realizar una breve reconstrucción histórica de las ideas que conducen a tal síntesis. En un primer momento, se identificaron los mecanismos celulares básicos de la memoria; en este nivel, entre los supuestos fundamentales más importantes, tenemos -tal y como Santiago Ramón y Cajal sostenía- que, las alteraciones en la eficacia sináptica establecen el mecanismo celular fundamental de la memoria; especialmente, si lo analizamos desde una perspectiva desarrollista que de cuenta de cómo estas alteraciones funcionales podrían tener consecuencias estructurales posteriores. En un segundo momento, se aportaron evidencias de que la especificidad de los mecanismos neuroquímicos y neurobioquímicos involucrados en la neurofisiología de la memoria no sostenían la existencia de “moléculas exclusivas de la memoria”, por el contrario, todo parecía indicar que nos encontramos con un conjunto de adaptaciones de mecanismos moleculares naturales mediante los cuales se regula la actividad sináptica; y, por consiguiente, las variantes genéticas que eventualmente representan alteraciones de cualquiera de los componentes comprometidos en estos mecanismos regulatorios podrían explicar las alteraciones y desviaciones de la memoria como función cognoscitiva, especialmente las variantes con efectos sobre sistemas de neurotransmisión y neuroregulación. En un tercer

momento, se llegó a que, los cambios que se presentan en la memoria no son únicamente el efecto de alteraciones en “células de la memoria” especiales, sino más bien, a las mismas células que ejecutan funciones motoras, moduladoras y sensoriales en la vía refleja. Adicionalmente, era evidente que las células del sistema nervioso presentan un alto nivel de plasticidad. Se requiere de pocas activaciones para iniciar una adaptación del mecanismo celular que respalde la memoria, y no muchas para suscitar el proceso de fijación permanente. Finalmente, era de esperar que en el desarrollo de los diferentes tipos de memoria en el nivel celular se recurra a varios mecanismos, lo que permite que se codifiquen distintas formas de memoria en las mismas células (Osaka *et al.* 2007, Hazy *et al.* 2006, Müller y Knight 2006, Postle 2006, Eichenbaum 2003, Goldman-Rakic 1995).

Los resultados posteriores han demostrado que, los procesos de memoria son diferenciales dependiendo del tejido neuronal, la región de la que estemos hablando y del tipo o los tipos de neurotransmisores, neuromoduladores y/o neuropéptidos que se involucren (Osaka *et al.* 2007). Sobretodo, en el caso particular de la memoria de trabajo, los procesos se asocian con la densidad y termoestabilidad de los receptores, lo cual se presenta en términos neuroanatómicos en forma diferencial a lo largo del desarrollo (Liggins 2009). Por supuesto, estos procesos son dependientes del tipo de estímulo y de las características de la demanda de las tareas que deba ejecutarse con ellos (Smith 2000, D'Esposito 2007, Kravitz *et al.* 2011).

Desde la perspectiva de una teoría sináptica, en la actualidad, dos modelos generales se han propuesto para explicar en el nivel sináptico la memoria de trabajo; por un lado, la teoría de que este tipo de memoria es mantenida por la perseverancia de la actividad en un grupo determinado de neuronas; por el otro, la teoría de que este tipo de memoria es contenida en la eficacia de las conexiones (sinápsis) entre ese grupo de neuronas (Fusi 2008). Según el primer modelo, en el nivel neuronal, la actividad sostenida después del retiro del estímulo explicaría la memoria de trabajo basada en la persistencia de dicha actividad. Esto implica un mecanismo que engloba un número amplio de neuronas interactuando. Primordialmente, un circuito reverberativo, se plantea como opción explicativa. Las neuronas pueden generar impulso eléctrico de gran magnitud (picos) cuando son estimuladas. Estos picos provocan la liberación del neurotransmisor, el cual a

su vez provoca otro impulso eléctrico. Esta secuencia de picos se puede sostener aún sin el estímulo original presente hasta que un mecanismo regulador lo retorne al estado previo, lo estabilice. Los distintos patrones de actividad persistente se asocian con diferentes memorias. Características diferenciales de los estímulos activan patrones diferenciales de actividad persistente (Fusi 2008). Mongillo *et al.* (2008) proponen por su parte que, la memoria reside en la fortaleza sináptica. Efectivamente, la fortaleza sináptica se modula por los picos emitidos por las neuronas presinápticas. Cada pico presináptico disparador reduce el suministro del neurotransmisor a la vez que incrementa la concentración de calcio intracelular. La acumulación de calcio conduce al incremento de la cantidad de neurotransmisor disponible para el próximo disparo. La memoria reside en el estado sináptico y no en la actividad neural; es decir, la memoria reside en el estado de las conexiones sinápticas que pueden ser reactivadas por los estímulos. Un estímulo se mantiene en estado de memoria de trabajo por la facilitación sináptica de corto-plazo mediada por el incremento de los residuos en los niveles de calcio en las terminales presinápticas de las neuronas que codifican el estímulo. La actividad del grupo de neuronas se incrementa de acuerdo con la duración del estímulo, cambiando el estado interno de las conexiones sinápticas al afectar la cantidad de los residuos intrasinápticos de calcio.

### **La memoria de trabajo y el sistema dopaminérgico**

En los niveles neurobioquímico y neurofisiológico, el sistema dopaminérgico se ha visto identificado como uno de los sistemas centrales en los procesos de la memoria de trabajo (Bertolino *et al.* 2006, Floresco 2006, Tanaka 2006, Wise 2004, Jay 2003). Por supuesto, el sistema dopaminérgico y sus diferentes vías representa un ámbito demasiado amplio de estudio como para pretender reseñarlo en su totalidad. La presente investigación se centra únicamente en dos elementos que intervienen en la regulación catabólica y anabólica de la dopamina y que repetidamente han sido considerados en la investigación de la memoria de trabajo; específicamente, el autoreceptor de membrana D2 y la enzima

Catecol-O-metiltransferasa (COMT), relevante en el proceso de degradación postsináptica de la dopamina.

Las neuronas dopaminérgicas, entre 300000 y 400000 en humanos, se hallan primordialmente en tres núcleos: sustancia negra *pars compacta*, área ventral tegmental y núcleo arcuato. Extensas rutas que se originan en estas áreas se proyectan hasta el neocórtex, la corteza cerebral, las estructuras límbicas y el hipotálamo (Harsing 2008). Dentro de la corteza cerebral, resulta de interés especial para nuestro estudio la corteza prefrontal. Estudios recientes con seres humanos y otros primates han demostrado su importancia en el procesamiento de información de orden superior. De hecho, estos resultados señalan algunas variantes genéticas para el gen COMT con efectos en los procesos cognoscitivos de orden superior vinculados con la corteza prefrontal (Dickinson y Elvevåg 2009).

Durante la actividad neuronal, la dopamina es liberada de sus vesículas de almacenamiento. La cantidad almacenada y liberada depende de la capacidad disponible almacenada, de la proporción en que las vesículas son descargadas y recargadas y de la proporción en que nuevas vesículas son formadas. La degradación de la dopamina se efectúa por dos vías diferentes: en el nivel neurocitoplasmático, experimenta desaminación oxidativa y es convertida en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) por la Monoaminaoxidasa (MAO) localizada en la membrana externa mitocondrial; en el nivel extracelular, la dopamina que no se encuentra unida a los receptores es metilada y convertida en O-metil-dopamina por la enzima COMT. Los dos productos de la degradación sufren transformación enzimática antes de dar origen al metabolito inactivo más importante de la dopamina, el ácido homovanílico (HVA). Parte de la dopamina liberada al espacio sináptico regresa a la neurona presináptica gracias al mecanismo de recaptura de la membrana neuronal, en el cual intervienen transportadores dependientes de  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ ; por otra parte, autoreceptores en la membrana presináptica sirven para el monitoreo que conduce a la interrupción o inducción de la liberación del neurotransmisor (Siegel *et al.* 2006). Al igual que otros neurotransmisores, la dopamina no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, sin embargo, sus precursores, la fenilalanina y la tirosina, si lo logran. La síntesis inicial de la dopamina se realiza en las terminales de los



nervios a partir de la tirosina en un proceso de dos pasos: el primero, lleva a la catálisis por medio de la tirosina hidroxilasa que produce dihidroxifenilalanina (DOPA), este proceso demanda de la tetrahidropterina y del oxígeno como cofactores; en el segundo paso, la L-DOPA es descarboxilada por la enzima citosólica DOPA descarboxilasa. La síntesis final de la dopamina se lleva a cabo en el citosol, y luego es internalizada vesículas presinápticas específicas. La dopamina se libera a la hendidura sináptica por acción de los potenciales de acción y a través de mecanismos dependientes de calcio. El resultado de su liberación puede ser tanto la activación como la inhibición de la neurona post-sináptica. La señal dopaminérgica termina al removerse la dopamina de la hendidura sináptica mediante mecanismos recaptadores específicos, aquí interviene el transportador para dopamina (DAT) y la enzima COMT (Bohlen y Halbach 2006). Se han reportado claros indicios de que la densidad y el funcionamiento de los receptores de membrana para la dopamina juegan un papel importante en los procesos de memoria de trabajo (Kellendonk 2006).

Las técnicas de clonación molecular han llevado a la identificación de cinco tipos de receptores dopaminérgicos, diferenciados en dos familias nombradas como  $D_1$  y  $D_2$ . Los receptores de la familia  $D_1$  (subtipos  $D1$  y  $D5$ ) actúan se caracterizan por activar la enzima adenilato ciclasa, lo cual aumenta los niveles intracelulares de AMPc. Los subtipos de la familia  $D_2$  ( $D2$ ,  $D3$  y  $D4$ ) actúan inhibiendo la formación de Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc), activan canales de potasio y reducen la entrada de iones de calcio. Los receptores de la familia  $D_1$  son postsinápticos y los de la familia  $D_2$  postsinápticos y presinápticos. Esta comprobado que los efectos de agonistas y antagonistas de los dos tipos de receptores dependerán de la densidad de ellos en las estructuras encefálicas y de la sensibilidad que presentan en respuesta a la dopamina (Hirvonen et al. 2005, Liggins 2009). La evidencia señala que los receptores de la familia  $D_1$  son mayoritarios en las proyecciones nigroestriadas y mesolímbicas y que la familia  $D_2$  lo son en las proyecciones mesocorticales. El gen del receptor subtipo  $D_2$  DRD2, gen de nuestro interés, fue originalmente clonado de tejido de rata en 1988 por Bunzow y colaboradores, un año después se hizo lo mismo para el gen humano (Bohlen y Halbach 2006). El gen humano se encuentra ubicado en el cromosoma 11q23. Los análisis moleculares indican que existen sutiles diferencias incluso dentro de las mismas especies. La diferencia principal está en la

presencia de 29 aminoácidos en la tercera asa intracelular, dando como resultado dos isoformas, una larga (D2L o D2A) y una corta (D2S o D2B) (Bohlen y Halbach 2006, Siegel *et al.* 2006).

Todos los receptores identificados son miembros de los denominados superfamilia de receptores acoplados a proteína G, los cuales se caracterizan por presentar siete dominios transmembrana hidrofóbicos. En el caso de los receptores de dopamina, estos contienen un residuo aspártico y dos residuos de serina en los dominios transmembrana 3 y 5, con los cuales se ligan a los grupos amino e hidroxilo de la dopamina, ellos sufren modificaciones postraduccionales, entre las cuales tenemos glicosilaciones, palmitoilaciones y fosforilaciones (Harsing 2008). La unión de la dopamina con su receptor inicia un cambio conformacional en el receptor de membrana que altera la proteína G, la cual a su vez se encuentra acoplada a un canal iónico o a un sistema de segundos mensajeros. Como consecuencia de la estimulación postsináptica de los receptores DRD1 y DRD2, se inhiben o activan cascadas de señales que llevan a la fosforilación de la dopamina y de la fosfoproteína regulada por el AMPc DARPP-32; esta proteína se encuentra en la ruta de señalización que tiene un rol central en la transducción de señal intraneural (Harsing 2008). La estimulación de receptores DRD2 conduce a la estimulación calcio dependiente de la proteinfosfatasa 2B. Los receptores postsinápticos DRD2 se encuentran asociados con las vías de señalización intracelular, los presinápticos regulan la liberación y la síntesis de la dopamina, tanto como los disparos de la actividad de las neuronas dopaminérgicas. Los autoreceptores se encuentran en el soma, las dendritas y en las terminales nerviosas de las neuronas (Harsing 2008).

Una de las rutas más significativas del sistema dopaminérgico para nuestro estudio se asocia con la corteza prefrontal. La corteza prefrontal se compone de al menos tres grandes áreas diferenciadas citoarquitectónicamente y en función de su conectividad, áreas ventromedial, ventrolateral y dorsolateral. Estas áreas han sido asociadas a las principales funciones ejecutivas; incluyendo, a la memoria de trabajo (Liggins 2009). Específicamente, el sistema dopaminérgico mesocortical se origina en el área tegmental ventral y de ahí se proyecta hacia las áreas orbitofrontal, medial, dorsolateral y la región cingulada de la corteza prefrontal. Si bien los receptores DRD1 se presentan en altas densidades en las

áreas corticales señaladas y en el estriado, los DRD2 se muestran en altas densidades en el estriado y bajas en la corteza prefrontal (Liggings 2009).

La evidencia sobre los efectos específicos del receptor DRD2 sobre la memoria de trabajo es amplia. Al aplicar agonistas al receptor DRD2, algunos estudios han encontrado un efecto facilitador (Kimberg y D'Esposito 1997, Kimberg *et al.* 2003; mientras otros, muestran deterioro de la ejecución después de administrar antagonistas (Luciana y Collins 1997; Metha *et al.* 2004). También hay estudios que no ha encontrado efecto alguno (Muller *et al.* 1998). Sin embargo, la evidencia más sólida señala que los receptores DRD2 juegan un papel específico sobre el desempeño en tareas de memoria de trabajo; a saber, en la facilitación del manejo de los aspectos espaciales. Se ha visto que al administrar antagonistas como Haloperidol, la ejecución en este tipo de pruebas se deteriora (Luciana y Collins 1997). Adicionalmente, se ha reportado que ratones que carecen de receptores DRD2 presentan problemas para ejecutar la fase reversa del aprendizaje en las tareas del cambio de atención, indicando ausencia de flexibilidad cognitiva (DeSteno y Schmauss 2009).

### **El polimorfismo C957T DRD2 y la memoria de trabajo**

El polimorfismo C957T (rs6277) del receptor de membrana DRD2 para la dopamina es la variante más citada en la literatura asociada con desempeño diferencial usualmente menor en tareas de memoria de trabajo en humanos (Xu *et al.* 2007, Hänninen *et al.* 2006). Estudios *in vitro*, en células CHO-K1 transfectadas con la variante humana, han evidenciado que, en comparación con las células portadoras de gen silvestre las portadoras de la variante 957T muestran un decremento de hasta el 50% en la síntesis de la proteína a los 60 minutos. Este efecto se asocia primordialmente con la estabilidad de ARNm y la densidad de expresión del receptor debido al cambio en la estructura secundaria provocada por esta variante; la cual, por consiguiente resulta ser sinónima pero no “silenciosa”. La elevada frecuencia alélica del genotipo T en la población general sugiere que la presencia de este polimorfismo tiene pocos efectos deletéreos (Duan *et al.* 2003).

Al estudiar el efecto sobre el potencial de unión de DRD2 que la presencia del polimorfismo tiene *in vivo* en humanos, provenientes de población no clínica, utilizando Craclopride y Tomografía por Emisión de Positrones (PET), se encontró que, los individuos con el alelo 957T presentan una disponibilidad diferencial estadísticamente significativa del receptor DRD2 en el nivel estriatal. El polimorfismo muestra un efecto sobre el potencial de unión (Binding Potential) de DRD2, el mayor potencial se encontró en T/T, un potencial intermedio en C/T y el más bajo en el genotipo C/C. Debemos agregar que un porcentaje en la varianza de potencial de unión se explica por la edad (Hirvonen *et al.* 2005).

De particular interés para este estudio, es el hecho de que, se ha reportado que, el efecto de la variante C957T sobre la capacidad en la memoria de trabajo visuoespacial es modulado por la presencia de otros polimorfismos funcionales; específicamente, polimorfismos de genes de receptores nicotínicos (Markett, Montag y Reuter 2009).

### **El polimorfismo Val158Met COMT y la memoria de trabajo**

Las evidencias de que las alteraciones en la enzima COMT tienen un efecto diferencial en el desempeño de tareas que involucran memoria de trabajo, específicamente, el polimorfismo Val158Met son abundantes (Bosia 2007, Xu *et al.* 2007, Woodward *et al.* 2007, Meyer-Lindenberg y Weinberger 2006). COMT es la enzima responsable de la degradación de las catecolaminas, incluyendo la dopamina; ella da cuenta de más del 60% de la degradación metabólica de la dopamina en la corteza prefrontal y su genotipo ha sido claramente asociado, utilizando estudios de fMRI, con la actividad prefrontal durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo (Bolton *et al.* 2010).

El gen para COMT se ubica en el cromosoma 22q11. La proteína existe en dos formas dependiendo del punto de arranque en el sitio de inicio en la transcripción, una forma soluble (S-COMT), la cual está presente predominantemente en los nervios de los sistemas periféricos y una ligada a membrana (MB-COMT), la cual es abundante en el cerebro en general (Dickinson y Elvevåg 2009). En humanos el gen presenta una variante altamente funcional y común en su secuencia en el exón 4, una sustitución de una valina

(Val) por una metionina (Met) en la secuencia peptídica. Esta sustitución tiene un efecto sobre la termoestabilidad de la proteína y puede reducir la actividad enzimática en más del 50% en el cerebro humano. Lo anterior lleva a suponer que la mayor estabilidad del alelo Val se asocia con mayor degradación y menos dopamina sináptica que el alelo Met (Dickinson y Elvevåg 2009, Meyer-Lindenberg y Weinberger 2006, Meyer-Lindenberg *et al.* 2006). Por su parte, estudios con fMRI han mostrado que la presencia del polimorfismo se asocia en forma diferencial, de acuerdo con la edad, con la densidad menor de la presencia del receptor en la materia gris y blanca; esto último, únicamente en el caso de las mujeres (Zinkstok *et al.* 2006). En forma similar, Aguilera *et al.* (2008) ha encontrado que los portadores del alelo Val se encuentran en desventaja frente a los portadores del alelo Met en tareas que demandan secuenciación de números y/o letras, las cuales requieren no solo mantener información sino también manipularla activamente.

Sin embargo, otros estudios no han logrado asociar la presencia de la variante con la ejecución de las tareas de memoria de trabajo, particularmente con los aspectos vinculados con el almacenaje simple o el mantenimiento temporal de un orden determinado o la actualización de la información (Bruder *et al.* 2005).

El efecto de la presencia de este polimorfismo ha sido estudiado también en niños. En varones se ha visto un claro efecto sobre la ejecución de tareas asociadas con las funciones ejecutivas, particularmente en memoria de trabajo; en general, su asociación con el decremento del coeficiente intelectual verbal ha sido significativo durante la pubertad. Este efecto no se encontró en el caso de las niñas (Barnett *et al.* 2007, 2009).

### **Interacción entre C957T DRD2 y Val158Met COMT y la memoria de trabajo**

El efecto de la interacción de la presencia conjunta de los polimorfismos rs6277 y rs4680 ha sido también estudiado. Xu *et al.* (2007) exploraron en sujetos provenientes de población no clínica el efecto de la interacción y el desempeño en el test de posición serial de palabras. No encontraron relación alguna entre genotipo e inteligencia general, pero si entre el genotipo para DRD2 y la ejecución en una de las tareas de la serie sobre memoria de trabajo, en el test de la posición serial de palabras; los sujetos con C/C tenían

desempeños menores que sus iguales T/T y C/T, entre T/T y C/T no encontraron diferencias. Al realizar el análisis del efecto de la interacción, ellos encontraron que, el efecto anterior aumentó, sobretodo en el paso a series de seis palabras desde las cinco palabras, el efecto se da únicamente para el genotipo Met/Met en COMT.

## **Objetivo general**

Determinar si existe asociación entre la presencia de los polimorfismos C957T DRD2 y Val158Met COMT y el desempeño diferencial en la ejecución en pruebas para evaluar memoria de trabajo en una muestra de niños y niñas costarricenses cuyas edades oscilan entre los 7 y los 13 años, sus padres, madres y un(a) hermano(a).

## **Objetivos específicos**

- Establecer si el desempeño en la ejecución de tareas que involucran memoria de trabajo refleja un proceso diferencial de desarrollo asociado con la edad mediante la aplicación de un modelo de captura de datos transverso-secuencial.
- Estimar los valores de la heredabilidad en sentido amplio de los rasgos dinámico cognoscitivos (capacidad, velocidad de procesamiento) asociados con la memoria de trabajo.
- Determinar las frecuencias alélicas y distribuciones genotípicas de los polimorfismos C957T DRD2 y Val158Met COMT en una muestra de niños y niñas costarricenses, sus padres y madres.
- Determinar la asociación entre el desempeño en la ejecución de tareas que involucran memoria de trabajo y la presencia de los polimorfismos C957T DRD2, Val158Met COMT y su interacción en una muestra de niños y niñas costarricenses y sus padres y madres.
- Ejecutar un modelaje mediante ecuaciones estructurales del desarrollo de la memoria de trabajo.

## **Hipótesis**

1. Existe una heredabilidad moderada (40% a 50%) de las habilidades cognitivas asociadas con la resolución de tareas que involucran memoria de trabajo.
2. Existe un desarrollo progresivo aumentativo entre los 7 y los 13 años, estabilidad durante la adolescencia y adultez temprana y decaimiento en la adultez media y tardía en el desempeño de tareas que involucran memoria de trabajo.
3. Existe un desempeño diferencial (descendente) en el desempeño de tareas que involucran memoria de trabajo entre personas portadores de genotipos C/C, C/T y T/T en relación con el polimorfismo C957T DRD2.
4. Existe un desempeño diferencial (descendente) en el desempeño de tareas que involucran memoria de trabajo entre personas portadores de genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met en relación con el polimorfismo Val158Met COMT.
5. Existe un efecto interactivo aumentativo entre los polimorfismos C957T DRD2 y Val158Met COMT en la varianza explicada en el desempeño de tareas que involucran memoria de trabajo.



## **Método**

### **Diseño del estudio**

El presente estudio se basa en un diseño clásico de análisis de asociación entre los genotipos para dos polimorfismos de un único nucleótido y una serie de rasgos cuantitativos que dan cuenta de endofenotipos cognoscitivos. Para cada polimorfismo tenemos dos alelos y tres eventuales genotipos. Hemos reclutado niños y niñas de educación primaria como sujetos de interés central, posteriormente se han evaluado ambos padres y un(a) hermana(o). Esto último nos permitió realizar cálculos de heredabilidad de los rasgos. Utilizando trios hemos realizado análisis de asociación para ambos padres y el/la niña(o) de interés, o bien de ambos padres y el/la hermana(a). En términos psicométricos, este estudio se basa en un diseño correlacional transversal secuencial de sujetos de diferentes edades.

### **Condiciones del estudio y procedimiento**

Los niños y las niñas de interés central fueron reclutados en diferentes centros educativos públicos y privados del Gran Área Metropolitana de San José, cantón central de San José, de Heredia y de Alajuela. Con el correspondiente permiso de los (las) directoras (es) de centros educativos, se localizaron en las aulas niños que pertenecieran a familias nucleares con al menos un(a) hermano(a) del mismo padre y madre, se les enviaron a los padres una carta explicativa y la solicitud de aprobación para participar en el estudio. Las familias que dieron su aprobación se contactaron telefónicamente y se establecieron citas para visitar sus hogares. Se obtuvieron los consentimientos y asentimientos informados utilizando los formularios previamente aprobados por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica. La mayoría de los niños fueron evaluados psicométricamente y se recolectaron las muestras de salivas en sus escuelas o colegios, en forma individual y

aislados; prácticamente la totalidad de los padres y hermanos(as) fueron evaluadas(os) en sus hogares, en forma individual y aislada. Las evaluaciones se realizaron en una sola sesión de aproximadamente cincuenta minutos por sujeto. Primero se les solicitó a los participantes que se enjuagaran la boca con agua para evitar restos de comida, luego se procedió a evaluarlos en las pruebas de memoria de trabajo, luego las de velocidad de procesamiento de información y finalmente en las de memoria no verbal inmediata. Al finalizar las evaluaciones se recolectaron las muestras de saliva y se mantuvieron en frío en una hielera hasta entregarlas el mismo día o el día siguiente al laboratorio para la extracción del ADN y el correspondiente genotipado. Las evaluaciones y recolecciones de muestras se realizaron entre septiembre del 2010 y junio del 2012.

### **Muestra**

Se visitaron en total 23 centros educativos. Todos(as) los(as) niños(as) cuyas familias presentaban la composición requerida, entre el segundo y el sexto grado escolar, recibieron una carta de invitación para participar en el estudio dirigido a sus padres. Inicialmente, 100 familias presentaron interés, pero únicamente 70 de ellas reunieron las condiciones adecuadas para participar en el estudio. Debían ser familias nucleares, de padres costarricenses y con al menos dos hijos dispuestos a colaborar; además, ninguno debía presentar trastornos psicológicos o psiquiátricos en su historial y en sus familias inmediatas de origen, ninguno de sus miembros debía estar tomando algún tipo de medicación que afectara el desempeño en pruebas cognoscitivas y debían presentar el nivel de escolaridad primaria completa o superior. Posterior al primer contacto y después de obtener los consentimientos informados por parte de ambos padres, solamente 46 familias pudieron ser tomadas para los análisis; en el resto de los casos, resultó imposible que los padres finalmente colaboraran en las evaluaciones psicométricas. De las 46 familias, se perdieron cuatro (8.7%) debido a que los procesos de extracción del ADN o genotipado no fueron exitosos y no se tuvo oportunidad de repetir la recolección de las muestras. En seis de las familias (13.6%) se presentaron errores de herencia mendelianos en el contraste de

los genotipos de los padres con uno(a) o dos de sus hijos(as). En cuatro familias el error mendeliano se presentó con el hermano(a), en una con ambos hijos(as) y en una con el hijo de interés central.

### **Variables medidas**

Los participantes en el estudio fueron evaluados en su desempeño en tareas que miden memoria de trabajo, memoria de corto plazo, velocidad de procesamiento de la información y memoria no verbal inmediata. Las anteriores medidas representan rasgos cuantitativos y presentan una distribución normal en población no clínica (Alloway 2007). En el presente estudio, dada la inexistencia de baremos para muestras nacionales, en los análisis que se indiquen los puntajes brutos obtenidos por los ejecutantes fueron transformados a puntuaciones estandar (z) utilizando como grupos de referencia los sujetos agrupados en tres rangos de edad: entre 7 y 11, entre 12 y 18 y mayores de 18. Esta agrupación se asocia con el inicio de la pubertad y el inicio de la adultez (Alloway 2007).

Los padres y las madres reportaron sus años de educación formal. Esta variable ha mostrado ser, sobretudo en el caso de la madre, uno de los principales predictores en desempeño de los hijos en pruebas generales de inteligencia fluida (Alloway *et al.* 2004); por consiguiente, también se ha asociado con el desempeño en pruebas de memoria de trabajo en los hijos.

Adicionalmente, los participantes fueron genotipados en dos polimorfismos del sistema dopaminérgico, uno del gen del receptor DRD2 de membrana y el otro del gen de la enzima de degradación de la dopamina COMT.

#### *Medidas de memoria de trabajo y memoria de corto plazo*

Las medidas de desempeño en tareas de memoria de trabajo fueron tomadas utilizando el test automatizado AWMA (Automated Working Memory Assessment) desarrollado por Alloway (2007) y comercializado por Pearson-Harcourt Assessment <sup>(TM)</sup>;

específicamente, la versión castellana-argentina (Injoque-Ricle *et al.* 2011). Este conjunto de pruebas se diseñaron sobre la base del modelo multicomponencial de Baddeley y Hitch (Baddeley 2003, 2012) para evaluar memoria de corto plazo y memoria de trabajo utilizando muestras normativas de sujetos desde los 4 años hasta los 22 años de edad. Por consiguiente, puede ser utilizada en niños, adolescentes y adultos, siempre y cuando se tenga el cuidado de estandarizar los resultados de acuerdo con los grupos de edad.

La presentación automatizada de las pruebas, mediante ordenador, reduce el error experimental. Las pruebas seleccionadas evalúan la memoria verbal y visuoespacial de corto plazo y de trabajo. Estas pruebas involucraron el almacenaje y el procesamiento de los estímulos.

Cada sujeto fue evaluado en forma individual y aislado en un área libre de distracciones, la mayoría de las veces en la escuela para el caso de los niños, o bien en el hogar para el caso de los padres, madres y hermanos mayores. El test completo se compone de 12 subpruebas, el cual puede ser aplicado en una versión larga para efectos de diagnóstico; o bien, con intenciones de investigación, como en nuestro caso, en una versión corta con únicamente seis de las subpruebas. Todas las pruebas utilizadas fueron inicialmente aplicadas en diez casos pilotos por cada uno de los asistentes de investigación que las aplicaron. Todos los asistentes fueron entrenados por el investigador principal. En total se trabajó con 5 estudiantes egresados de la carrera de psicología como asistentes. Las seis pruebas seleccionadas fueron ejecutadas por los participantes en la misma secuencia, siguiendo las recomendaciones de las autoras originales para asegurar variación en la demandas de las tareas y reducir la fatiga. Las pruebas fueron ejecutadas en una única sesión, la cual duró en promedio cerca de 45 minutos en niños y 50 minutos en adultos y adolescentes. Las pruebas fueron presentadas en computadoras portátiles con pantalla de 15 pulgadas y procesadores Pentium IV. Las instrucciones fueron presentadas a los sujetos directamente de los archivos de sonido de la computadora. Inmediatamente después de las instrucciones generales, venían ensayos de práctica y acostumbramiento y luego los ensayos definitivos. A los participantes que no comprendieron bien el ejercicio la primera vez, se les repitieron los ensayos de práctica y acostumbramiento. Los ensayos definitivos se presentaron en series de bloques con niveles diferenciados crecientes de dificultad, cada

bloque consistió de un máximo de seis ensayos si se lograba alcanzar el máximo de éxito. Una vez iniciada la prueba, el experimentador no debió intervenir con explicaciones detalladas, limitándose a registrar la respuesta del(la) ejecutante utilizando la tecla con la flecha hacia la derecha, cuando la respuesta era correcta, o la flecha hacia la izquierda cuando la respuesta era incorrecta. El experimentador tuvo a su disposición las respuestas correctas e incorrectas para cada caso. El participante no debió tocar en ningún caso las teclas del computador, únicamente señalar la opción correcta. El programa de computación de la prueba calificó automáticamente las respuestas y proseguió o detuvo la prueba de acuerdo con las reglas de aciertos y desaciertos.

Para evaluar la memoria verbal de corto plazo se utilizó la prueba “Recuerdo de Dígitos”. En esta prueba el ejecutante escucha primero una secuencia de dígitos y debe recordarlos y decirlos inmediatamente en el mismo orden. La cantidad de dígitos a recodar va aumentando hasta un máximo de siete dígitos.

Para evaluar la memoria verbal de trabajo se utilizaron dos pruebas, el “Recuerdo del Conteo” y el “Recuerdo Inverso de Dígitos”. En Recuerdo del Conteo, al ejecutante se le presenta un arreglo de círculos rojos y triángulos azules, se le pide que cuente el número de círculos en el arreglo y luego debe recordar el número de círculos que contó. En Recuerdo a la Inversa de Dígitos, el ejecutante debe recordar una secuencia de dígitos pero decirlos en el orden inverso a su presentación.

Para evaluar la memoria de corto plazo visuoespacial se utilizó la prueba “Matriz de Puntos”. Al ejecutante se le muestra en una retícula cuatro x cuatro un punto rojo, luego debe recordar en la misma retícula sin puntos en que posición se encontraba inicialmente. La cantidad de puntos a recordar va aumentando en cada ensayo.

Para evaluar la memoria visuoespacial de trabajo se utilizaron dos pruebas, “Figura Diferente” y “Recuerdo Espacial”. En Figura Diferente al ejecutante se le presentan tres formas, cada una de ellas dentro de una cuadrícula de tres cuadrado y debe identificar cuál es la dispareja. Luego se le presenta la cuadrícula vacía y debe recordar la localización de la figura dispareja tocando la pantalla. En Recuerdo Espacial, el participante se enfrenta con una imagen que contiene dos formas, en donde la de la derecha tiene un punto rojo encima de ella. El individuo procede a identificar si la forma de la derecha es la misma u opuesta

que la de la izquierda, dado que la figura con el punto rojo puede estar rotada. En cada ensayo, el ejecutante debe recordar la localización de cada punto rojo en la figura en el correcto orden, al señalarlo en una figura con tres posiciones posibles.

La correlación intraclase para las seis pruebas de memoria de trabajo en la muestra total válida en el presente estudio fue .85, con un intervalo de confianza del 95% entre .81 y .89.

### *Medidas de la velocidad en el procesamiento de la información*

La velocidad de procesamiento de la información se midió utilizando las pruebas WISC-IV de David Wechsler (2005) en el caso de los niños y el WAIS-III de David Wechsler (2002) en el caso de los adultos; ambos tests son comercializados por la Editorial Paidós <sup>(TM)</sup>. Estas subpruebas se ejecutan utilizando cuadernillos de aplicación y lápiz. Velocidad de Procesamiento mide la capacidad para focalizar la atención y concentración, explorar, ordenar y discriminar información visual con rapidez y eficacia. Se utilizaron las subpruebas Búsqueda de Símbolos y Claves, las cuales no sólo dan cuenta de las habilidades de rapidez asociativa sino también de capacidad de aprendizaje, percepción visual, coordinación visuo-manual, atención, motivación y resistencia frente a tareas repetitivas.

En Búsqueda de Símbolos el ejecutante debe indicar, en un tiempo limitado, si uno o varios símbolos coinciden con un grupo de símbolos que se presentan. En Claves, el ejecutante debe copiar símbolos emparejados con números o formas geométricas (según la edad); primero debe prestar atención al número y luego copiar la forma que le corresponde en un tiempo limitado. La correlación intraclase para las dos pruebas en Velocidad de Procesamiento de la Información en la muestra total en el presente estudio fue de .82 con un intervalo de confianza del 95% entre .75 y .87.

### *Medidas de memoria no verbal inmediata*

La memoria no verbal inmediata fue evaluada utilizando dos subpruebas del test TOMAL-2 de Reynolds y Voress (2007), comercializado por PRO-ED Company <sup>(TM)</sup>; a saber, la subprueba “Memoria Visual Abstracta” y “Memoria Visual Secuencial”. Estas subpruebas se ejecutan utilizando un portafolio con las imágenes y una hoja de respuestas correctas que llena el experimentador. En Memoria Visual Abstracta el ejecutante debe recordar en forma inmediata una figura abstracta sin sentido que se le presenta primero durante 5 segundos, dentro de una serie de figuras similares que se le presentan después. En Memoria Visual Secuencial, el ejecutante debe recordar la secuencia en que se le presentan una serie de diseños geométricos sin sentido. En las dos subpruebas, dada la naturaleza de las imágenes, no es posible apoyarse en pistas verbales para el recuerdo. La correlación intraclase para las dos pruebas de memoria no verbal inmediata en la muestra total en el presente estudio fue de .32 con un intervalo de confianza del 95% entre .06 y .50.

### *Correlaciones entre medidas de memoria*

Con el propósito de ofrecer evidencias para valorar la validez de constructo de las pruebas utilizadas se calcularon las correlaciones entre las medidas de memoria. Tal y como puede observarse en el cuadro No. 1, y como se desprende de las correlaciones intraclase antes reportadas, las pruebas de memoria de trabajo y memoria de corto plazo, evaluadas mediante las subpruebas del test AWMA, presentan correlaciones moderadas o altas entre sí; esto apoyaría el tratarlas en conjunto como un constructo unificado. Las pruebas de memoria de trabajo y corto plazo presentan correlaciones moderadas y altas con las pruebas de velocidad de procesamiento de la información medidas mediante los test más establecidos del WISC-IV y WAIS-III; lo cual, sugiere un fuerte apoyo para la validez convergente de los constructos involucrados. En el caso de las pruebas de memoria no verbal inmediata medidas mediante el test TOMAL-2, nos encontramos que la subprueba Memoria Visual Abstracta presenta correlaciones moderadas y bajas con las demás pruebas; en el caso de la subprueba de Memoria Visual Secuencial presenta una relación

baja y leve con la memoria visuoespacial de corto plazo y memoria verbal de trabajo; no se presenta correlación significativa entre las subpruebas para memoria no verbal inmediata. Por consiguiente, los constructos evaluados por las subpruebas del AWMA se nos muestran como mejor definidos y cercanos entre sí, independientes a los evaluados por las pruebas de velocidad en el procesamiento de información y las de memoria no verbal inmediata. Las pruebas de velocidad en el procesamiento de información se diferencian adecuadamente y relacionan estrechamente entre ellas. Los constructos evaluados con las pruebas de memoria no verbal inmediata son los más distantes y diferentes del resto en términos de las varianzas compartidas, inclusive entre el componente abstracto y el secuencial en su interior.

**Cuadro No. 1. Correlaciones entre medidas de memoria**

|                             |      | Matriz de puntos | Recuerdo de Dígitos | Recuerdo Inverso de Dígitos | Figura Diferente | Recuento Espacial | Recuerdo del Conteo | Búsqueda de Símbolos | Claves | Memoria Visual Secuencial |
|-----------------------------|------|------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|---------------------|----------------------|--------|---------------------------|
| Recuerdo de Dígitos         | R    | .460**           |                     |                             |                  |                   |                     |                      |        |                           |
|                             | Sig. | .000             |                     |                             |                  |                   |                     |                      |        |                           |
|                             | N    | 133              |                     |                             |                  |                   |                     |                      |        |                           |
| Recuerdo Inverso de Dígitos | R    | .346**           | .470**              |                             |                  |                   |                     |                      |        |                           |
|                             | Sig. | .000             | .000                |                             |                  |                   |                     |                      |        |                           |
|                             | N    | 133              | 133                 |                             |                  |                   |                     |                      |        |                           |
| Figura Diferente            | R    | .592**           | .492**              | .540**                      |                  |                   |                     |                      |        |                           |
|                             | Sig. | .000             | .000                | .000                        |                  |                   |                     |                      |        |                           |
|                             | N    | 133              | 133                 | 133                         |                  |                   |                     |                      |        |                           |
| Recuerdo Espacial           | R    | .434**           | .447**              | .419**                      | .530**           |                   |                     |                      |        |                           |
|                             | Sig. | .000             | .000                | .000                        | .000             |                   |                     |                      |        |                           |
|                             | N    | 133              | 133                 | 133                         | 133              |                   |                     |                      |        |                           |
| Recuerdo del Conteo         | R    | .487**           | .561**              | .583**                      | .598**           | .516**            |                     |                      |        |                           |
|                             | Sig. | .000             | .000                | .000                        | .000             | .000              |                     |                      |        |                           |
|                             | N    | 133              | 133                 | 133                         | 133              | 133               |                     |                      |        |                           |
| Búsqueda de Símbolos        | R    | .475**           | .311**              | .394**                      | .543**           | .397**            | .420**              |                      |        |                           |
|                             | Sig. | .000             | .000                | .000                        | .000             | .000              | .000                |                      |        |                           |
|                             | N    | 133              | 133                 | 133                         | 133              | 133               | 133                 |                      |        |                           |
| Claves                      | R    | .449**           | .252**              | .313**                      | .439**           | .361**            | .268**              | .695**               |        |                           |
|                             | Sig. | .000             | .005                | .000                        | .000             | .000              | .003                | .000                 |        |                           |
|                             | N    | 122              | 122                 | 122                         | 122              | 122               | 122                 | 137                  |        |                           |
| Memoria Visual Abstracta    | R    | .316**           | .164                | .300**                      | .268**           | .224**            | .363**              | .239**               | .198*  |                           |
|                             | Sig. | .000             | .060                | .000                        | .002             | .009              | .000                | .003                 | .020   |                           |
|                             | N    | 133              | 133                 | 133                         | 133              | 133               | 133                 | 150                  | 138    |                           |
| Memoria Visual Secuencial   | R    | .228**           | .073                | .197*                       | .102             | .034              | .099                | .035                 | .107   | .258                      |
|                             | Sig. | .008             | .403                | .023                        | .242             | .694              | .256                | .673                 | .213   | .021                      |
|                             | N    | 133              | 133                 | 133                         | 133              | 133               | 133                 | 150                  | 138    | 151                       |

\* Sig. < .05; \*\* Sig.< .01



## Genotipado

Las muestras fueron colectadas en tubos de 50ml utilizando aproximadamente 10ml de enjuague bucal libre de alcohol; cuando fue necesario se mantuvieron en frío, en una hielera dentro de un refrigerador casero, por un tiempo máximo de un día. Los tubos fueron centrifugados a 3000 rpm durante 15min para recuperar un botón de células y descartar el enjuague. Se agregaron 10ml de buffer 1X SSC al botón de células, se agitó vigorosamente y se repitió la centrifugación a la misma velocidad. Se decantó el sobrenadante y las muestras fueron almacenadas a -20°C por un tiempo no mayor a dos semanas.

Para la extracción del ADN se añadieron 600ml de buffer de lisis [50mM TrisHCL (pH 8), 100 mM EDTA (pH 8) y 0.5% SDS] y se agitó vigorosamente hasta resuspender por completo las células. Se agregaron 0.2 mg de proteinasa K (Sigma-Aldrich, EUA), y se incubó a 37°C durante la noche. Al día siguiente las muestras fueron agitadas y trasvasadas a tubos de 1.5ml y se agregaron 600ml de fenol equilibrado. Las muestras se colocaron en un rotor durante 10min y posteriormente se centrifugaron a 5000rpm durante 5min a 4°C. El sobrenadante fue recuperado y trasvasado a un tubo nuevo donde se agregaron 300ml de fenol y un volumen igual de cloroformo:alcohol isoamílico 24:1 y se repitieron los pasos previos de agitación y centrifugación. El sobrenadante se trasvasó a un tubo nuevo y se agregaron 600ml de cloroformo:alcohol isoamílico 24:1. Se agitó y centrifugó una vez más y se recuperó el sobrenadante en un tubo nuevo.

Para la precipitación del ADN se agregaron 0.3M de acetato de sodio pH5, se mezcló bien y se agregó 1ml de etanol absoluto, invirtiendo el tubo varias veces hasta precipitar el ADN. El ADN fue tomado con un aza, enjuagado en etanol al 80% y posteriormente resuspendido en 60ml de buffer TE [10 mM Tris-HCl (pH 8) y 1 mM EDTA].

Las muestras fueron purificadas con el kit QIAquick según indicaciones del fabricante (Qiagen, Alemania) y cuantificadas por OD con ayuda de un NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, EUA).

### *Análisis del polimorfismo rs4680 COMT, G>A*

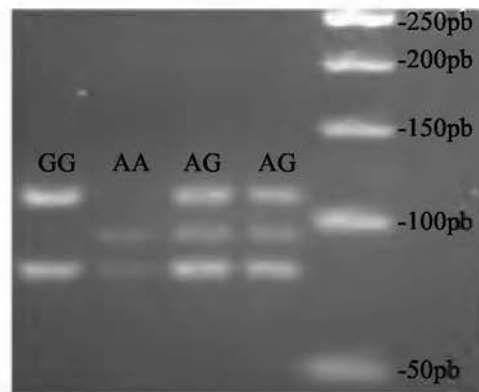
El genotipo del rs4680 del gen COMT fue llevado a cabo mediante un análisis de restricción. Esto debido a que el alelo portador de la variante A presenta un sitio de reconocimiento para la enzima Hin1II, el cual se pierde en presencia de la variante G. Así, al digerir con dicha enzima un producto de amplificación de la región de interés, se generan fragmentos de diferentes tamaños de acuerdo al genotipo.

La amplificación por PCR se realizó utilizando 50ng-100ng de gADN en un volumen total de 25 ml de reacción, conteniendo 1X buffer Flexi (Promega, EUA), 1.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 50 mM de cada dNTP, 0.5 U ADN polimerasa GoTaq (Promega, EUA) y 0.4 mM de cada iniciador COMT-F y COMT-R (Figura No.1), los cuales fueron diseñados con ayuda de la herramienta Primer3Plus (<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi/>). Cada reacción fue cubierta con 20µl de aceite.

La amplificación se llevó a cabo en un termociclador ABI 2720 (Applied Biosystems, USA) mediante un primer paso de desnaturalización a 94°C por 10min, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 94°C durante 30s, alineamiento a 67°C por 30s y extensión a 72°C por 30s, y un paso de extensión final a 72°C por 5 min. Los productos amplificados fueron sometidos a digestión con la enzima Hin1II (Fermentas, EUA). Para ello se emplearon 5ml de producto de amplificación, 1X Buffer G y 2.5U de enzima en un volumen final de 10ml. Estas reacciones se incubaron durante 3h a 37°C y posteriormente la enzima fue inactivada a 65°C durante 20min.

Los fragmentos generados fueron sometidos a electroforesis en gel para ser separados de acuerdo con su peso molecular. Los geles se prepararon utilizando una mezcla de agarosa TopVision (Fermentas) al 1% y 2% de agarosa NuSieve GTG (Lonza, EUA), en buffer TBE 0.5X y teñidos con GelRed (Biotium, EUA). La electroforesis de 5ml del producto digerido fue llevada a cabo a 100V durante 2.5h y posteriormente fueron visualizados por excitación con luz UV para determinar el patrón de bandas. Dentro de la región amplificada mediante PCR la enzima Hin1II presenta dos sitios de corte invariables, por lo se genera un mínimo de tres fragmentos. Los tamaños de los fragmentos para los tres genotipos distintos son los siguientes (Figura No. 1):

- 1- Homocigotas A presentan bandas en 83bp, 96bp, 20pb y 18bp
- 2- Homocigotas G presentan bandas en 83bp, 114bp y 20pb
- 3- Heterocigotas presentan bandas en 83bp, 96bp, 114bp, 20pb, 18bp



**Figura No. 1** Análisis de restricción para cuatro muestras distintas.

**Se muestra el patrón de bandas observado para cada uno de los tres posibles genotipos. Las bandas de 20pb y 18pb no se observan en la imagen.**

#### *Análisis del polimorfismo rs6277 DRD2, C>T*

El análisis del rs6277 del gen DRD2 se realizó por medio de una PCR anidada alelo específica, debido a que el polimorfismo no crea ni elimina un sitio de reconocimiento para alguna endonucleasa de restricción conocida. Para dicho análisis se realizó una PCR primaria utilizando 50ng-100ng de gADN en un volumen total de 10 ml de reacción, conteniendo 1X buffer Flexi (Promega, EUA), 3.25 mM de MgCl<sub>2</sub>, 125 mM de cada dNTP, 0.5 U ADN polimerasa GoTaq (Promega, EUA) y 0.25 mM de cada iniciador DRD2-F y DRD2-R. Estos fueron diseñados con ayuda de la herramienta Primer3Plus.

La amplificación se llevó a cabo en un termociclador ABI 2720 (Applied Biosystems, USA) mediante un primer paso de desnaturalización a 94°C por 10min, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 94°C durante 30s, alineamiento a 60.5°C por 30s y extensión a 72°C por 30s, y un paso de extensión final a 72°C por 5 min. Cada reacción fue cubierta con 20µl de aceite.

Los productos fueron chequeados en geles de agarosa TopVision (Fermentas) al 1.5%, preparados en buffer TBE 0.5X y teñidos con GelRed (Biotium, EUA). Estos fueron visualizados por excitación con luz UV y de acuerdo a la intensidad de los amplicones observados, se prepararon diluciones no mayores a 1:300 de los productos de PCR utilizando agua libre de ADNasas.

Estas diluciones fueron utilizadas para llevar a cabo PCRs secundarias o anidadas alelo específicas en las que, por muestra, se prepararon dos reacciones de amplificación distintas, tomando 1µL de dilución como template para cada una en lugar de gADN. En estas reacciones se emplean iniciadores que traslapan en su extremo 3' con el SNP de interés, de manera que contienen la secuencia específica para alinearse con una de las dos variantes en estudio. Para ello se utilizaron los iniciadores DRD2-R y DRD2-C-F a una concentración final de 1µM cada uno para amplificar alelos portadores de la variante C y los iniciadores DRD2-R y DRD2-T-F en el caso de las reacciones destinadas a la amplificación de alelos T. Los otros componentes de las reacciones se utilizaron a las mismas concentraciones descritas para la PCR primaria y el perfil de termociclaje de esta fue modificado disminuyendo el número de ciclos a 30 e incrementando la temperatura de alineamiento a 70.5°C. Los productos de las dos reacciones de cada muestra fueron chequeados en paralelo en geles de agarosa TopVision (Fermentas) al 1.5%, preparados en buffer TBE 0.5X y teñidos con GelRed (Biotium, EUA). Estos fueron visualizados por excitación con luz UV y el genotipo fue determinado según la presencia o ausencia de productos de amplificación de las reacciones para alelos C y/o T. Así, en heterocigotos se observaron productos amplificados con eficiencias equivalentes en ambas reacciones, mientras que en homocigotos se detectó un amplicón intenso en una sola reacción.

En el cuadro No. 2 se presenta un resumen con la información de los iniciadores que fueron utilizados para el presente estudio.

**Cuadro No. 2. Información de los iniciadores utilizados en el estudio**

| Gen  | Oligonucleótido | Secuencia                   | Tamaño | Tm     | Amplicón |
|------|-----------------|-----------------------------|--------|--------|----------|
| COMT | COMT-F          | 5'-TCGTGGACGCCGTGATTCAGG-3' | 21pb   | 70.9°C | 217pb    |
|      | COMT-R          | 5'-AGGTCTGACAACGGGTCAGGC-3' | 21pb   | 66.0°C |          |
| DRD2 | DRD2-F          | 5'-GAGCTGGAGATGGAGATGCT-3'  | 20pb   | 59.5°C | 244pb    |
|      | DRD2-R          | 5'-TCATGGTCTTGAGGGAGGTC-3'  | 20pb   | 60.0°C |          |
|      | DRD2-C-F        | 5'-TCTCCACAGCACTCCCGA-3'    | 18pb   | 61.6°C | 134pb    |
|      | DRD2-T-F        | 5'-TCTCCACAGCACTCTGA'-3'    | 18pb   | 60.0°C | 134pb    |

### **Análisis de datos y programas estadísticos**

Los análisis descriptivos, psicométricos y multivariados fueron implementados utilizando la versión 19 del paquete SPSS; el modelaje con ecuaciones estructurales se realizó utilizando AMOS 18; la revisión de los datos familiares, errores mendelianos, equilibrio de Hardy-Weinberg y análisis de asociación se ejecutaron utilizando el programa MERLIN 1.1.2; específicamente, el comando –ASSOC (Abecasis, Cardon y Cookson 2000); lo anterior en una plataforma Windows 7.

No se utilizaron procedimientos para inferir genotipos, ni tampoco para evaluar el efecto de la estratificación poblacional en las muestras; lo anterior debido a que, los casos perdidos no se incluyen en los análisis y se trabajó con una muestra no clínica muy pequeña que no representa subgrupo alguno uniformado de la población original. No se trabajó con familias emparentadas. Las comparaciones múltiples se corrigen utilizando el procedimiento de Bonferroni. Los contrastes entre los grupos por genotipo, por sexo, la verificación del efecto de la interacción entre polimorfismos, el efecto de la edad y la covariación de los años de estudio de los padres se hicieron mediante análisis múltiple de varianza y covarianza. El error alpha se estableció en .05.

## Resultados

### Participantes

La muestra definitiva de sujetos válidos para los análisis estuvo compuesta por 151 individuos, agrupados de la siguiente manera: 24 niños y 18 niñas de interés central, 19 hermanos y 20 hermanas, 38 madres y 32 padres. En todos los casos los hermanos y hermanas eran mayores que el niño(a) de interés central. En algunas familias se presentan datos perdidos para la madre, el padre o el(la) hermana(o). En el cuadro No. 3 se presenta el promedio de edad de los subgrupos y promedio de años de educación formal del padre y la madre.

**Cuadro No. 3. Promedios de edad y años de estudio de progenitores**

|                              | Mínimo | Máximo | Media | Desv. Estandar |
|------------------------------|--------|--------|-------|----------------|
| Edad niño(a)<br>N=42         | 7      | 13     | 9.52  | 1.435          |
| Edad hermano(a)<br>N=39      | 9      | 29     | 15.05 | 4.701          |
| Edad madre<br>N=38           | 32     | 59     | 40.95 | 5.891          |
| Edad padre<br>N=28           | 33     | 61     | 45.25 | 7.607          |
| Años educación madre<br>N=28 | 6      | 23     | 14.43 | 5.073          |
| Años educación padre<br>N=27 | 6      | 22     | 15.26 | 5.043          |

### Patrones de desarrollo de las medidas de memoria

Las medidas de memoria utilizadas en esta investigación dan cuenta de indicadores de rasgos cuantitativos, ellas nos ofrecen información sobre la cantidad de aciertos que los sujetos han mostrado en los ensayos que componen las subpruebas. Tengamos presente que, en el momento en que se presentan dos errores, la subprueba se suspendió

automáticamente y se calculó el puntaje bruto obtenido por la persona. Por consiguiente, los puntajes alcanzados son un buen indicador de la capacidad en el subcomponente de la memoria que representa cada una de las medidas. En el cuadro No. 4 podemos observar los datos de dispersión de las medidas de memoria diferenciadas para las cuatro grupos, los niños y las niñas menores, sus hermanos(as) mayores, sus madres y sus padres.

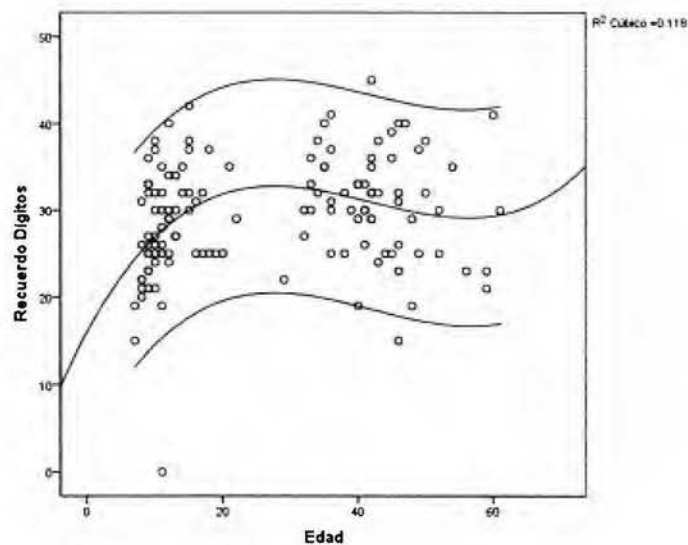
**Cuadro No. 4. Datos descriptivos de medidas de memoria por grupos etáreos**

|         | Matriz de Puntos | Recuerdo de Dígitos | Recuerdo Inverso de Dígitos | Figura Diferente | Recuerdo Espacial | Recuerdo del Conteo | Símbolos | Claves | Memoria Visual Abstracta | Memoria Visual Secuencial |
|---------|------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|---------------------|----------|--------|--------------------------|---------------------------|
| Menores | 39               | 39                  | 39                          | 39               | 39                | 39                  | 42       | 42     | 42                       | 42                        |
| Media   | 25.10            | 26.59               | 13.54                       | 20.97            | 19.90             | 18.67               | 21.55    | 39.60  | 23.95                    | 7.26                      |
| D.E.    | 5.88             | 5.49                | 4.09                        | 5.21             | 5.26              | 4.86                | 6.25     | 10.88  | 9.30                     | 1.78                      |
| Mayores | 33               | 33                  | 33                          | 33               | 33                | 33                  | 38       | 26     | 39                       | 39                        |
| Media   | 27.45            | 29.24               | 17.61                       | 23.45            | 22.88             | 21.03               | 28.42    | 52.23  | 30.03                    | 6.56                      |
| D.E.    | 8.04             | 7.31                | 4.53                        | 5.16             | 6.32              | 3.95                | 8.66     | 15.06  | 7.43                     | 1.78                      |
| Madres  | 33               | 33                  | 33                          | 33               | 33                | 33                  | 38       | 38     | 38                       | 38                        |
| Media   | 24.48            | 29.21               | 17.09                       | 23.36            | 21.70             | 20.91               | 26.89    | 67.18  | 24.84                    | 5.89                      |
| D.E.    | 5.08             | 5.58                | 6.32                        | 5.20             | 10.23             | 3.89                | 8.74     | 18.19  | 9.30                     | 1.97                      |
| Padres  | 29               | 29                  | 29                          | 29               | 29                | 32                  | 32       | 32     | 32                       | 29                        |
| Media   | 32.72            | 18.69               | 24.83                       | 22.21            | 23.59             | 29.63               | 63.19    | 26.91  | 5.91                     | 32.72                     |
| D.E.    | 6.50             | 6.02                | 6.49                        | 5.40             | 3.77              | 8.54                | 16.76    | 10.56  | 1.44                     | 6.50                      |

Para lograr una mejor interpretación de los datos aportados en el cuadro No. 4 e identificar más claramente los patrones de desarrollo de la capacidad en los componentes de memoria estudiados, se estimaron las funciones de mejor ajuste total entre la edad y el desempeño en las pruebas utilizadas; así como, la varianza que dicha función lograba explicar. De esta manera, se calculó en primer lugar, la relación lineal, luego la cuadrática, finalmente, la cúbica. En todos los casos, la función de mejor ajuste fue aportada por el modelo de la función cúbica, en la medida en que con ella se maximizaban los coeficientes de determinación; es decir, la cantidad de varianza explicada por la variable edad.

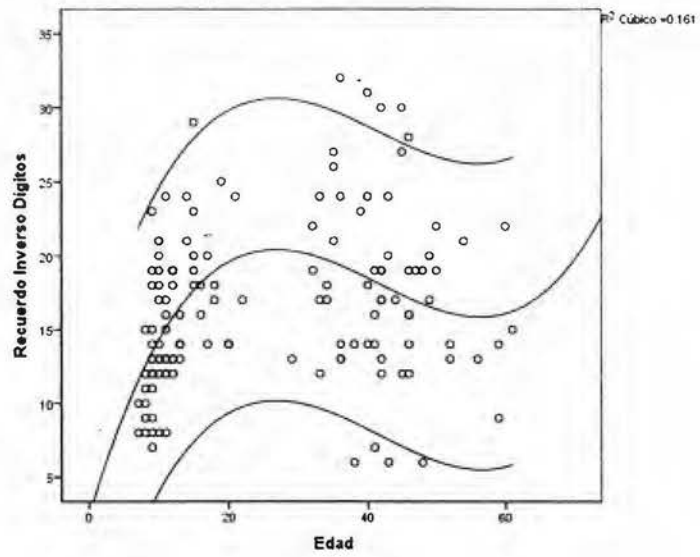
En las figuras del No. 2 al No. 11, podemos notar como los componentes evaluados con las pruebas de memoria de trabajo de corto plazo, memoria de trabajo y velocidad de

procesamiento de información presentan un patrón de desarrollo similar a lo largo de las edades evaluadas, éstos se inician con un crecimiento acelerado durante la primera infancia, a partir de la pubertad y hasta el final de la adolescencia el crecimiento se atenúa y decrece, posteriormente durante la adultez temprana y la adultez intermedia comienza a declinar y cae significativamente en la adultez tardía. En el caso de la memoria no verbal inmediata, únicamente el componente abstracto presenta este patrón, el componente secuencial presenta un patrón de declinación desde la primera infancia a través de la pubertad, la adolescencia y toda la adultez. En todos los casos se presentan en las figuras respectivas las curvas de mejor ajuste con unos márgenes que muestran el intervalo de confianza del 95% de los sujetos y el valor de la varianza explicada por la edad para cada componente ( $R^2$ ). En el caso de la memoria de trabajo y de corto plazo la varianza explicada se ubica en valores que van de 9% al 16%; en el caso de la velocidad en el procesamiento de la información la varianza que explica la edad es mayor, 27% y 53%; finalmente, la edad explica el 10% del componente abstracto y 11% de secuencial.

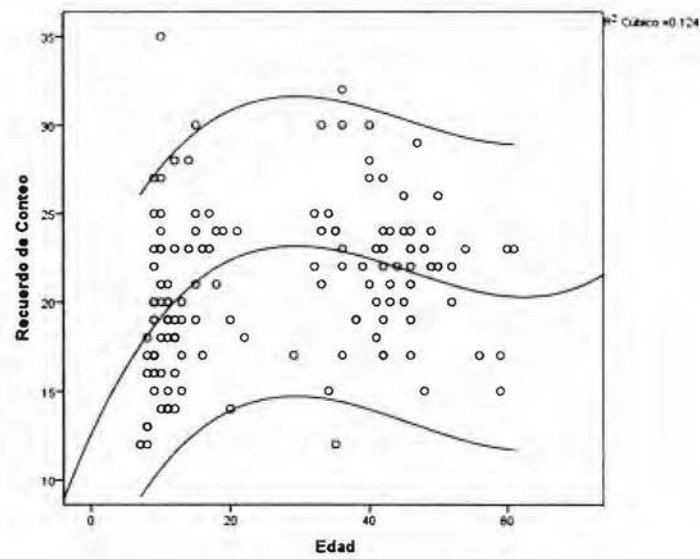


**Figura No. 2. Desarrollo de la Memoria Verbal de Corto Plazo  
(Recuerdo de Dígitos)**

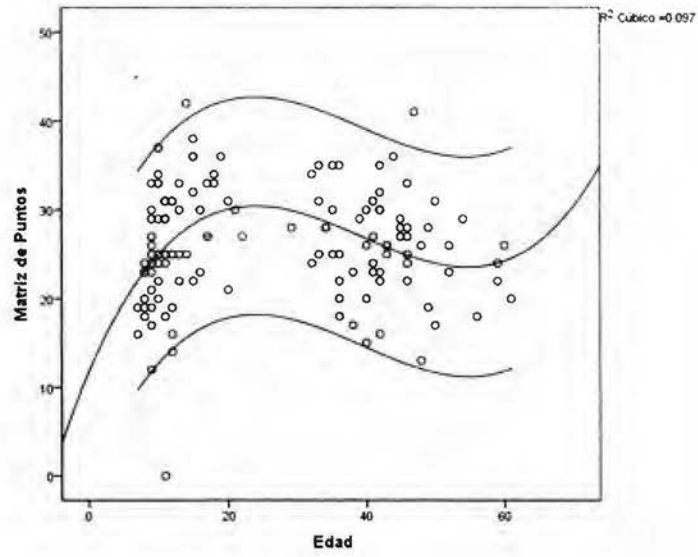




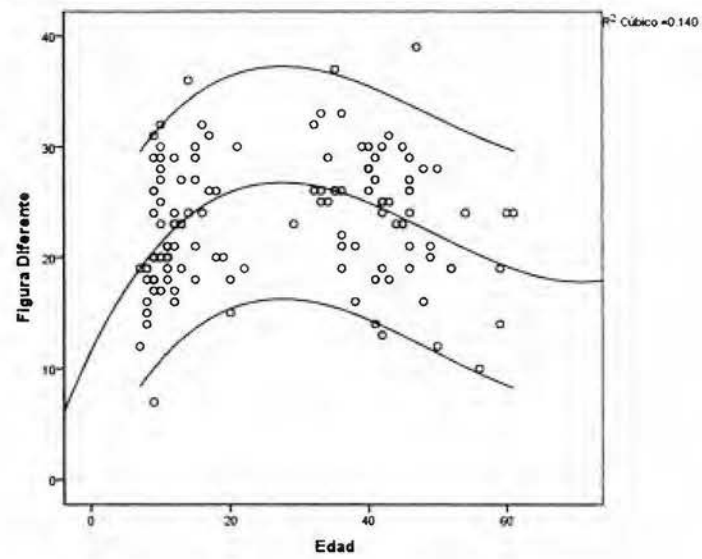
**Figura No. 3. Desarrollo de la Memoria Verbal de Trabajo  
(Recuerdo Inverso de Dígitos)**



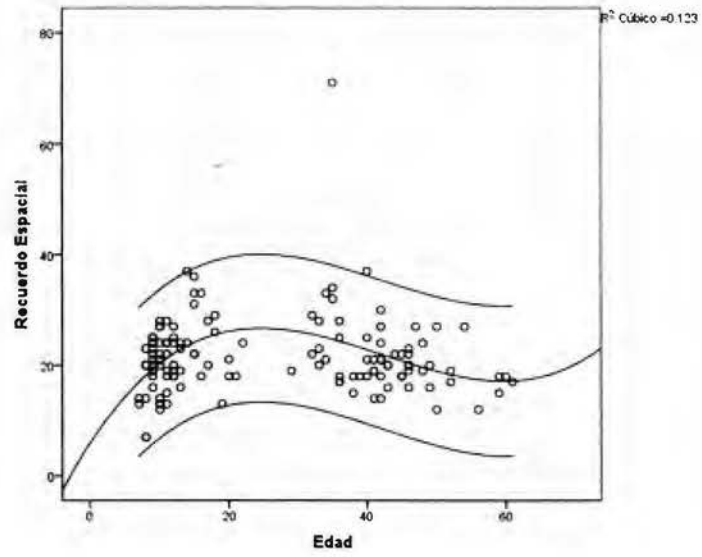
**Figura No. 4. Desarrollo de la Memoria Verbal de Trabajo  
(Recuerdo de Conteo)**



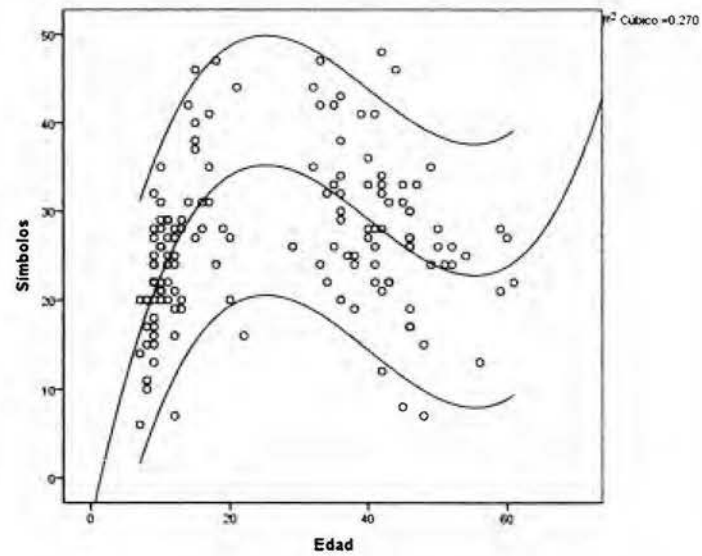
**Figura No. 5. Desarrollo de la Memoria Visuoespacial de Corto Plazo  
(Matriz de Puntos)**



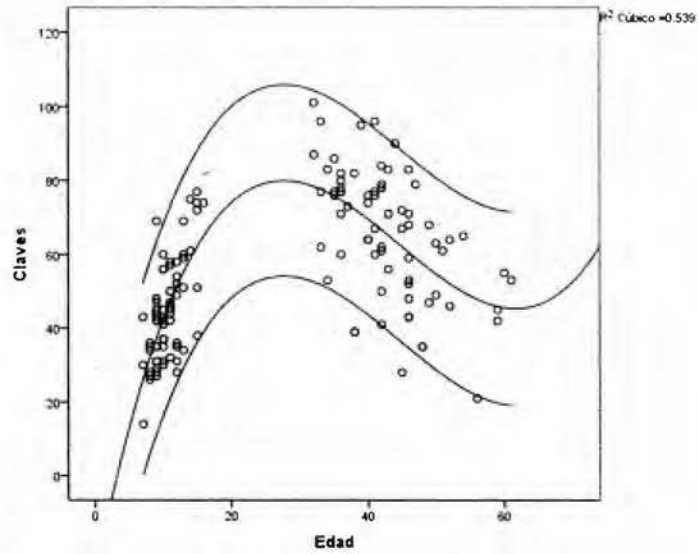
**Figura No. 6. Desarrollo de la Memoria Visuoespacial de Trabajo  
(Figura Diferente)**



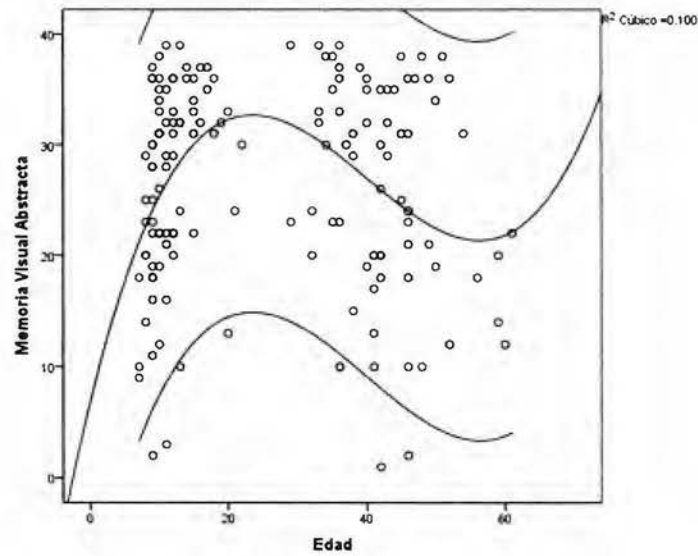
**Figura No. 7. Desarrollo de la Memoria Visuoespacial de Trabajo  
(Recuerdo Espacial)**



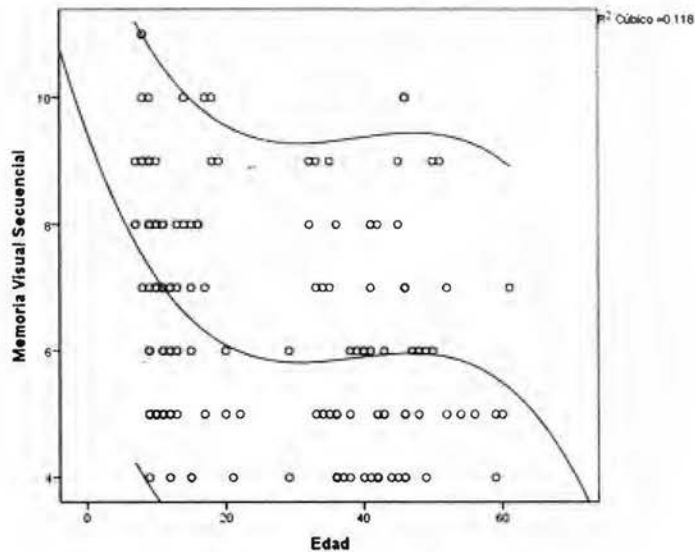
**Figura No. 8. Desarrollo de la Velocidad en Procesamiento de Información  
(Búsqueda de Símbolos)**



**Figura No. 9. Desarrollo de la Velocidad en Procesamiento de Información  
(Símbolos y Claves)**



**Figura No. 10. Desarrollo de la Memoria No Verbal Inmediata  
(Memoria Visual Abstracta)**



**Figura No. 11. Desarrollo de la Memoria No Verbal Inmediata  
(Memoria Visual Secuencial)**

### **Relación entre los años de educación formal parental y las medidas de memoria**

Debido a la relación previamente presentada entre la edad y el desempeño en las pruebas de memoria, hemos recurrido al cálculo de correlaciones parciales entre los años de educación formal de ambos progenitores y las mediantes de memoria controlando la edad de los niños. En el cuadro No. 5 presentamos estas correlaciones parciales para el grupo de los niños y las niñas menores. Los años de educación formal de la madre y del padre presentan correlaciones moderadas y altas con las pruebas de memoria de trabajo y de corto plazo, excepto en las pruebas de recuerdo inverso de dígitos y recuerdo de conteo, ambas representativas del componente verbal de la memoria de trabajo; por su parte, no se presentan correlaciones significativas con las medidas de velocidad en el procesamiento de información ni con las medidas de memoria no verbal inmediata. En los casos en que son significativas, las correlaciones de las medidas de memoria con los años de educación

paterna son siempre levemente mayores que las obtenidas con los años de educación de la madre.

Sin embargo, como se desprende del cuadro No. 6, para el caso de los hermanos y las hermanas mayores, no se presenta correlación significativa alguna entre los años de educación formal parental y todas las medidas de memoria cuando se controla la edad del(a) niño(a).

**Cuadro No. 5. Correlaciones parciales entre años de educación parental y medidas en memoria en niños(as) menores controlando la edad del(a) niño(a)**

|                      |      | Matriz de Puntos | Recuerdo de Dígitos | Recuerdo Inverso de Dígitos | Figura Diferente | Recuerdo Espacial | Recuerdo del Conteo | Búsqueda Símbolos | Claves | Memoria Abstracta Visual | Memoria Secuencial Visual |
|----------------------|------|------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------|--------------------------|---------------------------|
| Años educación madre | r    | .481**           | .552**              | .120                        | .534**           | .428*             | .232                | .270              | .144   | -.028                    | -.126                     |
|                      | Sig. | .013             | .003                | .558                        | .005             | .029              | .255                | .183              | .482   | .891                     | .539                      |
|                      | N    | 24               | 24                  | 24                          | 24               | 24                | 24                  | 24                | 24     | 24                       | 24                        |
| Años educación padre | r    | .500**           | .606**              | .268                        | .504**           | .435*             | .311                | .224              | .265   | -.054                    | -.063                     |
|                      | Sig. | .011             | .001                | .195                        | .010             | .030              | .130                | .282              | .200   | .796                     | .766                      |
|                      | N    | 23               | 23                  | 23                          | 23               | 23                | 23                  | 23                | 23     | 23                       | 23                        |

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

\* . La correlación es significante al nivel 0.05 (bilateral).

**Cuadro No. 6. Correlaciones parciales entre años de educación parental y medidas en memoria en niños(as) mayores controlando la edad del(a) niño(a)**

|                      |      | Matriz de Puntos | Recuerdo de Dígitos | Recuerdo Inverso de Dígitos | Figura Diferente | Recuerdo Espacial | Recuerdo de Conteo | Búsqueda Símbolos | Claves | Memoria Abstracta Visual | Memoria Secuencial Visual |
|----------------------|------|------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------|--------------------------|---------------------------|
| Años educación madre | r    | .108             | .331                | .276                        | .289             | .010              | .264               | .481              | .050   | -.184                    | -.028                     |
|                      | Sig. | .701             | .228                | .319                        | .296             | .971              | .341               | .070              | .859   | .511                     | .921                      |
|                      | N    | 13               | 13                  | 13                          | 13               | 13                | 13                 | 13                | 13     | 13                       | 13                        |
| Años educación padre | r    | -.048            | .163                | .029                        | .013             | -.182             | .101               | .354              | -.085  | -.165                    | -.194                     |
|                      | Sig. | .865             | .561                | .918                        | .963             | .516              | .720               | .196              | .764   | .557                     | .489                      |
|                      | N    | 13               | 13                  | 13                          | 13               | 13                | 13                 | 13                | 13     | 13                       | 13                        |

### Distribuciones alélicas y genotípicas

En el cuadro No. 7 podemos apreciar la forma en que se distribuyen los sujetos según estatus dentro de la familia y genotipo en el polimorfismo C957T DRD2. Según los

datos del National Center for Biotechnology Information, recobrados el 08 de octubre del 2012, la frecuencia reportada del alelo menor es  $T=0.27$ , en nuestro caso  $T=0.21$ .

**Cuadro No. 7. Distribución genotípica para el polimorfismo C957T DRD2**

| Genotipo | Hijo(a) menor |      | Hijo(a) Mayor |      | Madre |      | Padre |      | Muestra total |      |
|----------|---------------|------|---------------|------|-------|------|-------|------|---------------|------|
|          | N             | %    | N             | %    | N     | %    | N     | %    | N             | %    |
| CC       | 27            | 64.3 | 20            | 57.1 | 21    | 58.3 | 23    | 82.1 | 91            | 64.5 |
| CT       | 12            | 28.6 | 11            | 31.4 | 13    | 36.1 | 5     | 17.9 | 41            | 29.1 |
| TT       | 3             | 7.1  | 4             | 11.4 | 2     | 5.6  | 0     | 0    | 9             | 6.4  |
| Válidos  | 42            |      | 35            |      | 36    |      | 28    |      | 141           |      |

Se realizó la prueba chi cuadrado para evaluar el equilibrio Hardy-Weinberg para la muestra total, encontrándose en equilibrio ( $\text{sig.} = .7293$ ). De la misma manera, se ejecutó esta prueba para 69 sujetos no relacionados, encontrándose en equilibrio ( $\text{sig.} = .4573$ ).

En el cuadro No. 8 podemos apreciar la forma en que se distribuyen los sujetos según estatus dentro de la familia y genotipo en el polimorfismo Val158Met COMT. Según los datos del National Center for Biotechnology Information, recobrados el 08 de octubre de 2012, la frecuencia reportada del alelo menor es  $A=0.39$ , en nuestro caso es ligeramente mayor  $A=0.43$ .

**Cuadro No. 8. Distribución genotípica para el polimorfismo Val158Met COMT**

| Genotipo | Hijo(a) menor |      | Hijo(a) Mayor |      | Madre |      | Padre |      | Muestra total |      |
|----------|---------------|------|---------------|------|-------|------|-------|------|---------------|------|
|          | N             | %    | N             | %    | N     | %    | N     | %    | N             | %    |
| AA       | 7             | 16.7 | 8             | 22.2 | 7     | 19.4 | 6     | 20.7 | 28            | 19.6 |
| AG       | 23            | 54.8 | 17            | 47.2 | 18    | 50.0 | 10    | 34.5 | 68            | 47.6 |
| GG       | 12            | 26.6 | 11            | 30.6 | 11    | 30.6 | 13    | 44.8 | 47            | 32.9 |
| Válidos  | 42            |      | 36            |      | 36    |      | 29    |      | 143           |      |

Se realizó la prueba chi cuadrado para evaluar el equilibrio Hardy-Weinberg para la muestra total, encontrándose en equilibrio ( $\text{sig.} = .2488$ ). De la misma manera, se ejecutó esta prueba para los 69 sujetos no relacionados, encontrándose en equilibrio ( $\text{sig.} = .7102$ ).

## **Análisis de varianza en memoria según genotipo en polimorfismos**

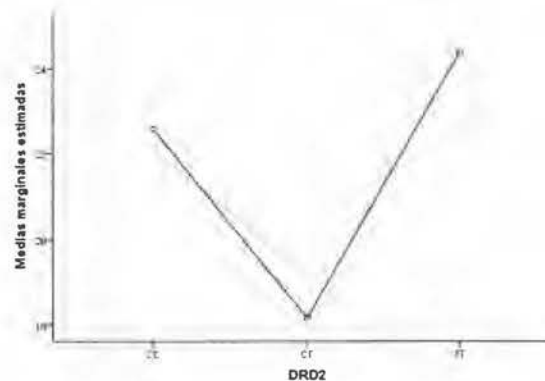
El modelo más complejo de explicación de las diferentes medidas de los componentes de memoria a evaluar mediante el análisis de varianza es el siguiente: el desempeño de los sujetos en las diferentes medidas de memoria representan variables dependientes; los genotipos en los dos polimorfismos que ellos portan representan variables independientes, estos últimos pueden presentar un efecto principal cada una por su parte o un efecto debido a su interacción; el sexo es una variable de bloqueo, pues representa una variable con posible aporte a la varianza secundaria; adicionalmente, para el caso de los niños y las niñas, tanto la variable edad como los años de educación formal de la madre y del padre actúan como covariables, debido al efecto que estas variables han presentado sobre las medidas de memoria, especialmente su relación con las de memoria de trabajo, de corto plazo y la velocidad en el procesamiento de la información.

En primer lugar, pusimos a prueba el modelo anterior completo, iniciando con las medidas en memoria de trabajo, mediante la ejecución de un análisis multivariado de covarianza (MANCOVA). Debido a que, en este primer modelo completo, ni el sexo ni los años de educación formal del padre presentaron un efecto estadísticamente significativo, se reespecificó el modelo eliminando dichas variables. En este segundo modelo, el genotipo para el polimorfismo en COMT no presentó un efecto significativo en ninguna de las medidas de memoria de trabajo, por consiguiente se eliminó del modelo. En el cuadro No. 9, notamos que, después de controlar los efectos de la edad y el nivel educativo de la madre, únicamente para la medida de memoria visuoespacial de trabajo (Recuerdo Espacial) se presenta un efecto directo estadísticamente significativo ( $\eta^2 = .15$ , potencia=.69) del genotipo del polimorfismo C957T DRD2. Específicamente, según se presenta en la figura No. 12, los heterocigotos presentan desempeños inferiores en Recuerdo Espacial.



**Cuadro No. 9. Análisis múltiple de covarianza en medidas de memoria de trabajo en la muestra agregada de niños menores y mayores**

| Origen               | Variables dependiente | Suma de cuadrados tipo III | gl | Media cuadrática | F      | Sig.   | Eta al cuadrado parcial | Potencia observada |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|----|------------------|--------|--------|-------------------------|--------------------|
| Edad                 | Matriz de Puntos      | 325.696                    | 1  | 325.696          | 11.835 | .001** | .216                    | .920               |
|                      | Recuerdo Dígitos      | 245.517                    | 1  | 245.517          | 9.664  | .003** | .184                    | .860               |
|                      | Recuerdo Inverso      | 359.382                    | 1  | 359.382          | 15.923 | .000** | .270                    | .974               |
|                      | Figura Diferente      | 133.580                    | 1  | 133.580          | 5.500  | .024*  | .113                    | .630               |
|                      | Rec. Espacial         | 143.146                    | 1  | 143.146          | 5.213  | .027*  | .108                    | .607               |
|                      | Recuerdo Conteo       | 105.467                    | 1  | 105.467          | 5.313  | .026*  | .110                    | .615               |
| Años Educación Madre | Matriz de Puntos      | 149.170                    | 1  | 149.170          | 5.421  | .025*  | .112                    | .624               |
|                      | Recuerdo Dígitos      | 468.114                    | 1  | 468.114          | 18.426 | .000** | .300                    | .987               |
|                      | Recuerdo Inverso      | 79.446                     | 1  | 79.446           | 3.520  | .067   | .076                    | .450               |
|                      | Figura Diferente      | 310.103                    | 1  | 310.103          | 12.769 | .001** | .229                    | .937               |
|                      | Rec. Espacial         | 115.650                    | 1  | 115.650          | 4.212  | .046*  | .089                    | .519               |
|                      | Recuerdo Conteo       | 70.057                     | 1  | 70.057           | 3.529  | .067   | .076                    | .451               |
| C957T DRD2           | Matriz de Puntos      | 101.860                    | 2  | 50.930           | 1.851  | .169   | .079                    | .364               |
|                      | Recuerdo Dígitos      | 28.662                     | 2  | 14.331           | .564   | .573   | .026                    | .137               |
|                      | Recuerdo Inverso      | 13.956                     | 2  | 6.978            | .309   | .736   | .014                    | .096               |
|                      | Figura Diferente      | 89.837                     | 2  | 44.919           | 1.850  | .170   | .079                    | .364               |
|                      | Rec. Espacial         | 221.219                    | 2  | 110.609          | 4.028  | .025*  | .158                    | .688               |
|                      | Recuerdo Conteo       | 113.473                    | 2  | 56.737           | 2.858  | .068   | .117                    | .531               |



Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguientes valores: Edad = 11.79, Años educación formal madre = 14.73

**Figura No. 12. Desempeño en Recuerdo Espacial según genotipo en C957T DRD2**

Al ejecutar el modelo completo de análisis múltiple de covarianza para las medidas en velocidad de procesamiento de información no hemos encontrado efecto alguno de los polimorfismos, únicamente el efecto de la edad de niño vuelve a aparecer en su calidad de covariable. Interesantemente, en este análisis los años de educación formal de los progenitores no muestra efectos en su calidad de covariables.

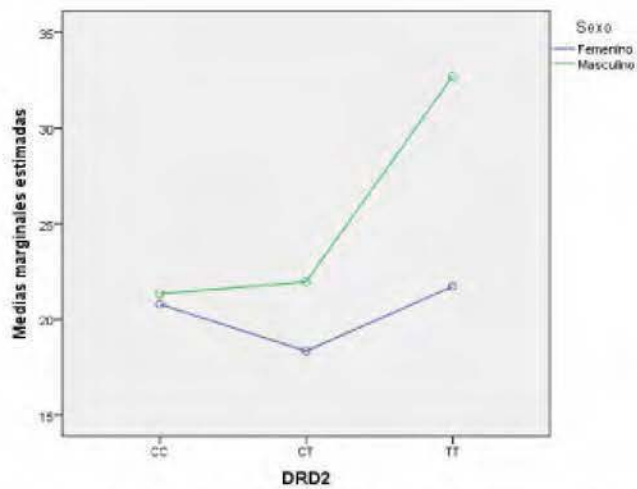
De la misma manera, al ejecutar el modelo completo para las medidas en memoria no verbal inmediata, no se presentaron efectos significativos con excepción del efecto de la edad del niño o la niña en su calidad de covariable, de nuevo los años de educación formal de los progenitores no presenta efectos significativos estadísticos.

Se puso a prueba el modelo completo para la muestra total agregada, incluyendo a los padres y las madres, para tales efectos se excluyó el uso de la covariables años de educación formal de los progenitores, pues esta información no la teníamos para los abuelos y las abuelas de los niños. Después de ejecutar el análisis no se presentó efecto alguno del genotipo en COMT, por consiguiente se excluyó del modelo. En el cuadro No. 10, nos encontramos con los resultados al reespecificar el modelo. Estos resultados indican que se presenta un efecto de interacción entre el sexo y el genotipo en DRD2, únicamente para el caso de la medida memoria verbal de trabajo (Recuerdo del Conteo) ( $\eta^2=.08$ ; potencia=.85). Este efecto de interacción se puede apreciar mejor en la figura No. 13, los portadores del genotipo T/T presentan un mejor desempeño en la memoria verbal de trabajo, siendo aún mejor cuando se combina con el sexo, entonces los hombres portadores del genotipo superan a todos los demás. Se presentó adicionalmente un efecto principal del sexo en las medidas de memoria visuoespacial de corto plazo (Matriz de Puntos) ( $\eta^2=.07$ , potencia=.83), según la figura No. 14, los hombres se desempeñaron mejor que las mujeres; en memoria verbal de corto plazo verbal (Recuerdo de Dígitos) ( $\eta^2=.08$ , potencia=.91), según la figura No. 15, los hombres presentaron promedios mayores a las mujeres; en memoria visuoespacial de trabajo (Figura Diferente) ( $\eta^2=.04$ , potencia=.58), según la figura No. 16, los hombres obtuvieron mejores promedios que las mujeres. Por su parte, el genotipo en DRD2 presentó un efecto principal en memoria verbal de corto plazo verbal (Recuerdo de Dígitos) ( $\eta^2=.05$ , potencia=.65), según se puede observar en la figura No.

15, en promedio los portadores del genotipo T/T superaron en desempeño a los otros; y, en memoria visuoespacial de trabajo (Figura Diferente) ( $\eta^2=.05$ , potencia=.61), según se puede observar en la figura No. 16, nuevamente los portadores de T/T superaron en desempeño a los otros genotipos.

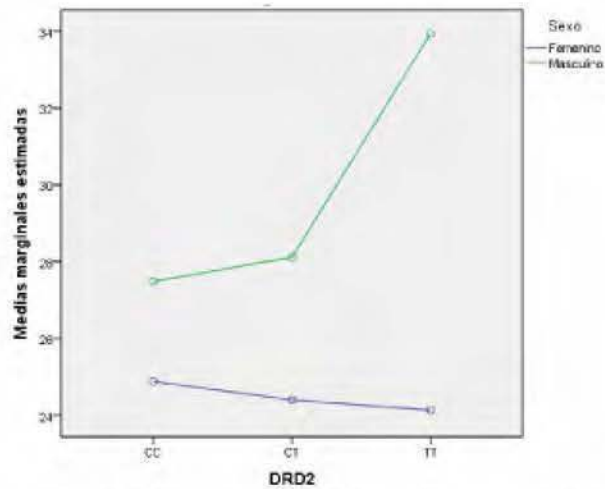
**Cuadro No. 10. Análisis múltiple de covarianza en medidas de memoria de trabajo en la muestra total**

| Origen    | Variable dependiente | Suma de cuadrados tipo III | gl | Media cuadrática | F      | Sig.   | Eta al cuadrado parcial | Potencia observada |
|-----------|----------------------|----------------------------|----|------------------|--------|--------|-------------------------|--------------------|
| Edad      | Matriz de Puntos     | .628                       | 1  | .628             | .018   | .894   | .000                    | .052               |
|           | Recuerdo Dígitos     | 235.438                    | 1  | 235.438          | 7.267  | .008** | .058                    | .762               |
|           | Recuerdo Inverso     | 249.058                    | 1  | 249.058          | 8.123  | .005** | .065                    | .807               |
|           | Figura Diferente     | 52.969                     | 1  | 52.969           | 1.738  | .190   | .015                    | .258               |
|           | Rec. Espacial        | 2.930                      | 1  | 2.930            | .054   | .816   | .000                    | .056               |
|           | Recuerdo Conteo      | 198.195                    | 1  | 198.195          | 12.131 | .001** | .094                    | .932               |
| Sexo      | Matriz de Puntos     | 309.691                    | 1  | 309.691          | 8.769  | .004** | .070                    | .836               |
|           | Recuerdo Dígitos     | 362.075                    | 1  | 362.075          | 11.176 | .001** | .087                    | .912               |
|           | Recuerdo Inverso     | 109.864                    | 1  | 109.864          | 3.583  | .061   | .030                    | .467               |
|           | Figura Diferente     | 146.993                    | 1  | 146.993          | 4.824  | .030*  | .040                    | .586               |
|           | Rec. Espacial        | 24.603                     | 1  | 24.603           | .457   | .501   | .004                    | .103               |
|           | Recuerdo Conteo      | 273.132                    | 1  | 273.132          | 16.718 | .000** | .125                    | .982               |
| DRD2      | Matriz de Puntos     | 44.583                     | 2  | 22.291           | .631   | .534   | .011                    | .153               |
|           | Recuerdo Dígitos     | 231.058                    | 2  | 115.529          | 3.566  | .031*  | .057                    | .652               |
|           | Recuerdo Inverso     | 8.250                      | 2  | 4.125            | .135   | .874   | .002                    | .070               |
|           | Figura Diferente     | 202.078                    | 2  | 101.039          | 3.316  | .040*  | .054                    | .618               |
|           | Rec. Espacial        | 50.678                     | 2  | 25.339           | .470   | .626   | .008                    | .125               |
|           | Recuerdo Conteo      | 251.025                    | 2  | 125.512          | 7.682  | .001** | .116                    | .944               |
| Sexo*DRD2 | Matriz de Puntos     | 73.659                     | 2  | 36.830           | 1.043  | .356   | .018                    | .229               |
|           | Recuerdo Dígitos     | 165.395                    | 2  | 82.697           | 2.553  | .082   | .042                    | .502               |
|           | Recuerdo Inverso     | 121.389                    | 2  | 60.695           | 1.980  | .143   | .033                    | .402               |
|           | Figura Diferente     | 109.968                    | 2  | 54.984           | 1.805  | .169   | .030                    | .371               |
|           | Rec. Espacial        | 67.537                     | 2  | 33.769           | .627   | .536   | .011                    | .153               |
|           | Recuerdo Conteo      | 181.989                    | 2  | 90.994           | 5.570  | .005** | .087                    | .848               |



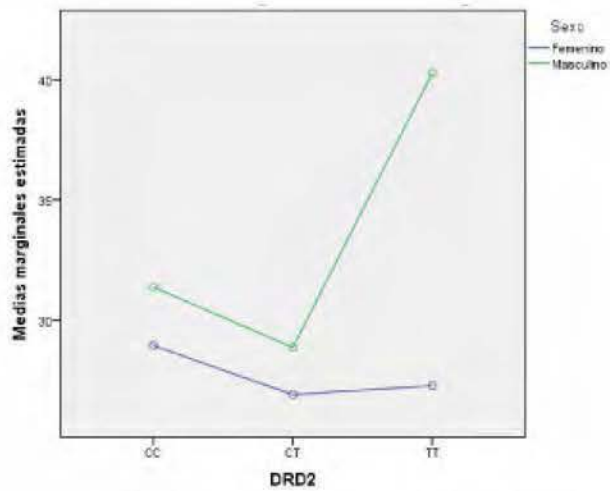
Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores: Edad = 26,12

**Figura No. 13. Desempeño en memoria verbal de trabajo (Recuerdo de Conteo) según genotipo en C957T DRD2 por sexo**



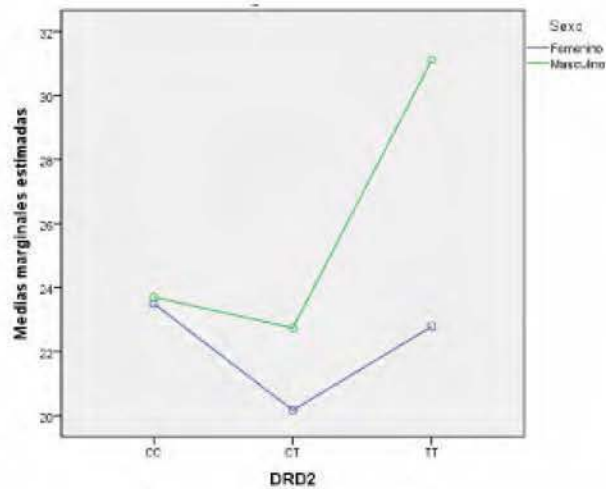
Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores. Edad = 26,12

**Figura No. 14. Desempeño en memoria visuoespacial de corto plazo (Matriz de Puntos) según genotipo en C947T DRD2 por sexo**



Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguientes valores: Edad = 26,12

**Figura No. 15. Desempeño en memoria verbal de corto plazo (Recuerdo de Dígitos) según genotipo en C957T DRD2 por sexo**



Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguientes valores: Edad = 26,12

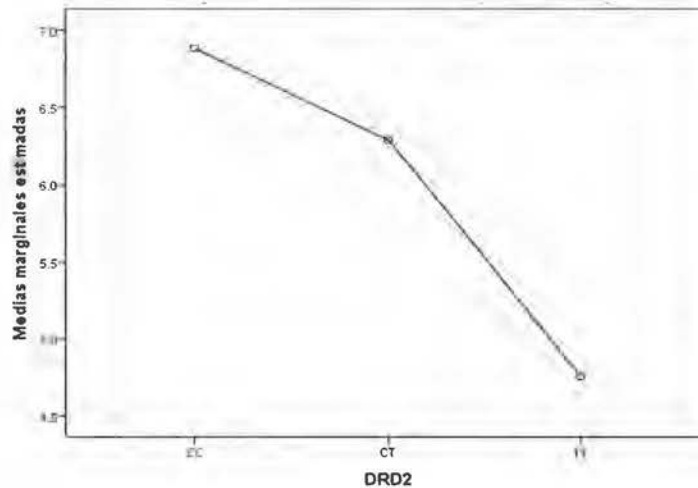
**Figura No. 16. Desempeño en memoria visuoespacial de trabajo (Figura Diferente) según genotipo en C957T DRD2 por sexo**

También se ejecutó el análisis anterior para las medidas en velocidad de procesamiento de información. Con excepción del efecto de la edad en su calidad de covariable no se presentó ningún efecto significativo, ni principal ni de interacción, de las variables sexo y genotipos en Val158Met COMT y C957T DRD2.

Finalmente, se ejecutó el análisis para las medidas en memoria no verbal inmediata en la muestra total. Según se desprende del cuadro No. 11, únicamente se presentó un efecto principal del genotipo en C957T DRD2 sobre el desempeño en la memoria visual secuencial ( $\eta^2=.08$ , potencia=.86), este efecto se puede observar en la figura No. 17, los portadores del genotipo T/T se desempeñaron por debajo de los promedios de los otros dos genotipos.

**Cuadro No. 11. Análisis múltiple de covarianza en medidas de memoria no verbal inmediata en la muestra total**

| Origen    | Variable dependiente | Suma de cuadrados tipo III | gl | Media cuadrática | F      | Sig.   | Eta <sup>2</sup> parcial | Potencia observada |
|-----------|----------------------|----------------------------|----|------------------|--------|--------|--------------------------|--------------------|
| Edad      | Mem. Visual Abs.     | 125.393                    | 1  | 125.393          | 1.456  | .230   | .011                     | .224               |
|           | Mem. Visual Sec.     | 67.432                     | 1  | 67.432           | 23.232 | .000** | .150                     | .998               |
| DRD2      | Mem. Visual Abs.     | 189.889                    | 2  | 94.944           | 1.102  | .335   | .016                     | .240               |
|           | Mem. Visual Sec.     | 33.539                     | 2  | 16.769           | 5.777  | .004** | .080                     | .862               |
| COMT      | Mem. Visual Abs.     | 505.056                    | 2  | 252.528          | 2.932  | .057   | .043                     | .563               |
|           | Mem. Visual Sec.     | 5.233                      | 2  | 2.616            | .901   | .408   | .013                     | .203               |
| DRD2*COMT | Mem. Visual Abs.     | 526.856                    | 3  | 175.619          | 2.039  | .112   | .044                     | .514               |
|           | Mem. Visual Sec.     | 16.870                     | 3  | 5.623            | 1.937  | .127   | .042                     | .491               |



Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores: Edad = 26,23

**Figura No. 17. Desempeño en Memoria Visual Secuencial según genotipo en DRD2 controlando la edad en la muestra total**

### **Análisis de asociación genética y heredabilidad**

Utilizando el comando –ASSOC del programa Merlin 1.1.2 se ejecutó un análisis de asociación para las familias completas entre las medidas estandarizadas al interior de los grupos de edad en los componentes de memoria evaluados y los genotipos portados en los polimorfismos de interés. Simultáneamente, se calcularon los valores para la heredabilidad en un sentido amplio ( $h^2$ ) para cada rasgo.

En los cuadros No. 12 y 13 podemos observar que la presencia del polimorfismo C957T DRD2 se asoció significativamente solo con el componente evaluado mediante la subprueba de memoria no verbal inmediata (Memoria Visual Secuencial); esta asociación presentó un efecto de .29. Por su parte, la presencia del polimorfismo Val158Met COMT

no se asoció con componente de memoria alguno cuando el análisis se ejecutó con la muestra de las familias completas.

**Cuadro No. 12. Análisis de asociación en la muestra total para C957T DRD2**

| Alelo | Frecuencia | Prueba                      | Efecto | Sig.    |
|-------|------------|-----------------------------|--------|---------|
| C     | 0.813      | Matriz de Puntos            | -0.026 | 0.8727  |
| C     | 0.813      | Recuerdo de Dígitos         | 0.060  | 0.7205  |
| C     | 0.813      | Recuerdo Inverso de Dígitos | -0.019 | 0.9101  |
| C     | 0.813      | Figura Diferente            | 0.043  | 0.7958  |
| C     | 0.813      | Recuerdo Espacial           | 0.024  | 0.8836  |
| C     | 0.813      | Recuerdo del Conteo         | -0.071 | 0.6723  |
| C     | 0.813      | Búsqueda de Símbolos        | 0.069  | 0.6596  |
| C     | 0.813      | Claves                      | 0.085  | 0.5931  |
| C     | 0.813      | Memoria Visual Abstracta    | -0.085 | 0.5806  |
| C     | 0.813      | Memoria Visual Secuencial   | 0.292  | 0.0484* |

**Cuadro No. 13. Análisis de asociación en la muestra total para Val158Met COMT**

| Alelo | Frecuencia | Prueba                      | Efecto | Sig.   |
|-------|------------|-----------------------------|--------|--------|
| G     | 0.555      | Matriz de Puntos            | -0.092 | 0.4946 |
| G     | 0.555      | Recuerdo de Dígitos         | 0.104  | 0.4556 |
| G     | 0.555      | Recuerdo Inverso de Dígitos | 0.046  | 0.7479 |
| G     | 0.555      | Figura Diferente            | -0.084 | 0.5439 |
| G     | 0.555      | Recuerdo Espacial           | 0.147  | 0.2655 |
| G     | 0.555      | Recuerdo del Conteo         | 0.193  | 0.1629 |
| G     | 0.555      | Búsqueda de Símbolos        | -0.117 | 0.3429 |
| G     | 0.555      | Claves                      | 0.007  | 0.9545 |
| G     | 0.555      | Memoria Visual Abstracta    | 0.102  | 0.4096 |
| G     | 0.555      | Memoria Visual Secuencial   | -0.096 | 0.4324 |

Debido al comportamiento diferencial de las pruebas de memoria en relación con las edades de los niños, en donde para los menores presenta una correlación positiva y con los mayores no se define correlación alguna, se ejecutaron dos análisis adicionales de asociación utilizando únicamente tríos. En el primer caso, tríos compuestos por ambos padres y los niños menores; en el segundo caso, utilizando los tríos compuestos por los ambos padres y los hermanos(as) mayores.

En los cuadros No. 14 y 15 podemos observar que, para el caso de los tríos con los niños menores, la presencia del polimorfismo C957T DRD2 se asoció significativamente



en un nivel marginal únicamente con el componente medido por la subprueba Memoria Visual Secuencial. La presencia del polimorfismo Val158Met COMT no se asoció con los componentes de memoria evaluados.

**Cuadro No. 14. Análisis de asociación en la muestra de tríos de padres y niños(as) menores para C957T DRD2**

| Alelo | Frecuencia | Prueba                      | Efecto | Sig.    |
|-------|------------|-----------------------------|--------|---------|
| C     | 0.811      | Matriz de Puntos            | -0.089 | 0.6200  |
| C     | 0.811      | Recuerdo de Dígitos         | 0.152  | 0.4057  |
| C     | 0.811      | Recuerdo Inverso de Dígitos | 0.028  | 0.8837  |
| C     | 0.811      | Figura Diferente            | -0.015 | 0.9354  |
| C     | 0.811      | Recuerdo Espacial           | 0.068  | 0.7186  |
| C     | 0.811      | Recuerdo del Conteo         | -0.031 | 0.8700  |
| C     | 0.811      | Búsqueda de Símbolos        | -0.063 | 0.7275  |
| C     | 0.811      | Claves                      | -0.044 | 0.8094  |
| C     | 0.811      | Memoria Visual Abstracta    | -0.208 | 0.2624  |
| C     | 0.811      | Memoria Visual Secuencial   | 0.332  | 0.0644* |

**Cuadro No. 15. Análisis de asociación en la muestra de tríos de padres y niños(as) menores para Val158Met COMT**

| Alelo | Frecuencia | Prueba                      | Efecto | Sig.   |
|-------|------------|-----------------------------|--------|--------|
| G     | 0.575      | Matriz de Puntos            | -0.045 | 0.7515 |
| G     | 0.575      | Recuerdo de Dígitos         | -0.003 | 0.9854 |
| G     | 0.575      | Recuerdo Inverso de Dígitos | 0.032  | 0.8303 |
| G     | 0.575      | Figura Diferente            | 0.014  | 0.9277 |
| G     | 0.575      | Recuerdo Espacial           | 0.151  | 0.3065 |
| G     | 0.575      | Recuerdo del Conteo         | 0.250  | 0.0944 |
| G     | 0.575      | Búsqueda de Símbolos        | -0.035 | 0.8007 |
| G     | 0.575      | Claves                      | -0.005 | 0.9693 |
| G     | 0.575      | Memoria Visual Abstracta    | -0.016 | 0.9114 |
| G     | 0.575      | Memoria Visual Secuencial   | -0.071 | 0.6036 |

Por su parte, para el caso de los tríos compuestos por ambos padres y los hermanos(as) mayores, el análisis de asociación arrojó una vinculación entre la presencia del polimorfismo C957T DRD2 y las medidas de los componentes evaluados con las subpruebas Búsqueda de Símbolos (efecto=.34), Claves (efecto=.41) y Memoria Visual Secuencial (efecto=.33). Como se puede apreciar en el cuadro No. 16 esta asociación fué significativa estadísticamente para Claves y marginalmente significativa para Búsqueda de Símbolos y Memoria Visual Secuencial. Según se desprende del cuadro No. 17, no se

encontró evidencia de que el polimorfismo Val158Met COMT presentará asociación con los componentes evaluados en el caso de los tríos compuesto por ambos padres y los hermanos mayores.

**Cuadro No. 16. Análisis de asociación en la muestra de tríos de padres y hermanos(as) mayores para C957T DRD2**

| Alelo | Frecuencia | Prueba                      | Efecto | Sig.    |
|-------|------------|-----------------------------|--------|---------|
| C     | 0.793      | Matriz de Puntos            | 0.287  | 0.1567  |
| C     | 0.793      | Recuerdo de Dígitos         | 0.163  | 0.4331  |
| C     | 0.793      | Recuerdo Inverso de Dígitos | 0.207  | 0.2946  |
| C     | 0.793      | Figura Diferente            | 0.235  | 0.2192  |
| C     | 0.793      | Recuerdo Espacial           | 0.198  | 0.3015  |
| C     | 0.793      | Recuerdo del Conteo         | 0.134  | 0.4744  |
| C     | 0.793      | Búsqueda de Símbolos        | 0.347  | 0.0618* |
| C     | 0.793      | Claves                      | 0.410  | 0.0369* |
| C     | 0.793      | Memoria Visual Abstracta    | 0.007  | 0.9704  |
| C     | 0.793      | Memoria Visual Secuencial   | 0.335  | 0.0558* |

**Cuadro No. 17. Análisis de asociación en la muestra de tríos de padres y hermanos(as) mayores para Val158Met COMT**

| Alelo | Frecuencia | Prueba                      | Efecto | Sig.   |
|-------|------------|-----------------------------|--------|--------|
| G     | 0.569      | Matriz de Puntos            | -0.127 | 0.4154 |
| G     | 0.569      | Recuerdo de Dígitos         | 0.132  | 0.4098 |
| G     | 0.569      | Recuerdo Inverso de Dígitos | -0.063 | 0.6918 |
| G     | 0.569      | Figura Diferente            | -0.067 | 0.6562 |
| G     | 0.569      | Recuerdo Espacial           | 0.172  | 0.2350 |
| G     | 0.569      | Recuerdo del Conteo         | 0.126  | 0.4029 |
| G     | 0.569      | Búsqueda de Símbolos        | -0.216 | 0.1228 |
| G     | 0.569      | Claves                      | -0.111 | 0.4649 |
| G     | 0.569      | Memoria Visual Abstracta    | 0.129  | 0.3543 |
| G     | 0.569      | Memoria Visual Secuencial   | -0.208 | 0.1292 |

**Cuadro No. 18. Heredabilidad en sentido amplio utilizando la muestra total**

| Prueba                      | h2    |
|-----------------------------|-------|
| Matriz de Puntos            | 27.88 |
| Recuerdo de Dígitos         | 46.47 |
| Recuerdo Inverso de Dígitos | 49.84 |
| Figura Diferente            | 42.68 |
| Recuerdo Espacial           | 11.80 |
| Recuerdo del Conteo         | 55.45 |
| Búsqueda de Símbolos        | 18.76 |
| Claves                      | 20.52 |
| Memoria Visual Abstracta    | 27.18 |
| Memoria Visual Secuencial   | 13.24 |

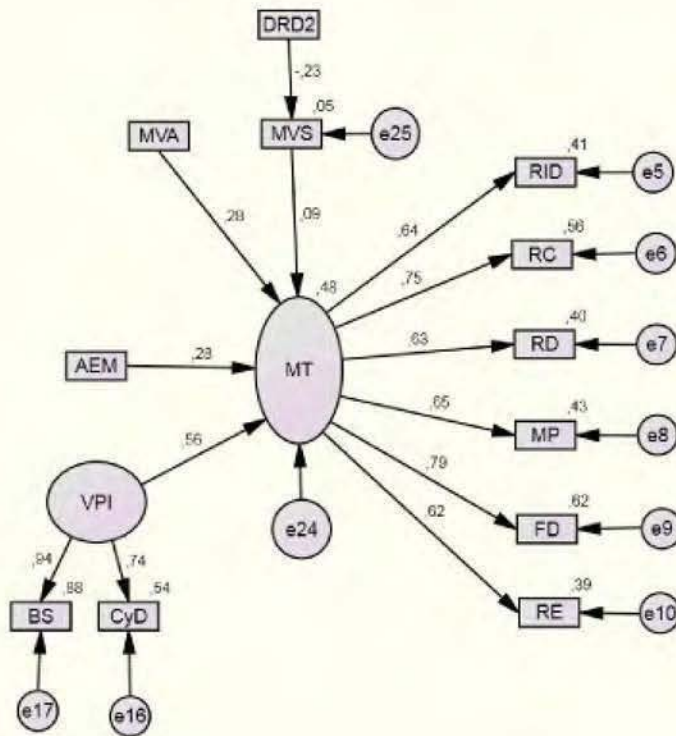
Considerando las familias nucleares completas las heredabilidades oscilan entre el 11.80% y el 55.45% (ver cuadro No.18).

## **Modelaje con ecuaciones estructurales de la memoria de trabajo**

Basándonos en los aportes teóricos reseñados, especialmente en aquellos que apoyan el modelo multicomponencial de la memoria de trabajo de Baddeley y Hitch (Baddeley 2003, 2012) y considerando los resultados empíricos obtenidos hasta en nuestra muestra, se puso a prueba un modelo de ecuaciones estructurales para la memoria de trabajo como constructo global, el cual incorpora la memoria verbal y visuoespacial de trabajo y la memoria verbal y visuoespacial de corto plazo. Se implementó el modelaje con ecuaciones estructurales recurriendo al programa estadístico AMOS versión 18. El modelo de la memoria de trabajo global incorporó como predictores los efectos de los años de educación formal de la madre, la velocidad en el procesamiento de información, las habilidades en el manejo de los componentes abstractos y secuencial de los estímulos no verbales en la memoria inmediata. El efecto de la presencia del polimorfismo C957T DRD2 se introduce en el modelo como un predictor de la memoria visual secuencial, para lo cual se asumió un modelo de dosis génica en función de la presencia del alelo menor (C/C=0, C/T=1, T/T=2). Las medidas en memoria verbal y visuoespacial de trabajo y corto plazo se introducen como indicadores del constructo global Memoria de Trabajo. Los valores en las medidas de memoria utilizadas fueron las posiciones de los sujetos dentro de la distribución etárea según su valor Z; de esta manera, se eliminaba el efecto de la edad sobre dichos valores. Se introducen las medidas en Búsqueda de Símbolos y Claves como indicadores del constructo Velocidad en el Procesamiento de Información. Dado el comportamiento de las medidas en memoria no verbal inmediata éstas fueron introducidas como predictores directos de la Memoria de Trabajo global. De la misma manera, debido al comportamiento de la variable años de educación formal del padre, esta variable no se introdujo en el modelo. El modelo se puso a prueba utilizando la muestra total de progenie y progenitores.

El modelo evaluado se presenta en la figura No. 18. Los índices de ajuste estadísticos fueron satisfactorios (CMIN/DF = 1,78, CFI = .91, RMSEA = .06 (intervalo de confianza del 90% entre .04 y .09), PCLOSE = .08).

La presencia del polimorfismo C957T DRD2 como predictor de la memoria visual secuencial presentó un coeficiente de regresión de  $-.23$ ; este componente de memoria, a su vez, presenta una capacidad predictiva de la memoria de trabajo global muy débil, con un coeficiente de regresión de  $.09$ . La memoria visual abstracta muestra un efecto mayor sobre la memoria de trabajo global, aunque leve, con un coeficiente de regresión de  $.28$ . De la misma manera, los años de educación formal de la madre presentan un coeficiente de regresión también de  $.28$  con la memoria de trabajo global. La velocidad en el procesamiento de información presenta un potencial predicho mayor con un coeficiente de regresión sobre la memoria de trabajo global de  $.56$ , un valor alto. Todos los elementos anteriores juntos logran dar cuenta del  $58\%$  de la varianza total en la memoria de trabajo global cuando ésta es medida con las subpruebas del AWMA que utilizamos en el presente estudio. Se realizó un análisis de invarianza del modelo según la agrupación por sexo, el modelo no se ajusta para las mujeres y se mantiene similar y ajustado para los hombres.



**Figura No. 18. Modelo de Ecuaciones Estructurales de la Memoria de Trabajo.**

**DRD2=C957T DRD2, AEM=Años de Educación Formal Materna, VPI=Velocidad en Procesamiento de Información, BS=Búsqueda de Símbolos, CyD=Claves y Símbolos, MVS=Memoria Visual Secuencial, MVA=Memoria Visual Abstracta, MT=Memoria de Trabajo, RID=Recuerdo Inverso de Dígitos, RC=Recuerdo de Conteo, RD=Recuerdo de Dígitos, MP=Matriz de Puntos, FD=Figura Diferente, RE=Recuerdo Espacial.**

## Discusión

Explicar el desarrollo y la variación en las diferencias individuales en la memoria de trabajo, en muestras clínicas y no clínicas, es uno de los desafíos más interesantes y ampliamente considerados en la neurociencia cognoscitiva del desarrollo contemporánea (Conway *et al.* 2007). Afortunadamente, la neurogenética del comportamiento ha aportado importantes hallazgos que permiten incorporar los componentes endofenotípicos y genotípicos en los modelos explicativos (Meyer-Lindenberg y Weinberger 2006, Bunge y Wright 2007, Rasetti y Weinberger 2011). Estos hallazgos nos llevan directamente al sistema dopaminérgico y sus ramificaciones en las diferentes áreas de la corteza prefrontal, para el caso del componente verbal, y del estriado, para el caso de los componentes visual y visuoespacial (Cowan *et al.* 2011, Kravitz *et al.* 2011, Wang *et al.* 2011, D'Esposito 2007, Smith 2000). De la misma manera, estos resultados remiten al papel que juegan los receptores de membrana y las enzimas de degradación dentro del sistema dopaminérgico; especialmente, al papel del receptor DRD2 y la enzima COMT (Barnett *et al.* 2007 y 2009, Liggins 2009, DeSteno y Schmauss 2009, Markett, Montag y Reuter 2009, Duan *et al.* 2003). Aunque los resultados específicos para estas dos proteínas sigan siendo contradictorios, es claro que aportan información valiosa para alimentar las teorías sinápticas de la memoria de trabajo (Fusi 2008, Mongillo *et al.* 2008).

El presente estudio exploró el patrón de desarrollo de la memoria de trabajo en una muestra no clínica de familias nucleares compuestas por un(a) niño(a) de edad escolar, un(a) hermana(o) mayor y ambos progenitores. Estos patrones de desarrollo fueron explorados en el presente estudio estableciendo sus vinculaciones con la cantidad de años de estudios formales de los progenitores, la velocidad en el procesamiento de información que presentaron los sujetos, sus niveles de habilidad para lidiar con estímulos no verbales estáticos y secuenciados y la presencia de dos polimorfismos en los genes que codifican para el receptor de membrana para la dopamina DRD2 y la enzima de membrana de degradación de la dopamina COMT.

El primer resultado a destacar es el hecho de que, tomando en consideración la muestra total, las medidas en memoria de trabajo presentaron un patrón de desarrollo cuyo mejor ajuste global lo brinda una función de tercer orden o cúbica. Se encontró que durante la infancia escolar los puntajes obtenidos en las pruebas utilizadas, los cuales representan básicamente la capacidad en el almacenaje de estímulos en tiempo real, presentaron una curva de crecimiento en ascenso exponencial; inmediatamente después, durante la pubertad y la adolescencia esta curva sufrió un decrecimiento importante, para comenzar a declinar y tornarse una curva que presenta una correlación inversa con la edad durante la adultez media y tardía.

Este comportamiento transversal secuencial a lo largo de las edades mencionadas ha sido anteriormente descrito en la literatura (Hale *et al.* 2007, Anderson 2008). Hale y sus colaboradores (2007) han asociado este patrón de desarrollo con los procesos de maduración vinculados con los cambios acelerados en el establecimiento de conexiones sinápticas, el aumento del volumen de la materia blanca y la consolidación con disminución del volumen operativo de la materia gris, la cual se presenta durante toda la infancia temprana y declina significativamente en la adolescencia tardía. Estos procesos involucran una mayor mielinización y la poda sináptica. Además, debemos considerar que los procesos de aprendizaje y entrenamiento escolar y la exposición repetida a tareas que demandan el uso oportuno de las habilidades de memoria promueven y estimulan este crecimiento acelerado durante la época escolar. Por su parte, el declive a partir de la adultez temprana se asocia con los procesos de la senescencia en términos de neurodesarrollo; para el caso que nos ocupa, se ha reportado que las habilidades en el dominio de los componentes visuoespaciales de la memoria de trabajo declinan más rápidamente que los verbales durante estos períodos de la vida (Hale *et al.* 2007). Wang y colaboradores (2011) encontraron que durante la senescencia se da una pérdida importante en los patrones y tasas de disparo neural en las regiones dorsolaterales de la corteza prefrontal, sobretudo en las neuronas de postergación (Delay Neurons, aquellas que siguen disparándose aún después de la presentación del estímulo), mientras que las neuronas vinculadas con los indicios (Cue Neurons, aquellas que únicamente se disparan durante la presentación del estímulo) se

mantienen sin cambios en estas edades; la situación se reestablece si se inhiben las cascadas de señalización del AMPc.

Estudios previos han reportado correlaciones positivas y altas entre la velocidad en el procesamiento de la información y el desempeño en tareas que involucren la memoria de trabajo a lo largo de los tramos de vida de la primera infancia y hasta la pubertad. De hecho, el incremento constante en la velocidad en el procesamiento de información ha sido interpretado como uno de los principales indicadores de los procesos de maduración neurofisiológica (Conway *et al.* 2007). En nuestro caso, al igual que en los trabajos de Hale y colaboradores (2007), el patrón de desarrollo de la velocidad en el procesamiento de información corre paralelo con el desarrollo de la memoria de trabajo antes descrito. Nuestros resultados también indicaron que los procesos madurativos durante el desarrollo y la senescencia, cuando los homologamos con la edad, explican un porcentaje importante de varianza en la velocidad de procesamiento (entre 22% y 54%); mientras que, la proporción de varianza explicada por la edad de las medidas de la memoria de trabajo oscilan entre un 13% y un 25%. Esto nos lleva a suponer que una gran cantidad de otros factores deben ser los que explicarían el resto de la varianza; entre ellos factores genéticos complejos.

En forma similar que la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de información, las habilidades para la manipulación en la memoria inmediata de los componentes no verbales, abstracción y secuenciación, presentaron un patrón de desarrollo que se explica mejor utilizando una función de tercer orden. Aunque es aquí, en donde según nuestros resultados los aspectos madurativos explican la menor cantidad de varianza (entre 6% y 20%). En sintonía con este hecho, los años de educación de los padres tampoco se asocian fuertemente con el comportamiento de este tipo de habilidades. Por consiguiente, podemos suponer que los procesos de entrenamiento y aprendizaje no le afectan fuertemente y que su variación obedece a otros elementos, de nuevo, por ejemplo, los de variabilidad genética. Efectivamente, como veremos luego, este fue uno de los componentes de la memoria cuya variabilidad esta claramente asociados con la presencia del polimorfismo en DRD2.



No cabe duda de que, el desarrollo de la memoria de trabajo se encuentra vinculado con la cantidad de años de educación formal de los progenitores. Los años de educación formal es una de las variables más emblemáticas para asociarlas con disponibilidad de recursos, enriquecimiento ambiental y lexicográfico, constancia en el entrenamiento y dedicación a tareas de tipo escolástico y, por consiguiente, con el desarrollo general de las habilidades cognitivas y la inteligencia (Alloway *et al.* 2004). En nuestros resultados encontramos que esta relación se mantiene; sin embargo, nuestros resultados presentaron una diferencia en relación a los resultados de Alloway y colaboradores (2004); la cantidad de años de educación formal de los padres correlaciona más fuertemente con las capacidades en la memoria de trabajo en los niños que la cantidad de años de educación materna. Este comportamiento, únicamente se presentó para el caso de los niños menores, en el caso de los niños mayores, tanto el nivel educativo de los padres como el de la madre pierde su relación con la memoria de trabajo. Ahora bien, cuando ejecutamos el análisis más sofisticado del modelaje con ecuaciones estructurales, el nivel educativo de la madre es el único de ambos predictores que se mantiene, ciertamente, con un efecto leve sobre la memoria de trabajo global. Podemos suponer que el efecto más fuerte de la educación materna se presenta durante los años preescolares y escolares del(a) niño(a), pero que luego recae al disminuir el acompañamiento materno en el entrenamiento escolástico y en la resolución de tareas cotidianas durante la pubertad y la adolescencia. En todo caso, encontramos evidencia de que durante el desarrollo madres mejor preparadas académicamente tienen un efecto positivo sobre el desenvolvimiento de las habilidades que involucran memoria de trabajo.

Resumiendo, las variaciones en el desarrollo de la memoria de trabajo obedece claramente a los procesos de maduración y senescencia del sistema nervioso central, a las ofertas ambientales y de aprendizaje que se diferencian en función de los niveles educativos de la madre, al entrenamiento en el manejo y la velocidad de procesamiento de estímulos y, a otros factores, entre los cuales, el componente genético tiene también su papel. Todos estos componentes explican un importante porcentaje de la varianza del comportamiento de la memoria de trabajo (48%). Específicamente, en lo atinente al factor genético, nuestro modelo de ecuaciones estructurales aporta evidencia para sostener la idea de que, una

perspectiva de dosis génica en función de la presencia del alelo menor de un solo polimorfismo de un único nucleótido explica un porcentaje con significancia estadística, aunque pequeño, de la variabilidad de la memoria de trabajo. Esta no es la primera vez que evidencia en este sentido es aportada (Duan *et al.* 2003, Hirvonen *et al.* 2005, Barnett *et al.* 2007 y 2009).

Ahora bien, nuestros resultados no arrojan información concluyente del papel que juega la presencia del polimorfismo Val158Met del gen COMT-MB en el desarrollo y en el desempeño en tareas que involucran memoria de trabajo verbal y visuoespacial, memoria de corto plazo, velocidad en el procesamiento de información o en el manejo de los componentes abstractos y secuenciales de la memoria inmediata. Por su parte, si consideramos los análisis de varianza que hemos presentado, la presencia del polimorfismo C957T del gen DRD2 si se asocia significativamente con variaciones en la memoria visuoespacial de trabajo, en conjunto con el sexo en la memoria de trabajo verbal y en memoria de corto plazo verbal; en todos los casos, los portadores masculinos del genotipo T/T obtuvieron mejores desempeños en dichas pruebas. Estos resultados concuerdan con los previamente obtenidos por Xu y colaboradores (2006) utilizando pruebas de series de palabras para evaluar memoria de trabajo. Sin embargo, los resultados anteriores debemos considerarlos con precaución a la luz de nuestros resultados en los análisis de asociación genética. Según estos últimos, a pesar de presentar índices de heredabilidad en sentido amplio con valores entre 11% y 55% para la muestra total, entre 22% y 63% para los niños menores y entre 0% y 76% para los mayores, no se presenta una asociación significativa entre el polimorfismo y la variabilidad en las medidas de memoria de trabajo, cuando se le aplica un algoritmo de máxima verosimilitud adecuado a la identificación de la asociación en familias nucleares. Este último hecho podría explicarse primordialmente por el tamaño de las muestras y la potencia estadística que se asocia con los tamaños de los efectos encontrados. Muy probablemente, dada la magnitud de los efectos encontrados, en una muestra mayor la asociación se establecería claramente para las diferencias encontradas mediante el análisis de varianza, ya hemos visto que el modelo de ecuaciones estructurales sugiere la plausibilidad de la asociación genética. La presunción anterior se sostiene en el hecho de que, a pesar del tamaño reducido de la muestra, para el caso de los rasgos

asociados con la velocidad en el procesamiento de información y manejo del componente secuencial de la memoria inmediata si se estableció una asociación con la presencia del polimorfismo mediante el análisis de asociación genética; sobretodo en los hermanos mayores. En este último caso, los portadores del genotipo T/T se desempeñaron más pobremente en la prueba que mide memoria secuencial visual ( $r=-.26$  al controlar la edad).

El componente secuencial con estímulos no verbales implica primordialmente la activación de áreas del hemisferio derecho y aquellas que procesan y almacenan temporalmente imágenes (Burns y Reynolds 2004, Jiang, Kumar y Vickery 2005, Kumar y Jiang 2005). Sus efectos sobre la memoria de trabajo también implican el procesamiento en el nivel del estriado, en donde se trabaja con los componentes visuoespaciales. En este sentido, Liggins (2009) ha señalado la importancia que tiene sobretodo la densidad en la presencia de receptores DRD2 en estas áreas para el buen funcionamiento de la memoria visuoespacial. Por consiguiente, no es de extrañar el hecho de que con la presencia del genotipo T/T se correlacione con una disminución en la densidad de dichos receptores en esas áreas, lo cual termine por asociarse con un menor desempeño en la prueba que trabaja con los componentes primordialmente visuales en forma secuencial.

## Bibliografía

Abecasis, G.R., L.R. Cardon & O.C. Cookson. 2000. A General Test of Association for Quantitative Traits in Nuclear Families. *Am. J. Hum. Genet.* 66:279-292.

Aguilera, M., N. Barrantes-Vidal, B. Arias, J. Moya, H. Villa, M. Ibáñez, M. Ruipérez, O. Ortet & L. Fuñanás. 2008. Putative Role of the COMT Gene Polymorphism (Val158Met) on Verbal Working Memory Functioning in a Healthy Population. *Am. J. Med. Genet.* 147B: 898-902.

Alloway, T.P. 2007. *Automated Working Memory Assessment Manual*. Londres: Harcourt Assessment.

Alloway, T., S. Gathercole, C. Willis & A.M. Adams. 2004. A structural analysis of working memory and related cognitive skills in young children. *J. Exp. Child Psychol.* 87: 85-106.

Anderson, P. 2008. Towards a Developmental Model of Executive Function. En: Anderson, V., R. Jacobs y P. Anderson (eds.). *Executive functions and the frontal lobes. A lifespan perspective*. pp. 3-21. New York: Taylor y Francis.

Ando J, Ono Y, Wright MJ. 2001. Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet.* 31:615–624.

Baddeley, A. 2003. Working Memory: Looking Back and Looking Forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 829– 839.

Baddeley, A. 2012. Working Memory: Theories Models, and Controversies. *Annu. Rev. Psychol.* 63: 1-29.

Baddely, a. & G. Hitch. 2000. Development of Working Memory: Should the Pascual-Leone and the Baddely and Hitch Models Be Merged? *J. Exp. Child Psych.* 77: 128-137.

Barnett, J., J. Heron, S. Ring, J. Golding, D. Goldman, k. Xu & P. Jones. 2007. Gender-Specific Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Val108/158Met Polymorphism on Cognitive Function in Children. *Am. J. Psychiatry*, 164, 1:142-149.

Barnett, J., J. Heron, S. Ring, D. Goldman, P. Jones & K. Xu. 2009. Effects of Catechol-O-Methyltransferase on Normal Variation in the Cognitive Function of Children. *Am. J. Psychiatry*, 166, 8: 909-916.

Bertolino, A., G. Blasi, V. Latorre, V. Rubino, A. Rampino, L. Sinibaldi, G. Caforio, V. Petruzzella, A. Pizzuti, T. Scarabino, M. Nardini, D. Weinberger & B. Dallapiccola. 2006. Additive Effects of Genetics Variation in Dopamine Regulating Genes on Working Memory Cortical Activity in Human Brain. *The J. of Neurosci.* 15: 3918-3922.

Bohlen von, O. & R.D. Halbach. 2006. Neurotransmitters and Neuromodulators. *Handbook of Receptors and Biological Effects*. Second Edition. Alemania: Wiley-VCH.

Bolton, J., R. Marioni, I. Deary, S. Harris, M. Stewart, G. Murray, F. Gerry, R. Fowes & J. Price. 2010. Association Between Polymorphisms of the Dopamine Receptor D2 and Catechol-O-Methyl Transferase Genes and Cognitive Function. *Behav. Genet.* 40: 630-638.

Bosia, M., M. Bechi, E. Marino, S. Anselmetti, S. Poletti, F. Cocchi, E. Smeraldi & R. Cavallaro. 2007. Influence of catechol-O-methyltransferase Val<sup>158</sup>/met polymorphism on neuropsychological and functional outcomes of classical rehabilitation and cognitive remediation in schizophrenia. *Neurosci. Letters* 3: 271-274.

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

Bunge, S. & S. Wright. 2007. Neurodevelopmental changes in working memory and cognitive control. *Current Op. Neurobiol.* 17: 243-250.

Burns, C. & C. Reynolds. 2004. Sequential Memory: A Developmental Perspective on Its Relation to Frontal Lobe Functioning. *Neuropsych. Rev.* 14, 1: 43-64.

Colom, R., I. Rebollo, A. Palacios, M. Juan-Espinosa & P. Kyllonen. 2004. *Intell. Working memory is (almost) perfectly predicted by g.* *Intell.* 32: 277-296.

Conway, A.R.A., Ch. Jarrold, M.J. Kane, A. Miyake & J.N. Towse (eds.). 2007. *Variation in Working Memory*. Oxford, Oxford University.

Cowan, N. 2005. *Working Memory Capacity*. Nueva York, Psychology.

Cowan, N. & C. Morey. 2007. How Can Dual-Task Working Memory Retention Limits Be Investigated? *Psyc. Report.* 8: 686-688.

De Geus, E. & D. Boomsma. 2001. A Genetic Neuroscience Approach to Human Cognition. *Eur. Psych.* 4: 241-253.

Demarie, D. & J. Ferron. 2003. Capacity, strategies, and metamemory: Tests of three-factor model of memory development. *J. Exp. Chil. Psych.* 84: 167-193.

D'Esposito, M. 2007. From cognitive to neural models of working memory. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 362: 761-772.

DeSteno, D. & C. Schmauss. 2009. A Role for Dopamine D2 Receptors in Reversal Learning. *Neurosc.* 162: 118-127.

Dickinson, D. & B. Elvevåg. 2009. Genes, Cognition and Brain Through a COMT Lens. *Neurosc.* 164: 72-87.

Duan, J., M. Wainwright, J. Comeron, N. Saitou, A. Sanders, J. Gelernter & P. Gejman. 2003. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Human Molec. Genet.*, 12, 3: 205-216.

Eichenbaum, H. 2003. *Neurociencia cognitiva de la memoria.* Barcelona, Ariel.

Floresco, S. & O. Magyar. 2006. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharm.* 188: 567-585.

Fusi, S. 2008. A Quiescent Working Memory. *Science*, 319, 14:1495-1496.

Goldman-Rakic, P.S. 1995. Cellular Basis of Working Memory. *Neuron.* 14: 477-485.

Hale S., J. Myerson, L. Emery, B. Lawrence & C. DuFault. 2007. Variation in Working Memory. En: Conway, A.R.A., Ch. Jarrold, M.J. Kane, A. Miyake & J.N. Towse (eds.). 2007. *Variation in Working Memory.* Oxford, Oxford University. Pag. 194-224.

Hänninen, K., H. Katila, O. Kampman, S. Anttila, A. Illi, R. Rontu, K. Mattila, J. Hietala, M. Hurme, E. Leinonen & T. Lehtimäki. 2006. Association between the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Neurosci. Letters* 407: 195-198.

Harsing, L.G. 2008. Dopamine and the Dopaminergic Systems of the Brain. En: Lajtha. A. & S. Vizi (eds.). Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. USA: Springer-Verlag. Pag. 149-170.

Hazy, T., M. Frank & O'Reilly. 2006. Banishing the homunculus: Making working memory work. *Neurosci.* 139: 105-118.

Henry, L. 2012. The Development of Working Memory in Children. Thousand Oaks, California: Sage Publications.

Hirvonen, M. A. Laakso, K. Nägren, J. Rinne, T. Pohjalinen & J. Hietala. 2005. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability *in vivo*. *Mol. Psych.* 10: 1060-1066.

Injoque-Ricle, I., A. Calero, T. Alloway, & D. Burin. 2011. Assessing Working Memory in Spanish-Speaking Children: Automated Working Memory Assessment Battery Adaptation. *Learning and Indiv. Differences*, 21: 78-84.

Jay, Th. 2003. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 69: 375-390.

Jiang, Y., A. Kumar & T. Vickery. 2005. Integrating Sequential Arrays in Visual Short-Term Memory. *Exp. Psych.* 52, 1: 39-46.

Kane, M. & T. Miyake. 2007. The validity of "conceptual span" as measure of working memory capacity. *Mem. Cogn.* 5: 1136-1150.

Kemps, E., S. De Rammelaere & T. Desmet. 2000. The Development of Working Memory: Exploring the Complementarity of Two Models. *J. Exp. Child Psych.* 77: 89-109.

Kellendonk, Ch., E. Simpson, H. Polan, G. Malleret, S. Vronskaya, V. Winiger, H. Moore & E. Kandel. 2006. Transient and Selective Overexpression of Dopamine D2 Receptors in the Striatum Causes Persistent Abnormalities in Prefrontal Cortex Functioning. *Neuron* 49: 603-615.

Kravitz, D., K. Saleem, Ch. Baker & M. Mishkin. 2011. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat. R. Neurosc.* 12: 217-230.

Kremen WS, K. Jacobsen, H. Xian, S. Eisen, L. Eaves, M. Tsuang & M. Lyons. 2007. Genetics of verbal working memory processes: a twin study of middle-aged men. *Neuropsych.* 21,5:569-580.

Kimberg, D., M. D'Esposito & M. Farah. 1997. Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *NeuroReport* 8:3581–3585.

Kimberg, D. y M. D'Esposito 2003. Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide. *Neuropsych.*, 41:1020 –1027.

Kumar, A. & Y. Jiang. 2005. Visual Short-Term Memory for Sequential Arrays. *Mem. & Cogn.* 33, 3: 488-498.

Leeuwen van, M., S. van den Berg, R. Hoekstra & D. Boomsma. 2007. Endophenotypes for Intelligence in children and adolescents. *Intell.* 35: 369-380.

Lorsbach, Th. & J. Reimer. 1997. Developmental Changes in the Inhibition of Previously Relevant Information. *J. Exp. Child Psych.* 64: 317-342.

Liggins, J. 2009. The Roles of Dopamine D1 and D2 Receptors in Working Memory Function. *McGill Sci. Undergrad. Res. J.*, 4, 1:39-45.

Luciana, M. & P. Collins. 1997. Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal humans. *J. Cognit. Neurosc.* 9, 3:330-347.

Luciano, M., Wright, M.J., Smith, G.A., Geffen, G.M. and Geffen, L.B. and Martin, N.G. 2001. Genetic Covariance Among Measures of Information Processing Speed, Working Memory, and IQ. *Behav. Genet.* 6: 581-592.

Luo, D., L. Thompson & D. Detterman. 2006. The criterion validity of tasks of basic cognitive processes. *Intell.* 34: 79-120.

Lynn, R. & P. Irwing. 2007. Sex differences in mental arithmetic, digit span, and g defined as working memory capacity. *Intell.* (doi:10.1016/j.intell.2007.06.002).

Markett, S., Ch. Montag & M. Reuter. 2009. The Association between Dopamine DRD2 Polymorphisms and Working Memory Capacity Is Modulated by a Functional Polymorphism on the Nicotinic Receptor Gene CHRNA4. *J. Cogn. Neurosc.*, 22, 9: 1944-1954.

Mattay, V., F. Fera, A. Tessitore, A. Hariri, K. Berman, S. Das, A. Meyer-Lindenberg, T. Goldberg, J. Callicott & D. Weinberger. Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neurosc. Letters.* 392: 32-37.

Mehta, M., F. Manes, G. Magnolfi, B. Sahakian & T. Robbins. 2004. Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory



following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacol.* 176, 3-4:331-342.

Meyer-Lindenberg & D. Weinberger. 2006. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature R. Neurosci.* 7: 818-827.

Meyer-Lindenberg, A., T. Nichols, J. Callicott, J. Ding, B. Kolachana, J. Buckholtz, V. Mattay, M. Egan & D. Weinberger. 2006. Impact of Complex Genetic Variation in COMT on Human Brain Function. *Molec. Psych.* 11: 867-877.

Miller, L. & Ph. Vernon. 1996. Intelligence, Reaction Time, and Working Memory in 4- to 6- Year-Old Children. *Intell.* 22: 155-190.

Miyake, A. & P. Shah (eds.). 2004. *Models of Working Memory. Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control.* Cambridge, Cambridge University.

Mongillo, G., O. Barak & M. Tsodyks. 2008. Synaptic Theory of Working Memory. *Science*, 319, 14: 1543-1546.

Müller, N. & R. Knight. 2006. The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neurosci.* 139: 51-58.

Oberauer, K., H.M. Süß, R. Schulze, O. Wilhelm & W.W. Wittmann. 2000. Working memory capacity – facets of a cognitive ability construct. *Pers. Ind. Diff.* 29:1017-1045.

Oberauer, K., H.M. Süß, O. Wilhelm & W.W. Wittman. 2003. The multiple faces of working memory: Storage, processing, supervision, and coordination. *Intell.* 31:167-193.

Oberauer, K. & R. Kliegl. 2006. A formal model of capacity limits in working memory. *J. Mem. Lang.* 55: 601-626.

Osaka, N., R. Logie & M. D'Esposito (eds.). 2007. *The Cognitive Neuroscience of Working Memory.* Oxford, Oxford University.

Owen, A., K. McMillan, A. Laird & E. Bullmore. 2005. N-Back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional Neuroimaging Studies. *Hum. Br. Mapp.* 25: 46-59.

Pascual-Leone, J. 2000. Reflections on Working Memory: Are the Two Models Complementary? *J. Exp. Child Psych.* 77: 138-154.

Polderman, T., J. Stins, D. Posthuma, M. Gosso, F. Verhulst & D. Boomsma. The phenotypic and genotypic relation between working memory speed and capacity. *Intell.* 34: 549-560.

Postle, B. 2006. Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neurosci.* 139: 23-38.

Pushina, N., E. Orekhova & T. Stroganova. 2005. Age-Related and Individual Differences in the Performance of a Delayed Response Task (the A-not-B task) in Infant Twins Aged 7-12 Months. *Neurosci. Behav. Physiol.* 35: 481-490.

Rasetti, R. & D. Weinberger. 2011. Intermediate phenotypes in psychiatric disorders. *Current Op. Genet. & Dev.* 21: 340-348.

Repovs, G. & M. Bressan. 2006. Cognitive Neuroscience of Working Memory: A Prologue. *Neurosci.* 139: 1-3.

Reuter, M., K. Peters, K. Schroeter, W. Koebke, D. Lenardon, B. Bloch & J. Hennig. 2005. The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: A molecular genetic approach. *Behav. Brain Res.* 164, 1: 93-99.

Reynolds, C.R. & J.K. Voress 2007. TOMAL-2. Test of Memory and Learning. Examiner's Manual. Second Edition. Austin: Pro-Ed Inc.

Ribaupierre de, A. & Ch. Bailleux. 2000. The Development of Working Memory: Further Note on the Comparability of Two Models of Working Memory. *J. Exp. Child Psych.* 77: 110-127.

Schacter, D. 1999. Searching for memory. Nueva York, Harper Collins.

Siegel, G.J., R.W. Alberts, S.T. Brady & D.L. Price (eds.). 2006. Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular, and Medical Aspects. Seventh Edition. Canada, Elsevier.

Squire L. & D. Schacter (eds.) 2002. Neuropsychology of Memory. Third Edition. Nueva York, Guilford.

Smith, E. 2000. Neural Bases of Human Working Memory. *Current Direct Psych. Sci.* 45-49.

Stephane, M. & G. Pellizzer. 2007. The dynamic architecture of working memory in schizophrenia. *Schizophr. R.* 92: 160-167.

Stins, J.F., L. de Sonneville, A. Groot, T. Polderman, C. van Baal & D. Boomsma. 2005. Heritability of Selective Attention and Working Memory in Preschoolers. *Behav. Genet.* 4: 407-416.

Süss, H.M., K. Oberauer, W. Wittmann, O. Wilhelm & R. Schulze. 2002. Working-memory capacity explains reasoning ability – and a little bit more. *Intell.* 30: 261-288.

Swanson, H. 2003. Age-related differences in learning disabled and skilled readers' working memory. *J. Exp. Child Psych.* 85: 1-31.

Tanaka, S. 2006. Dopaminergic control of working memory and its relevance to schizophrenia: A circuit dynamics perspective. *Neurosci.* 139: 153-171.

Thompson, R. & S. Madigan. 2005. *Memory. The key of consciousness.* Washington, Joseph Henry.

Tröster, A.I. (ed.) 1998. *Memory in Neurodegenerative Disease. Biological, Cognitive, and Clinical Perspectives.* Cambridge, Cambridge University.

Tsujimoto, S., M. Kuwajima & T. Sawaguchi. Developmental Fractionation of Working Memory and Response Inhibition During Childhood. *Exp. Psych.* 1: 30-37.

Viding, E. & S.J. Blakemore. 2007. Endophenotype Approach to Developmental Psychopathology: Implications for Autism Research. *Behav. Genet.* 37: 51-60.

Vock, M. & H. Holling. 2007. The measurement of visuo-spatial and verbal-numerical working memory: Development of IRT-based scales. *Intell.* (doi: 10.1016/j.intell.2007.02.004).

Wang, M., N. Gamo, Y. Yang, L. Jin, X. Wang, M. Laubach, J. Mazer, D. Lee & A. Arnsten. Neuronal basis of age-related working memory decline. *Nature*, 476, 11: 210-214.

Wechsler, D. 2002. *WAIS-III. Test de Inteligencia para Adultos. Manual Técnico.* Buenos Aires: Paidós.

Wechsler, D. 2005. *WISC-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para niños-IV. Manual técnico y de interpretación.* Madrid: Tea Ediciones.

Wise, R. 2004. Dopamine, learning and motivation. *Nature Rev. Neurosci.* 5: 1-12.

Woodward, N., K. Jayathilake & H. Meltzer. 2007. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophr. R.* 90: 86-96.

Xu, H., Ch. Kellendonk, E. Simpson, J. Keilp, G. Bruder, H. Polan, E. Kandel & T. Gilliam. 2007. DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophr. R.* 90: 104-107.

Zinkstok, J., N. Schmitz, Th. Van Amelsvoort, M. De Win, W. Van den Brink, F. Baas & D. Linszen. 2006. The COMT val158met polymorphism and brain morphometry in healthy young adults. *Neurosc. Letters*, 405: 34-39.

**Anexo**



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN**

**COMITÉ ÉTICO CIENTIFICO**

Teléfonos:(506) 2511-4201 Telefax: (506) 224-9367

Instituto de Investigaciones Psicológicas

Programa de Investigación en

Neurociencias

## **FÓRMULA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **Polimorfismos del sistema dopaminérgico y el desarrollo de la memoria de trabajo**

**Código de proyecto: 723-A8-320**

Nombre del Investigador Principal: Dr. Domingo Campos Ramírez

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

#### **A. PROPÓSITO DEL PROYECTO:**

La memoria es la capacidad de las personas para manipular mentalmente los estímulos provenientes del entorno o de sus propios pensamientos. Estos estímulos pueden ser letras, números, colores, formas o bien ideas y recuerdos. La memoria tiene dos características primordiales: su capacidad y su velocidad de procesamiento. Los estímulos por su parte pueden ser clasificados en términos temporales como inmediatos, recientes y lejanos. De esta manera, las personas pueden ser distintas en la cantidad o bien en la velocidad en que procesan mentalmente los estímulos; o bien, las personas pueden presentar una mejor memoria de cosas y eventos inmediatos, cosas y eventos recientes o cosas y eventos lejanos en el tiempo. De esta manera tenemos tres tipos de memoria: memoria de trabajo, memoria a corto plazo y memoria de largo plazo.

Se ha visto que una parte de nuestras habilidades de memoria se hereda de nuestros padres y madres. También se ha visto que la capacidad y la velocidad de la memoria van cambiando durante nuestra vida desde la infancia hasta la adultez. De esta manera, las habilidades memorísticas que presentan nuestros padres y madres se asocian en parte con nuestras habilidades memorísticas.

Estudiar la forma en que se heredan las habilidades memorísticas y su desarrollo durante la infancia es el propósito principal de esta investigación.

Esta investigación estará dirigida por el Dr. Domingo Campos Ramírez, psicólogo del Instituto de Investigaciones Psicológicas de la Universidad de Costa Rica.

#### **B. ¿QUÉ SE HARÁ?:**

La forma de investigar la herencia de la memoria en esta investigación es comparando ciertos fragmentos del material genético de los padres con el que portan sus hijos, para esto se les pedirá a los participantes en el estudio una muestra de las células que recubren las paredes internas de la boca. También se comparará el desempeño que tienen los padres en los diferentes tipos de memoria con el

desempeño de sus hijos, para esto se les aplicarán una serie de pruebas psicológicas sobre la memoria.

Si el participante está de acuerdo se le realizará lo siguiente:

En primer lugar, se le aplicarán una serie de pruebas psicológicas que miden diferentes tipos de memoria. Estas pruebas consisten principalmente en ver figuras y o imágenes y contestar a una serie de preguntas sobre dichas figuras y o imágenes. La aplicación de las pruebas a los miembros de la familia se hará en las sesiones necesarias de acuerdo con la disponibilidad de ellos y en la residencia del participante, en la escuela o bien en las instalaciones del Instituto de Investigaciones Psicológicas.

Una vez terminadas las pruebas psicológicas se le pedirá al participante una muestra de células de las paredes internas de la boca; utilizando un enjuague bucal se le solicitará que lo mantenga en la boca durante un momento, se enjuague y lo deposite en un tubo recolector.

Los resultados de las pruebas psicológicas serán calificados y valorados por el Dr. Domingo Campos Ramírez y almacenados en forma estrictamente confidencial en archivos digitales. Estos datos se utilizarán principalmente para contrastar el desempeño de los padres y madres con el de sus hijos o hijas y para ver si niños de diferentes edades tienen diferentes desempeños.

Las muestras de saliva serán almacenadas y procesadas en los laboratorios del Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica. Del procesamiento de estas muestras se obtendrán fragmentos de material genético que según la investigación reciente están asociados con la memoria. Estos fragmentos se obtendrán tanto para los padres y las madres como para los hijos, de tal manera que se puedan comparar para establecer si son iguales o diferentes. Los resultados serán almacenados por el Dr. Domingo Campos Ramírez en forma estrictamente confidencial y utilizados con fines académicos y de investigación.

**C. RIESGOS:**

La participación en este estudio no conlleva riesgos o molestias para usted. Lo único que se le solicita es que de su tiempo nos dedique unas cuatro horas por una sola vez. En el caso de los niños estos no serán distraídos de sus actividades y responsabilidades escolares.

**D. BENEFICIOS:**

En términos estrictos usted no obtendrá un beneficio directo por participar en este estudio. Sin embargo, para la investigación psicológica y educativa de nuestro país e internacional resulta de gran importancia saber más sobre como se comporta, hereda y desarrolla la memoria.

**E.** Si tiene preguntas o quisiera más información, puede obtenerla llamando al Dr. Domingo Campos al teléfono 2511-6982 en el Instituto de Investigaciones Psicológicas. Además, puede consultar sobre los derechos de los Sujetos Participantes en Proyectos de Investigación al Consejo Nacional de Investigaciones en Salud (CONIS), teléfonos 2233-3594, 2223-0333 extensión 292, de lunes a viernes de 8

