

Emergencia y desarrollo cerebral de las funciones ejecutivas

A. Capilla^{a,b}, D. Romero^c, F. Maestú^{a,b}, P. Campo^a, S. Fernández^d, J. González-Marqués^b, A. Fernández^{a,c} y T. Ortiz^{a,c}

^aCentro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego. ^bDepartamento de Psicología Básica II. Universidad Complutense de Madrid.

^cDepartamento de Psicología. Centro de Estudios Universitarios de Talavera de la Reina. Universidad de Castilla-La Mancha.

^dDepartamento de Psicología. Universidad Camilo José Cela. ^eDepartamento de Psiquiatría. Universidad Complutense de Madrid

Emergence and brain development of executive functions

Resumen

El desarrollo de las funciones ejecutivas (FE) durante la infancia y la adolescencia guarda una estrecha relación con la maduración del lóbulo frontal y de sus conexiones con otras estructuras corticales y subcorticales. Los principales procesos madurativos son la mielinización y la eliminación sináptica selectiva (o poda sináptica), que actúan sobre el cerebro siguiendo un modelo jerárquico. Distintos estudios coinciden en señalar que las FE emergen evolutivamente a los 6 años de edad. Sin embargo, estos estudios han empleado tests neuropsicológicos complejos que requieren un adecuado funcionamiento de varias funciones cognitivas, por lo que no permiten apreciar el desarrollo diferencial de los distintos componentes de las FE. Para ello otros estudios han diseñado tareas más simples que únicamente necesitan un mantenimiento activo de la información e inhibición, funciones que se consideran básicas para la adecuada ejecución de tareas más complejas de FE. Utilizando estas tareas simples se pueden observar inicios de FE ya a los 12 meses de edad e importantes avances entre los 3 y los 5 años, por lo que la idea de que el lóbulo frontal es «funcionalmente silente» hasta la adolescencia parece definitivamente desechada.

Palabras clave: Desarrollo. Infancia. Funciones ejecutivas. Inhibición. Memoria de trabajo. Corteza prefrontal.

Summary

Development of executive functions (EF) during childhood and adolescence is closely related to frontal lobe maturation and its connections with other cortical and subcortical structures. The main maturative processes are myelination and synaptic pruning, both of which work on the brain following a hierarchical model. Different studies agree with the fact that EF emerge at the age of 6 years. However, these studies have used complex neuropsychological tests, which require appropriate functioning of several cognitive functions. This is why differential development of different EF components cannot be observed. To do so, other studies have designed simpler tasks, which only need active maintenance of information and inhibition, both basic functions for the appropriate execution of more complex EF tasks. When these simple tasks are used, an early appearance of EF can already be noticed at the age of 12 months, and there are important advances between the third and fifth year. Consequently, the idea of the frontal lobe being «functionally silent» until adolescence seems definitively discarded.

Key words: Development. Childhood. Executive functions. Inhibition. Working memory. Prefrontal cortex.

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente se ha considerado el término «funciones ejecutivas» (FE) como sinónimo de «funciones del lóbulo frontal», ya que la patología del lóbulo frontal, principalmente de la región prefrontal dorsolateral, se asocia frecuentemente con una alteración de éstas. Sin embargo, esta relación no es biunívoca. De esta manera hay pacientes con lesiones posteriores que también presentan problemas en la ejecución de tareas de FE¹.

Del mismo modo, aunque hay una fuerte relación entre la maduración del lóbulo frontal y la emergencia de las FE durante la infancia y la adolescencia^{2,5}, esta relación tampoco es biunívoca. Así, se ha sugerido que el desarrollo de las FE no depende exclusivamente de la maduración de la corteza prefrontal, sino también de la madurez e integridad de otras regiones cerebrales, tanto corticales como subcorticales⁶, y de la eficiente interacción entre éstas y la corteza prefrontal^{7,8}.

DESARROLLO DEL LÓBULO FRONTAL

Desarrollo anatómico del lóbulo frontal

Tras el nacimiento una serie de procesos madurativos esculpen y dan forma a la anatomía fina del cerebro

Correspondencia:

Tomás Ortiz
Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego
Universidad Complutense. Facultad de Medicina
28040 Madrid
Correo electrónico: cmeg@rect.ucm.es

del niño⁶ (tabla 1). Estos procesos son de dos tipos: progresivos y regresivos. Los fenómenos progresivos se refieren a la proliferación celular, la arborización dendrítica y la mielinización, mientras que los fenómenos regresivos serían, principalmente, la muerte neuronal (*apoptosis*), que conlleva una regresión de espinas dendríticas y sinapsis, y la eliminación sináptica selectiva o poda sináptica (*pruning*)⁹. Los dos eventos que se consideran máximos responsables del proceso de maduración cerebral son la mielinización y la poda sináptica. Se ha sugerido que ambos procesos podrían ser coocurrentes en el desarrollo, de manera que el espacio que queda vacante como consecuencia de la disminución de la densidad sináptica podría ser ocupado por la mielina⁴. Estos dos fenómenos se han relacionado y son consistentes con los cambios observados en estudios con resonancia magnética (RM) en la sustancia blanca (mielinización) y en la sustancia gris (poda sináptica) cerebral⁴.

Fenómenos progresivos: mielinización

La mielinización contribuye, en gran medida, a mejorar la funcionalidad del cerebro, ya que produce un incremento en la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos¹⁵.

Como comentaremos posteriormente, los procesos madurativos no actúan simultáneamente en todas las regiones cerebrales, sino que siguen un modelo jerárquico en el que las áreas de proyección maduran antes que las asociativas^{8,11}. Así, las últimas áreas en adquirir una «apariencia mielinizada» en la RM son la sustancia blanca de los lóbulos frontal, parietal y occipital, lo que se puede apreciar a los 8-12 meses¹⁴. Durante el curso del desarrollo se ha observado un aumento, tanto en el volumen como en la mielinización, de la sustancia blanca^{14,16,17}. En el lóbulo frontal la cantidad de sustancia blanca aumenta linealmente de los 4 a los 13 años¹⁶, aunque su proceso de mielinización así como el de otras áreas de asociación, como las regiones temporales y pa-

rietales, no se completa totalmente, incluso, hasta la edad adulta⁸.

Posiblemente la mielinización desempeñe un papel crucial en el desarrollo de las FE en el niño. Estas funciones no dependen exclusivamente del correcto funcionamiento de la corteza prefrontal. Más bien deberíamos considerar a las regiones prefrontales un eslabón más de un circuito que involucra tanto a regiones corticales como subcorticales^{7,18,19}. Por ello, el desarrollo de las FE en el niño depende no sólo de la maduración de regiones cerebrales específicas (p. ej., corteza prefrontal), sino también de la maduración de las conexiones (p. ej., mielinización) entre ellas^{7,8}.

Fenómenos regresivos: poda sináptica

Durante la infancia se observa un fenómeno de inervación polineural, es decir, que hay más conexiones sinápticas que en el adulto²⁰, pero no todas ellas son funcionales. Por eso es necesaria una poda que elimine selectivamente las sinapsis menos relevantes. Así, aquellas sinapsis que se repiten se mantendrán (*neurons that fire together wire together*), mientras que las que no se repiten serán eliminadas²¹. En la capa III de la corteza prefrontal, el proceso de poda es continuo de los 5 a los 16 años, lo que se refleja en una disminución de la densidad sináptica¹¹. La disminución de la densidad sináptica se ha relacionado con los cambios en la sustancia gris que se observan durante la infancia y la adolescencia²².

Según Giedd et al.¹⁶, el volumen de la sustancia gris frontal aumenta hasta la adolescencia, donde alcanza su máximo, y a partir de este momento disminuye. Sin embargo, Sowell et al.⁴ observan una reducción en la densidad de la sustancia gris, tanto en la corteza parietal posterior como en algunas regiones frontales, incluso durante la infancia y la adolescencia. Durante la postadolescencia observan una estabilización de estos cambios en la corteza parietal, mientras que en el giro frontal superior la pérdida de sustancia gris continúa. Varios

TABLA 1. Procesos madurativos en el lóbulo frontal

Neuronas		
Número	Máximo a los 2 años	Rakic, 1988 ¹⁰
Densidad	Máxima en el nacimiento	Huttenlocher, 1979 ¹¹
	Disminución rápida 0-6 meses	
	Disminución lenta 2 años-madurez	
Arborización dendrítica	Hasta los 7 años, al menos, en el giro frontal medio	Huttenlocher, 1990 ¹²
Desarrollo sináptico		
Sinaptogénesis (densidad sináptica)	Máxima a los 12 meses	Huttenlocher, 1979 ¹¹
	Disminución gradual hasta los 16 años	
Eliminación sináptica (<i>pruning</i>)	Hasta los 20 años en el giro frontal medio	Huttenlocher, 1994 ¹³
Mielinización		
	«Apariencia mielinizada» a los 8-12 meses	Paus et al., 2001 ¹⁴
	Continúa durante la segunda década de vida	Klinberg et al., 1999 ¹⁵

autores coinciden en apuntar que la disminución tardía de la sustancia gris durante la adolescencia es característica de las regiones parietales y frontales^{4,22,23}. En concreto, en la corteza prefrontal dorsolateral se produce un desarrollo aún más tardío que se prolonga incluso hasta la edad adulta⁴.

Por tanto, parece que la eliminación selectiva de conexiones sinápticas también es un proceso fundamental en el desarrollo cognitivo del niño. Sowell et al.²⁴ han observado que existe una relación entre estos cambios en la sustancia gris frontal y la evolución en la ejecución de tareas cognitivas de los 7 a los 16 años.

Desarrollo funcional del lóbulo frontal

Inicialmente se pensaba que el lóbulo frontal era «funcionalmente silente» durante la infancia, por lo que las funciones relacionadas con él no podían ser evaluadas hasta la segunda década de vida⁶. Los primeros estudios que demostraron la existencia de metabolismo frontal en momentos muy tempranos del desarrollo fueron los realizados por Chugani y Phelps^{25,26} con tomografía por emisión de positrones (PET). Estos autores observaron que a los 6 meses de edad había un incremento de la tasa metabólica cerebral local de glucosa en la corteza prefrontal lateral y, a los 8 meses, en la corteza prefrontal medial. A los 12 meses el patrón metabólico era similar al del cerebro adulto²⁶.

El metabolismo cerebral local de la glucosa en regiones corticales aumenta desde el nacimiento hasta los 2 años, edad a la que alcanza el valor adulto. A partir de entonces continúa aumentando hasta los 3 ó 4 años, momento en el que presenta tasas metabólicas máximas, aproximadamente 2,5 veces superiores a las del cerebro adulto. Esta elevada tasa se mantiene aproximadamente hasta los 9 años, cuando empieza a declinar hasta volver al nivel adulto, al que llega durante la segunda década de vida²⁵. No hay una explicación única para este aumento en las demandas energéticas durante el desarrollo. Se han propuesto dos explicaciones que no son excluyentes, ya que cada una se relaciona con uno de los dos tipos de fenómenos apuntados anteriormente: los fenómenos progresivos y los regresivos. La explicación referente a los fenómenos progresivos propone que la mayor tasa metabólica durante el desarrollo se debe al gasto realizado por las oligodendroglías durante el proceso de mielinización. La segunda explicación, referida a los eventos regresivos, propone que el exceso de sinapsis que hay durante el desarrollo conlleva una mayor tasa metabólica, necesaria para mantener los potenciales de membrana^{26,27}. Por tanto, a medida que la densidad sináptica disminuye como consecuencia del proceso de poda de las conexiones irrelevantes, las necesidades metabólicas también deberían disminuir. De hecho, la marcada disminución que se observa en el metabolismo durante la adolescencia coocurre con la reducción en la densidad de la sustancia gris que se observa durante este mismo período.

Modelo jerárquico del desarrollo cerebral

No todas las regiones cerebrales se desarrollan al mismo tiempo. Más bien, los fenómenos de maduración progresivos y regresivos siguen un modelo jerárquico, actuando primero sobre las áreas de proyección y posteriormente sobre las de asociación^{8,11}. Así, la corteza prefrontal, junto con la región supralímbica (áreas parietotemporales de asociación), son las últimas áreas en completar su desarrollo⁸.

Además de haber una jerarquía en el desarrollo podríamos considerar que el cerebro también está jerárquicamente organizado. Dentro de esta jerarquía, la corteza prefrontal sería una de las estructuras que más conexiones mantiene con el resto de regiones, tanto corticales como subcorticales²⁸. Por ello el desarrollo de las funciones «frontales» o ejecutivas no dependería sólo de la maduración de la corteza prefrontal, sino de la integridad y madurez de todas las áreas cerebrales de las que recibe información^{2,6,8}.

EMERGENCIA Y DESARROLLO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Definición de funciones ejecutivas

El primer paso en el estudio del desarrollo de las FE debiera ser la conceptualización de las mismas. Sin embargo, esta labor no es fácil, ya que hasta el momento no hay una definición consensuada del término¹. La mayoría de las definiciones de FE enumeran una serie de procesos cognitivos que se suponen «ejecutivos». Éstos son la flexibilidad cognitiva, la elección de objetivos, la planificación, la monitorización, el uso de retroalimentación, la resolución de problemas, la formulación de conceptos abstractos, el autocontrol y la autoconciencia²⁹, entre muchos otros. De hecho, el término de FE se ha convertido en un «paraguas conceptual», ya que se han incluido en él todas aquellas funciones que se consideran de «orden superior». Esta falta de especificidad del término ha hecho que pierda toda operatividad¹.

Uno de los debates de actual interés en el estudio de las FE es el referente a la unidad o diversidad de las mismas. En una puesta al día reciente sobre la cuestión, Miyake et al.³⁰ evalúan la relación existente entre tres funciones consideradas básicas para la correcta ejecución de tareas de FE: el cambio entre tareas o *set* mentales (*shifting*), la puesta al día (*updating*) y monitorización de las representaciones de la memoria de trabajo y la inhibición de respuestas dominantes. Los resultados muestran que estas tres funciones ejecutivas son constructos separables, pero no totalmente independientes, lo que apoyaría tanto la hipótesis de la unidad, que defiende que el sistema ejecutivo es uno con distintos componentes, como la hipótesis de la diversidad, según la cual el ejecutivo central está fraccionado en distintos subsistemas independientes.

Las preguntas que surgen a continuación son: ¿qué es lo común a todas estas FE?, ¿qué es lo que hace que estén moderadamente correlacionadas, y que no sean subsistemas totalmente independientes? Según Miyake et al.³⁰ hay dos funciones que podrían estar en la base de esta comunalidad: la memoria de trabajo y la inhibición. Estas dos funciones, además de ser pilares claves para un adecuado funcionamiento en tareas de FE, mantienen una relación entre sí, de manera que aquellos individuos que ejecutan mejor tests de memoria de trabajo también son más eficaces para inhibir información irrelevante³. La naturaleza de esta relación no está clara. Según algunos autores ambos dependerían del mismo sistema de capacidad limitada, por lo que un aumento en las demandas de uno de ellos afectaría a la capacidad para ejecutar el otro³¹. Según otros, la memoria de trabajo sería una función primaria, mientras que la inhibición sería secundaria³². Autores como Barkley^{33,34}, sin embargo, defenderían la postura contraria. Según el modelo desarrollado por Barkley la inhibición conductual sería fundamental para un buen funcionamiento de cuatro FE: la memoria de trabajo, la internalización del habla, la autorregulación del afecto-motivación-arousal y la reconstitución. Estas cuatro FE ejercerían su influencia sobre el sistema motor para, finalmente, llevar a cabo un comportamiento dirigido a una meta³³.

En resumen, tanto la inhibición como la memoria de trabajo parecen ser procesos cognitivos básicos para la correcta ejecución de otras funciones consideradas ejecutivas. El estudio de la «construcción» y evolución de la inhibición y la memoria de trabajo en el niño podría resultar de gran ayuda para discernir hasta qué punto estos procesos están implicados en el funcionamiento ejecutivo y así aumentar nuestro entendimiento sobre la naturaleza de las FE.

Desarrollo de las funciones ejecutivas

La mayoría de los estudios realizados con tests neuropsicológicos clásicos convergen en apuntar que las FE emergen a los 6 años de edad². A esta edad aparece la capacidad de llevar a cabo un comportamiento estratégico y planificado, habilidad que a los 12 años aún no ha completado su desarrollo^{35,36}. En cuanto a la resolución de problemas y comprobación de hipótesis, que en la mayoría de estudios han sido valorados por la ejecución en el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST), también se ha observado una mejoría gradual de los 6 a los 10 años, aunque hasta los 12 años la ejecución no es equiparable a la del adulto³⁷⁻³⁹. La inhibición, o modulación de respuesta, sigue un desarrollo similar al observado en el WCST, es decir, mejora gradualmente durante la infancia media (6-10 años), alcanzándose su dominio a los 12 años^{36,38}. La fluidez verbal y de diseños parece ser una función más tardía que no completa su desarrollo hasta la primera adolescencia (12-15 años)^{28,40}. Según Welsh et al.³⁹ habría tres estadios en el desarrollo de las FE, a los 6 años, a los 10 años y en la adolescencia (de los 12 años en adelante), que serían los momentos

del desarrollo en los que consistentemente se observa una maduración de distintas FE. En la tabla 2 se muestran las principales funciones que maduran a estas edades según distintos estudios.

Los resultados obtenidos en estos estudios muestran que el desarrollo de las FE es un proceso multiestadio, es decir, las funciones consideradas ejecutivas maduran de distintas maneras y en distintos momentos temporales, de manera análoga a la jerarquía en el desarrollo cerebral comentada anteriormente^{8,40}.

Sin embargo, estos estudios cuentan con una importante limitación, inherente a todo estudio sobre FE. Los tests neuropsicológicos empleados para evaluar estas capacidades tienen una validez de constructo en cierto modo cuestionable. Las tareas de FE son inespecíficas, ya que hay varias habilidades ejecutivas y cognitivas en general subyacentes a su correcta ejecución³⁰. Así, algunos tests neuropsicológicos clásicos, como el WCST o la Torre de Londres/Hanoi (TLH), dependen de distintas funciones para su ejecución, por lo que no queda claro qué FE se ha desarrollado en el niño para que éste sea capaz de realizarlas. Más bien, la naturaleza inespecífica de estas tareas conllevaría la necesidad de desarrollar distintas FE, inseparables atendiendo a la puntuación obtenida, antes de poder completarlas con éxito.

Como consecuencia, cada autor caracteriza la naturaleza de estas tareas con un nombre diferente, como se puede observar en la tabla 3, en la que se aprecia la estructura factorial de las FE encontrada por distintos autores. El contenido de los factores encontrados presenta importantes paralelismos, ya que los factores que se encuentran en la misma fila están compuestos, aproximadamente, por los mismos tests, mientras que aquellos que no presentan paralelismos con los demás estudios están constituidos, principalmente, por tests empleados únicamente en ese estudio. A pesar de estos paralelismos en el fondo, las formas son muy diferentes, ya que, como se puede observar, los términos empleados para la descripción de factores similares son muy variados^{38,39,41}. Este hecho es especialmente llamativo en el tercer factor, ya

TABLA 2. Funciones ejecutivas que maduran a los 6 años, 10 años y en la adolescencia, según distintos estudios

6 años	
Planificación simple	Welsh et al., 1991 ³⁹
Inhibición simple	Klenberg et al., 2001 ⁴⁰
10 años	
Comprobación de hipótesis	Welsh et al., 1991 ³⁹
Control de impulsos	Welsh et al., 1991 ³⁹
Adolescencia (> 12 años)	
Planificación compleja	Welsh et al., 1991 ³⁹
Comportamiento dirigido a una meta	Anderson et al., 2001 ⁴¹
Fluidez verbal	Welsh et al., 1991 ³⁹
	Klenberg et al., 2001 ⁴⁰

TABLA 3. Comparación de los resultados de los análisis de componentes principales (ACP) realizados en tres estudios diferentes sobre el desarrollo de las FE

<i>Welsb et al., 1991³⁹</i>	<i>Levin et al., 1991³⁸</i>	<i>Anderson et al., 2001⁴¹</i>
Fluidez y velocidad de respuesta		Control atencional y velocidad de procesamiento
Verificación de hipótesis y control de impulsos	Perserveración/desinhibición	Monitorización/planificación
Planificación (TLH)	Planificación y formulación de estrategias (TLH)	Resolución de problemas (TLH)
	Asociación semántica y formación de conceptos	Precisión
		Habilidades organizativas

En la misma fila se muestran aquellos factores con un contenido similar. TLH: Torre de Londres/Hanoi.

que, aunque en los tres estudios el único test que satura en él es la TLH, cada autor lo denomina de una manera diferente. Esta falta de concordancia en la terminología es, posiblemente, el reflejo de la falta de un marco conceptual sólido de las FE.

Emergencia de las funciones ejecutivas: memoria de trabajo e inhibición

Como ya hemos comentado, la mayoría de estudios que han utilizado tests neuropsicológicos clásicos de FE, señalan que las FE aparecen a los 6 años². Sin embargo, otros estudios en los que se han empleado tests más sencillos, que requieren para su ejecución habilidades básicas de memoria de trabajo e inhibición, marcan un comienzo más temprano, encontrándose rudimentos de FE ya en el primer año de vida e importantes avances entre los 3 y los 5 años.

Desarrollo de los 8 a los 12 meses

Podríamos considerar que el primer paso en el desarrollo de las FE es la permanencia del objeto, habilidad descrita por Piaget⁴². La adquisición de esta habilidad supone que el niño es capaz de crear una representación mental del mundo que le rodea y de mantener esa información en mente. Se ha sugerido que la función subyacente a esta habilidad es la memoria de trabajo⁴³. Su evaluación se ha llevado a cabo mediante tareas de respuesta demorada, equivalentes a la tarea «A-no-B» utilizada por Piaget⁴⁴, en la que un objeto es escondido en uno de dos lugares posibles (uno, a la derecha; otro, a la izquierda). Unos segundos después el niño debe señalar dónde ha sido escondido el objeto, lo que supone que debe mantener en mente durante unos segundos esta información. Se ha sugerido que esta tarea requiere tanto mantener la información en mente (memoria de trabajo) como inhibir una tendencia de respuesta dominante (señalar la posición en la que se encontraba el objeto en el ensayo previo). Cuando el niño busca el objeto en la posición en la que se encontraba en el ensayo anterior se considera que ha cometido un «error A-no-B», que es análogo a los errores perseverativos observados en pacientes con daño del lóbulo frontal⁵.

La permanencia del objeto aparece aproximadamente a los 8 meses y se desarrolla durante el período comprendido entre los 8 y los 12 meses de edad en el que se observan incrementos en el tiempo de demora de 2 segundos cada mes. Este período es un momento de importantes cambios madurativos en el niño, tanto cognitiva como cerebralmente. Atendiendo al momento del desarrollo cognitivo, según la teoría de Piaget⁴², de los 8 a los 12 meses el niño se encontraría en el subestadio IV del período sensorimotor. En este subestadio, además de aparecer la permanencia del objeto, también se adquiriría la capacidad para coordinar medios y fines y, según Piaget, aparecería la inteligencia⁴⁴. Es posible que la aparición de la capacidad para coordinar medios y fines sea un reflejo más de la emergencia de la memoria de trabajo, ya que para llevar a cabo esta coordinación se requiere el mantenimiento y la manipulación de información internamente representada. Por otra parte, podríamos considerarla también el estado más rudimentario de la planificación y la resolución de problemas, funciones consideradas ejecutivas, que requieren una representación interna de las metas y los medios para conseguirlas, así como su manipulación y monitorización.

Durante este período también se producen una gran cantidad de cambios madurativos en el cerebro de los niños que involucran, en gran medida, a la corteza frontal. Como ya comentamos, la tasa metabólica cerebral local de la glucosa aumenta a los 8 meses en la corteza prefrontal medial, así como en la mayoría de la corteza frontal²⁵. En este período se observa también un marcado crecimiento de la longitud y extensión de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la capa III de la corteza prefrontal dorsolateral, que alcanzan su máxima extensión a los 12 meses⁴⁵. Dado que la capa III de la corteza, junto con la capa II, están formadas por neuronas piramidales eferentes que proyectan sobre otras regiones corticales, su maduración podría estar relacionada con una mejora en la comunicación entre la corteza prefrontal y otras áreas corticales. Por último, el progreso en la ejecución de tareas de respuesta demorada se ha relacionado con cambios en el patrón de actividad eléctrica de la corteza frontal, así como en la coherencia del electroencefalograma (EEG) entre la corteza frontal y parietal⁴⁶. Este último hecho

está en concordancia con la idea de que la adecuada ejecución de tareas de memoria de trabajo no depende sólo de la activación de estructuras locales, sino también de la comunicación entre ellas mediante la formación de redes neurales extensas^{7,19}. En concreto, se ha sugerido la implicación de una red frontoparietal en tareas de memoria de trabajo espacial¹⁹.

Desarrollo de los 3 a los 5 años

De los 3 a los 5 años los niños experimentan importantes mejorías en tareas que necesitan únicamente para su ejecución un mantenimiento activo de la información (memoria de trabajo) e inhibición. Este tipo de tareas se conocen como paradigmas de cambio de tarea (*task-switching*) y se ha sugerido que su ejecución requiere, en gran medida, el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral³. En la tabla 4 se presentan algunos de los tests de cambio de tarea (*task-switching*) que se han utilizado para detectar la emergencia de capacidades ejecutivas básicas en niños pequeños. Al tener menos requerimientos de otras funciones que los tests neuropsicológicos clásicos de FE es posible que detecten con más precisión la emergencia de FE simples.

Distintos autores utilizando estas tareas han encontrado que los niños de 3 años presentan un error reminiscente del «error A-no-B», es decir, fallan en inhibir el *set* mental actualmente en curso y redirigir su foco atencional hacia el nuevo *set*. Este hecho se puede observar en la tarea de clasificación de tarjetas de Zelazo^{49,50}, similar WCST, a excepción de que en que en la primera sólo hay dos dimensiones en función de las cuales clasificar: el color y la forma. Los niños de 3 años son incapaces de inhibir la dimensión perceptiva actual en favor de la nueva, incluso cuando el examinador nombra la tarjeta de acuerdo con la nueva dimensión³. Sin embargo, en tareas de discriminación condicional, en las que no es necesario el cambio de una dimensión a otra y que, por tanto, no tienen el componente de inhibición de la dimensión irrelevante, los niños de 3 años sí presentan una ejecución correcta⁴⁹. Se ha sugerido que la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral sólo se requiere cuando hay que redirigir el foco atencional a una dimensión diferente y no para la realización de cambios dentro de una misma dimensión³.

TABLA 4. Tareas con un formato de cambio de tarea (*task-switching*) que requieren para su ejecución un mantenimiento activo de la información e inhibición^{3,55}

Tarea de día y noche	Gerstadt et al., 1994 ⁴⁷
Test de tapping de Luria	Luria, 1966 ⁴⁸
Tarea de clasificación de tarjetas de Zelazo	Zelazo et al., 1995 ⁴⁹ Zelazo et al., 1996 ⁵⁰
Tarea de apariencia-realidad	Flavell, 1986 ⁵¹ Falvell, 1993 ⁵²
Tareas de teoría de la mente y de falsa creencia	Hogrefe et al., 1986 ⁵³ Gopnik & Astington, 1988 ⁵⁴

A partir de los 4 años, aproximadamente, los niños empiezan a experimentar importantes progresos en este tipo de tareas³. A esta edad la mejoría en tests de FE correlaciona con la mejoría observada en el Test de Teoría de la Mente. Se ha sugerido que este avance simultáneo en ambos tipos de tareas podría estar relacionado con la maduración de la sustancia blanca frontal del hemisferio derecho⁵⁵. Aproximadamente a esta edad, de los 4,5 a 5 años, también se ha encontrado un máximo (*growth spurt*) en la maduración de la coherencia del EEG en el lóbulo frontal del hemisferio derecho que, sin embargo, no se ha evidenciado en el hemisferio izquierdo⁵⁶.

En resumen, el período de edad comprendido entre los 3 y 5 años parece ser un momento de importantes cambios cerebrales y cognitivos relacionados con las FE. Según la terminología de Piaget⁴², el niño pasaría de ser preoperacional a ser operacional. Uno de los pasos que marcan este cambio es la adquisición de la «conservación del líquido», fenómeno que consiste en que una cierta cantidad de líquido sigue siendo la misma con independencia de la forma del recipiente que lo contenga. Cuando el niño adquiere esta habilidad deja de estar dominado por la percepción de la dimensión más sobresaliente (en este caso, la altura del recipiente), para pasar a razonar en términos de representaciones. En términos neuropsicológicos este cambio se produciría por la adquisición de las habilidades para mantener más de una cosa en mente y poder inhibir una tendencia de respuesta dominante simultáneamente³. Aunque estas habilidades emergen en la primera infancia y se desarrollan rápidamente durante la infancia media, su proceso de maduración es prolongado, observándose también progresos, aunque más lentos, durante la adolescencia^{3,41}. El desarrollo, aunque aún incompleto, de las habilidades de memoria de trabajo e inhibición durante la infancia podría contribuir, en parte, a los avances comentados anteriormente en tests de FE, como el WCST o la TLH. Un ámbito de creciente investigación es el estudio del funcionamiento cerebral en tareas de memoria de trabajo e inhibición durante la infancia mediante el uso de técnicas de neuroimagen, especialmente de resonancia magnética funcional (RMf). Estos estudios podrían aportar información complementaria sobre las estructuras cerebrales involucradas en la realización de tareas de FE durante la infancia.

Memoria de trabajo e inhibición en la infancia y adolescencia: estudios con resonancia magnética funcional

Memoria de trabajo

Los estudios de memoria de trabajo realizados con RMf muestran que las regiones cerebrales activadas durante la realización de estas tareas en niños son, básicamente, las mismas que las activadas en adultos^{5,19,27}. Las diferencias encontradas entre unos y otros se refieren, más que a la localización, a la intensidad de la señal. Según Casey et al.²⁷ la intensidad de la activación sería hasta dos o tres veces superior en los niños. Se ha sugerido

que este incremento en la intensidad de la señal podría deberse a que la tarea sea proporcionalmente más difícil en los niños, ya que éstos estarían sometidos a una mayor cantidad de demandas de memoria de trabajo con respecto a los adultos²⁷. De hecho en adultos se ha observado un incremento en la intensidad de la señal al aumentar la carga de memoria⁵⁷. Por el contrario, en otros estudios se ha encontrado una mayor activación cerebral en los adultos durante la realización de una tarea de memoria de trabajo visuoespacial¹⁹.

Otro hallazgo importante es que, a pesar de que las áreas activadas en niños y adultos son similares, en los niños se encuentran, además, pequeñas activaciones en otras regiones prefrontales, lo que se manifiesta en un patrón de actividad más difuso. Este patrón podría ser el reflejo de una organización cortical inmadura en la que aún no se ha completado el proceso de poda sináptica de las conexiones menos funcionales²⁷.

Como hemos comentado, las regiones activadas en niños en comparación con los adultos son, básicamente, las mismas. Sin embargo, hay algunas diferencias que es importante destacar, como la activación del cíngulo del hemisferio derecho que presentan los adultos y que no aparece en los niños. Esta falta de activación del cíngulo en los niños podría estar relacionada con la persistencia en los errores que muestran en la ejecución de estas tareas⁵.

Por último, es importante tener en cuenta que la realización de estas tareas de memoria de trabajo no recluta únicamente regiones prefrontales. Durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoespacial se observa también una importante contribución de la corteza parietal^{5,19}. Se ha sugerido que la ejecución de tareas de memoria de trabajo visuoespacial no depende únicamente de computaciones locales dentro de regiones concretas, sino también de la comunicación entre ellas¹⁹. En conclusión, según Luciana y Nelson⁷ el uso adecuado de la memoria de trabajo debe implicar necesariamente interacciones entre la corteza prefrontal y varias regiones corticales y subcorticales, como las regiones parietales y temporales de asociación, el tálamo y los ganglios basales. Según estos autores, en el desarrollo de la memoria de trabajo intervendrían tres procesos. En primer lugar, la maduración estructural de regiones cerebrales específicas. En segundo lugar, el refinamiento de los circuitos locales dentro de esas regiones. Es probable que el fenómeno de poda sináptica intervenga para lograr este refinamiento. Por último, se formarían redes neurales extensas, de larga escala, que integrarían las interacciones entre distintos circuitos locales. Cabe la posibilidad de que el proceso de mielinización y de maduración de la sustancia blanca contribuya a mejorar la comunicación entre la corteza prefrontal y las distintas regiones corticales y subcorticales subyacentes al funcionamiento de la memoria de trabajo.

Inhibición

La inhibición no es un proceso unitario. Según distintos autores el control inhibitorio estaría constituido por

diferentes aspectos disociables entre sí. La primera disociación establece una diferencia entre la inhibición en la atención y la inhibición en la acción. La inhibición en la atención se refiere tanto a la atención selectiva como al cambio del foco atencional de una dimensión perceptiva a otra. En la primera se requiere la inhibición de la atención a estímulos irrelevantes, mientras que en la segunda se requiere la inhibición de una de las dimensiones, lo que permitiría focalizar la atención sobre la otra dimensión. Por otro lado, la inhibición en la acción comprendería el cambio de un patrón de respuesta a otro y la inhibición de una tendencia de respuesta dominante³. Hay evidencia de una disociación entre los circuitos neurales de ambos tipos de inhibición. Así, la inhibición en la atención reclutaría áreas anteriores de la corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral³. Con respecto a la inhibición en la acción, la inhibición de una tendencia de respuesta dominante también se ha relacionado con la activación de áreas de la corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral, mientras que el cambio de un patrón de respuesta a otro lo estaría más con áreas posteriores de la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza premotora inmediatamente posterior³. Uno de los procesos clave en el cambio de un patrón de respuesta es el proceso de selección, que se refiere a la resolución de la competición entre distintas representaciones. Según distintos autores, la corteza prefrontal inferior del hemisferio izquierdo estaría altamente involucrada en este proceso^{58,59}.

Según Casey et al.¹⁸ los dos subtipos de inhibición en la acción, el cambio de un patrón de respuesta a otro y la inhibición de una tendencia de respuesta dominante, serían a su vez disociables. Así habría en total tres tipos de inhibición que se corresponderían con distintos tipos de información y/o con diferentes estadios de procesamiento cognitivo: inhibición en la selección de estímulos (equivalente a la inhibición en la atención), en la selección de respuestas (cambio de un patrón de respuesta a otro) y en la ejecución de respuestas (inhibición de una tendencia de respuesta dominante). Hay evidencia de disociaciones entre estos tres tipos de inhibición en niños con distintas patologías. Así, por ejemplo, los niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) no mostrarían problemas en la inhibición en la selección de respuestas, pero sí en la selección de estímulos, lo que se ha relacionado con los síntomas de distractibilidad, y en la ejecución de respuestas, relacionado con los síntomas de impulsividad^{18,33}.

Por último, es importante señalar la aportación de Barkley³³. Según él, la inhibición conductual, equivalente a la inhibición en la acción, constaría de tres procesos interrelacionados: la inhibición de una respuesta dominante para un estímulo, la capacidad para parar una respuesta en curso que permita un período de demora para decidir qué respuesta dar y, por último, la protección de este período de demora y de las respuestas autodirigidas de estímulos y respuestas competitivas, lo que se conoce como control de la interferencia, que ha sido ampliamente estudiado bajo el paradigma del efecto Stroop.

Los estudios sobre control inhibitorio realizados con RMf muestran resultados inconsistentes que pueden deberse, en parte, a que se han estudiado distintos tipos de inhibición conductual⁶⁰. Para estos estudios se han utilizado principalmente dos tipos de tareas. Por un lado, tareas de *go/no-go*, que requieren la inhibición de una tendencia de respuesta dominante antes de que ésta se ponga en marcha⁶¹ y por otro, tareas de *stop-signal*, que requieren la inhibición de una respuesta en curso una vez que ésta ya ha comenzado⁶².

Casey et al.⁶¹ muestran que durante la realización de una tarea de *go/no-go* se activan las mismas regiones cerebrales tanto en niños como en adultos. Éstas son la corteza orbitofrontal, el cíngulo anterior del hemisferio derecho y el giro frontal medio (GFM) e inferior (GFI). Las diferencias entre niños y adultos estriban en el volumen de la activación, que es mayor en el GFM y GFI en los niños. Otros autores, sin embargo, utilizando esta misma tarea han encontrado que la activación es mayor en los niños en el giro frontal medio (GFM) y superior (GFS) del hemisferio izquierdo, mientras que en el GFI del hemisferio izquierdo es mayor en los adultos⁶⁰. Por otra parte, durante la realización de tareas de *stop-signal* sí se han observado diferencias en las regiones activadas en función de la edad. Mientras que en adolescentes se aprecia activación del GFI del hemisferio derecho y del núcleo caudado del mismo hemisferio, en adultos hay una mayor activación del GFI de ambos hemisferios y del GFM del hemisferio izquierdo.

No está claro a qué se deben estas diferencias de activación entre niños y adultos, que en algunos casos muestran una mayor volumen de activación de regiones prefrontales en niños, mientras que en otros muestran una menor activación con respecto a los adultos. De la misma manera que para la memoria de trabajo, se ha sugerido que la activación más extensa encontrada en los niños refleja un patrón de actividad difuso, posiblemente por un reclutamiento ineficiente de las regiones cerebrales implicadas. Al aumentar la edad aumentaría también la selectividad de las regiones reclutadas, de manera que habría una mayor activación focal de regiones específicas implicadas en la inhibición de respuesta^{18,60}.

CONCLUSIONES

La falta de un marco conceptual de las FE es uno de los principales obstáculos en el estudio de su desarrollo evolutivo. Como hemos comentado, la falta de acuerdo sobre qué son las FE y cuáles son sus principales componentes tiene importantes repercusiones sobre cómo evaluarlas. Para este propósito se vienen utilizando tests neuropsicológicos diseñados, en un principio, para valorar los efectos del daño cerebral sobre las funciones cognitivas. Estos tests son inespecíficos, ya que para su correcta ejecución es necesario el funcionamiento de varias FE. A pesar de ello, estas tareas son útiles para el propósito para el que fueron diseñadas, esto es, para determinar si un daño cerebral ha afectado a las FE, ya que si

alguno de sus componentes está alterado se verá reflejado en la puntuación del test. Sin embargo, la inespecificidad de estas tareas hace que sean menos útiles cuando el propósito es estudiar la emergencia evolutiva y el desarrollo de las FE, ya que es extremadamente difícil, si no imposible, relacionar la puntuación en el test con la adquisición de algún componente específico de las FE. Por esto, los estudios que utilizan esta metodología, más que describir el desarrollo de los componentes de las FE, describen el desarrollo de la capacidad para ejecutar determinados tests de FE. Así, por ejemplo, se describe la evolución de capacidades como la fluidez o el mantenimiento del set, que más que componentes esenciales de las FE podríamos considerar que son habilidades derivadas del adecuado funcionamiento de éstos. Es importante discriminar cuáles son los componentes esenciales de las FE, cuáles son las habilidades derivadas de ellos, porque, si no, seguiremos engrosando el «paraguas conceptual» de las FE.

Por tanto, aunque los tests neuropsicológicos son útiles para aquello para lo que fueron diseñados, no lo son tanto para el estudio de la emergencia y el desarrollo de las FE. Para este propósito parece más útil diseñar tareas cognitivas simples que requieran el uso de funciones básicas, como la memoria de trabajo o la inhibición, que se cree que están involucradas en la realización de tareas de FE complejas^{30,32}.

El estudio de la emergencia y el desarrollo de estas capacidades es un paso previo para la investigación de otras cuestiones, como, por ejemplo, qué consecuencias tiene sobre el desarrollo de las FE un traumatismo craneoencefálico (TCE) ocurrido durante el proceso de desarrollo neurocognitivo. Antes de poder entender cómo se trastoca el desarrollo como consecuencia de un agente externo hemos de conocer cómo se desenvuelve el proceso de desarrollo de manera natural⁶. Un daño cerebral no tiene las mismas consecuencias sobre el cerebro maduro de una persona adulta que sobre el cerebro inmaduro de un niño, ya que este último está en continuo desarrollo, por lo que hemos de analizar las consecuencias desde un punto de vista dinámico. Según el modelo de Dennis^{63,64} tras un daño en un cerebro en desarrollo no sólo hay una pérdida de las funciones presentes, sino también, y lo que es más importante, una dificultad para adquirir las funciones futuras, de manera que los niños irán progresivamente retrasándose en el logro de las ganancias evolutivas apropiadas para su edad, distanciándose cada vez más de lo que debería ser el desarrollo normal. Es importante conocer cómo es el patrón de desarrollo normal durante la infancia y la adolescencia, ya que el impacto del daño será diferente en función de si la habilidad cognitiva en cuestión está emergiendo, desarrollándose o ya está establecida.

Teniendo en cuenta que las FE son las últimas en completar su desarrollo, es probable que sean especialmente vulnerables a un daño cerebral temprano que irrumpa antes de que hayan emergido de manera natural. En la literatura hay múltiples informes de caso único que reflejan este déficit demorado de las FE tras un TCE en un mo-

mento temprano del desarrollo^{65,67}. El estudio del efecto que los TCE tempranos tienen sobre la futura adquisición de funciones de tardía maduración como las FE puede ayudarnos a entender algo más sobre el proceso de desarrollo normal y si éste sigue un modelo jerárquico en el que la maduración de las FE y del lóbulo frontal tienen un papel fundamental en la organización e integración del resto de funciones cognitivas y regiones cerebrales⁶⁸.

En definitiva, estudiando el cerebro del niño, tenemos la oportunidad de ver, de manera resumida, cómo se ha «construido» la cognición humana y su máximo avance filogenético: la corteza prefrontal, que «es importante para muchas y muy diversas funciones cognitivas y para todo aquello que nos hace estar orgullosos de ser humanos»³ (p. 494).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tirapu Ustárroz J, Muñoz Céspedes JM, Pelegrín Valero C. Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev Neurol* 2002;34(7):673-85.
2. Anderson V. Assessing executive functions in children: biological, psychological, and developmental considerations. *Pediatr Rehabil* 2001;4(3):119-36.
3. Diamond A. Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy, and biochemistry. En: Stuss DT, Knight RT, editores. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press, 2002; p. 466-503.
4. Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW. Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci* 2001;21(22):8819-29.
5. Thomas KM, King SW, Franzen PL, Welsh TF, Berkowitz AL, Noll DC, et al. A developmental functional MRI study of spatial working memory. *Neuroimage* 1999;10(3 Pt 1):327-38.
6. Anderson V, Northam E, Hendy J, Wrennall J. *Developmental neuropsychology: a clinical approach*. Hove: Psychology Press, 2001.
7. Luciana M, Nelson CA. The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four to eight year old children. *Neuropsychologia* 1998;36(3):273-93.
8. Stuss DT. Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn* 1992;20(1):8-23.
9. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipse RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994;51(9):874-87.
10. Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988;241:170-6.
11. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979;163(2):195-205.
12. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990;28:517-27.
13. Huttenlocher PR. Synaptogenesis, synaptic elimination and neural plasticity in human cerebral cortex. En: Nelson CA, editor. *Threats to optimal development: integrating biological, psychological, and social risk factors*. Hillsdale: Erlbaum, 1994; p. 35-54.
14. Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull* 2001;54(3):255-66.
15. Klingberg T, Vaidya CJ, Gabrieli JD, Moseley ME, Hedges M. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *Neuroreport* 1999;10(13):2817-21.
16. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2(10):861-3.
17. Steen RG, Ogg RJ, Reddick WE, Kingsley PB. Age-related changes in the pediatric brain: quantitative MR evidence of maturational changes during adolescence. *Am J Neuroradiol* 1997;18(5):819-28.
18. Casey BJ, Tottenham N, Fossella J. Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Dev Psychobiol* 2002;40(3):237-54.
19. Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Increased brain activity in frontal and parietal cortex underlies the development of visuospatial working memory capacity during childhood. *J Cogn Neurosci* 2002;14(1):1-10.
20. Purves D, Lichtman JW. Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science* 1980;210:153-7.
21. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol* 2000;54:241-57.
22. Jernigan TL, Trauner DA, Hesselink JR, Tallal PA. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain* 1991;114:2037-49.
23. Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, Jernigan TL. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(1):4-16.
24. Sowell ER, Delis D, Stiles J, Jernigan TL. Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: a structural MRI study. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:312-22.
25. Chugani HT, Phelps ME. Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science* 1986;231(4740):840-3.
26. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987;22(4):487-97.
27. Casey BJ, Cohen JD, Jezzard P, Turner R, Noll DC, Trainor RJ, et al. Activation of prefrontal cortex in children during a nonspatial working memory task with functional MRI. *Neuroimage* 1995;2(3):221-9.
28. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cognitive neuroscience: the biology of the mind*. New York: WW Norton, 1998.
29. Estévez-González A, García-Sánchez C, Barraquer-Bordas L. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurol* 2000;31(6):566-77.
30. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex «frontal lobe» tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol* 2000;41(1):49-100.
31. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev* 1992;99:45-77.
32. Pennington BF, Bennetto L, McAleer O, Roberts RJ. Executive functions and working memory: theoretical and measurement issues. En: Lyon GR, Krasnegor NA, editores.

- res. Attention, memory and executive function. Baltimore: Paul H Brookes Publishing Co, 1996; p. 327-48.
33. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121(1):65-94.
34. Barkley RA. Linkages between attention and executive functions. En: Krasnegor NA, editor. Attention, memory and executive function. Baltimore: Paul H Brookes Publishing Co, 1996; p. 327-48.
35. Becker MG, Isaac W, Hynd GW. Neuropsychological development of non-verbal behaviors attributed to the frontal lobes. *Dev Neuropsychol* 1987;3:275-98.
36. Passler MA, Isaac W, Hynd GW. Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. *Dev Neuropsychol* 1985;1:349-70.
37. Chelune GJ, Baer RA. Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8(3):219-28.
38. Levin HS, Culhane KA, Hartman J, Evankovich K, Mattson AJ. Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Dev Neuropsychol* 1991; 7(3):377-95.
39. Welsh MC, Pennington BF, Groisser DB. A normative-developmental study of executive function: a window on prefrontal function in children. *Dev Neuropsychol* 1991; 7(2):131-49.
40. Klenberg L, Korkman M, Lahti-Nuutila P. Differential development of attention and executive functions in 3 to 12 year old Finnish children. *Dev Neuropsychol* 2001;20(1): 407-28.
41. Anderson V, Anderson P, Northam E, Jacobs R, Catroppa C. Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Dev Neuropsychol* 2001;20(1):385-406.
42. Piaget J. The psychology of intelligence. Londres: Routledge & Kegan Paul, 1950.
43. Goldman-Rakic PS. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci* 1988;11:137-56.
44. Piaget J. The child's construction of reality. Londres: Routledge & Kegan Paul, 1955.
45. Koenderink MJT, Uylings HBM, Mrzljak L. Postnatal maturation of the layer III pyramidal neurons in the human prefrontal cortex: a quantitative Golgi analysis. *Brain Res* 1994;653:173-82.
46. Fox NA, Bell MA. Electrophysiological indices of frontal lobe development: relations to cognitive and affective behavior in human infants over the first year of life. *Ann NY Acad Sci* 1990;608:677-704.
47. Gerstadt C, Hong Y, Diamond A. The relationship between cognition and action: performance of 3,5-7 year old children on a Stroop-like day-night test. *Cognition* 1994; 53:129-53.
48. Luria AR. The higher cortical functions in man. New York: Basic Books, 1966.
49. Zelazo PD, Reznick JS, Piñon DE. Response control and the execution of verbal rules. *Dev Psychol* 1995;31: 508-17.
50. Zelazo PD, Frye D, Rapus T. An age-related dissociation between knowing rules and using them. *Cogn Dev* 1996;11:37-63.
51. Flavell JH. The development of children's knowledge about the appearance-reality distinction. *Am Psychol* 1986; 41:418-25.
52. Flavell JH. The development of children's understanding of false belief and the appearance-reality distinction. *Int J Psychol* 1993;28:595-604.
53. Hogrefe J, Wimmer H, Perner J. Ignorance versus false belief: a developmental lag in attribution of epistemic states. *Child Dev* 1986;57:567-82.
54. Gopnik A, Astington JW. Children's understanding of representational change and its relation to the understanding of false belief and the appearance-reality distinction. *Child Dev* 1988;59:26-37.
55. Perner J, Lang B. Development of theory of mind and executive control. *Trends Cogn Sci* 1999;3(9):337-44.
56. Thatcher RW. Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn* 1992;20(1):24-50.
57. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 1997;5:49-62.
58. Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(26):14792-7.
59. Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage* 1999;10:15-35.
60. Tamm L, Menon V, Reiss AL. Maturation of brain function associated with response inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1231-8.
61. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, et al. A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go/no-go task. *J Cogn Neurosci* 1997;9:835-47.
62. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, et al. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(1):13-9.
63. Dennis M, Wilkinson M, Koski L, Humphreys RP. Attention deficits in the long term after childhood head injury. En: Michel ME, editor. Traumatic head injury in children. New York: Oxford University Press; 1995; p. 165-87.
64. Dennis M. Language and the young damaged brain. En: Boll T, Bryant BK, editores. Clinical neuropsychology and brain function: research, measurement and practice. Washington: American Psychological Association, 1989; p. 85-124.
65. Marlowe WB. The impact of a right prefrontal lesion on the developing brain. *Brain Cogn* 1992;20:205-13.
66. Grattan LM, Eslinger PJ. Long-term psychological consequences of childhood frontal lobe lesion in patient DT. *Brain Cogn* 1992;20(1):185-95.
67. Williams D, Mateer CA. Developmental impact of frontal lobe injury in middle childhood. *Brain Cogn* 1992;20(1): 196-204.
68. Thatcher RW. Maturation of the human frontal lobes: physiological evidence for staging. *Dev Neuropsychol* 1991; 7(3):397-419.