

# E

## Efecto del Polimorfismo DRD4 sobre la Relación entre Corteza Orbitofrontal y Empatía

**César Romero Rebollar, Feggy Ostrosky Shejet, Karla Ximena Díaz Galván & Martha Luisa Pérez López**

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

**Beatriz Camarena**

Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". México, D. F. México.

**Correspondencia:** Dra. Feggy Ostrosky Shejet. Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad # 3004, Col. Copilco-Universidad, Del. Coyoacán. C.P. 04510. México, D.F., México. Fax: (+52 5) 5251-76-56. Correo electrónico: [feggy@servidor.unam.mx](mailto:feggy@servidor.unam.mx)

### Resumen

La empatía es la habilidad de inferir y compartir las experiencias emocionales de los demás. Se ha sugerido que la corteza orbitofrontal/ventromedial participa en la regulación de la experiencia empática. Por otro lado se ha propuesto que la empatía podría relacionarse con algunos polimorfismos del sistema dopaminérgico. Se estudió una muestra de sujetos sanos con el objetivo de investigar si el alelo 7+ de DRD4 modifica la relación entre el desempeño neuropsicológico orbitofrontal/ventromedial y la experiencia empática. Los resultados indicaron que el alelo 7+ se asoció con decrementos en los puntajes de empatía, además no se encontró relación entre el desempeño orbitofrontal y la experiencia empática, sin embargo, la interacción de las variables mostró que la relación entre empatía y desempeño orbitofrontal es moderada por la presencia del alelo 7+. Se concluyó que el alelo 7+ confiere riesgo para conductas agresivas o impulsivas debido al efecto que tiene sobre la empatía, además la carencia de relación entre el desempeño orbitofrontal y la empatía no implica que la corteza orbitofrontal no tenga un papel importante en la experiencia empática, más bien, estos hallazgos pueden relacionarse con la muestra estudiada, finalmente el papel moderador del alelo 7+ sugiere que en los estudios sobre las bases genéticas de la conducta es necesario incluir endofenotipos como el desempeño neuropsicológico.

*Palabras clave:* Empatía, DRD4, alelo 7+, neuropsicología, corteza orbitofrontal/ventromedial.

## **The Effect of DRD4 Polymorphism on the Relationship between Orbitofrontal Cortex and Empathy**

### **Summary**

Empathy is the ability to infer and share the emotional experiences of others. It has been suggested that the orbitofrontal/ventromedial cortex modulates the empathic experience and that empathy could be associated with polymorphisms in dopaminergic genes. A group of healthy males was assessed to investigate whether the 7+ DRD4 allele modifies the relationship between orbitofrontal-ventromedial neuropsychological performance and empathic experience. Results showed that the 7+ allele was associated with decrements in empathy scores and there was no association between orbitofrontal performance and empathic experience, however this relationship was moderated by the presence of the 7+ DRD4 allele. The 7+ allele confers risk to commit aggressive and impulsive behaviors due to its effect on empathy. The lack of relationship between orbitofrontal performance and empathy does not imply that the orbitofrontal cortex isn't important for the empathic experience; instead, these findings could be related with the characteristics of the participants. Finally the moderator role of the 7+ DRD4 allele emphasizes the importance to include endophenotypes such as neuropsychological performance in studies about behavioral genetics.

*Keywords:* Empathy, DRD4, 7+ allele, neuropsychology, orbitofrontal/ventromedial cortex.

### **Introducción**

La empatía se puede definir como la habilidad de inferir y compartir las experiencias emocionales de los demás (Gallese, 2003). Se han propuesto dos teorías explicativas de la empatía, una de ellas indica que compartir los estados emocionales de los demás se basa en un conjunto de principios usados para explicar y producir un fenómeno, en este sentido la empatía es parte de la cognición social y por lo tanto depende del aprendizaje. Por otro lado, la teoría que ha recibido más soporte tanto genético como neurobiológico es la que indica que la empatía es una capacidad innata y se basa en la simulación emocional lo que se puede expresar mediante “ponerse en el lugar del otro” (Völlm et al., 2006).

La empatía posee un componente cognitivo y uno afectivo-emocional. El componente cognitivo refleja la habilidad para identificar y entender la perspectiva de otra persona, mientras que el componente emocional se caracteriza por la tendencia a experimentar sentimientos de preocupación o simpatía hacia los demás. La respuesta empática generalmente provoca que un individuo modere su conducta, esto es, las personas altamente empáticas son capaces de anticipar emocionalmente las consecuencias de su propia conducta hacia otra persona (Gini, Albiero, Benelli, & Altoe, 2007; Kringelbach & Rolls, 2004).

La disposición a la empatía es un concepto con diferentes facetas en la cual la parte cognitiva (toma de perspectiva) se puede definir como la capacidad para tomar el punto de vista de otra persona, mientras que la parte afectiva (preocupación empática y angustia personal) se refiere tanto a los sentimientos de empatía y compasión hacia los demás, como a la

reactividad emocional ante situaciones estresantes (Davis, 1980).

Desde el punto de vista biológico la empatía tiene un componente genético importante. En un estudio con gemelos se reportó que la empatía tiene una herencia del 68% además los factores genéticos explicaron el 50% de la varianza del rasgo (Rushton, Fulker, Neale, Blizard, & Eysenck, 1984). Davis, Luce y Kraus (1994) reportaron que los rasgos afectivos como la preocupación empática y la angustia personal son los más altamente heredables, comparados con los rasgos cognitivos.

Los estudios de las bases genéticas de las conductas prosociales como la empatía y el altruismo se han enfocado en genes que codifican neuropéptidos como la vasopresina y la oxitocina, sin embargo, los estudios farmacológicos indican que la función de éstos está modulada por la función del sistema de dopamina (DA), en este sentido se ha reportado que el alelo Val del polimorfismo Val158Met de COMT, el cual impacta sobre la degradación de la DA en el SNC, se asocia con un incremento en conductas altruistas (Reuter, Frenzel, Walter, Markett, & Montag, 2011). Este hallazgo sugiere que las variaciones genéticas asociadas a la función del sistema dopaminérgico pueden estar implicadas en la variabilidad de la empatía.

La DA es una catecolamina que está presente en muchas regiones cerebrales, se han descrito 2 sistemas dopaminérgicos principales que se originan en el tronco cerebral, el primero, el sistema mesoestriado, incluye proyecciones de la sustancia nigra y de la formación reticular subyacente hacia el estriado y el núcleo accumbens; y el segundo, el sistema mesocortical, con proyecciones del área tegmental ventral que pasan por el tálamo

hacia la corteza cerebral. La DA se produce mediante la acción de la DOPA descarboxilasa sobre DOPA, la síntesis continúa en el citoplasma de la terminal presináptica, la DA ingresa a las vesículas sinápticas a través del VMAT. La acción de la DA en el espacio sináptico termina por la recaptura del neurotransmisor hacia las terminales nerviosas o a las células gliales cercanas mediante el transportador de dopamina (DAT) y la catabolización mediante MAO y COMT (Fuster, 2008; Purves et al., 2008).

Una de las regiones más ricas en terminales dopaminérgicas y receptores es la corteza cerebral en particular la corteza prefrontal. En primates la distribución frontal de DA se extiende hasta la corteza motora y promotora, la vía dopaminérgica que se origina en las células de área tegmental ventral inerva principalmente áreas frontales, provocando un gradiente anteroposterior de concentración de DA cortical. Las propiedades de la DA hacen que ésta juegue un papel como neurotransmisor o neuromodulador, se ha sugerido que la DA es importante en la integración neuronal que soporta la actividad motora, tanto en su organización como en su ejecución; así como se ha relacionado con la iniciación de estados motivacionales asociados a la recompensa (Fuster, 2008).

Los efectos de la DA son mediados por la interacción de ésta con diferentes receptores: tipo D1 (D1 y D5) y tipo D2 (D2, D3 y D4) (Siegel, Agranoff, Albers, Fisher, & Uhler, 1999). El receptor de dopamina D4 (DRD4) es una proteína G acoplada al receptor que se expresa principalmente en la corteza prefrontal, región que modula funciones como la orientación de la conducta, la categorización y el filtro de

claves ambientales (Avale et al., 2004); además, se ha asociado a la reactividad del estriado ventral en relación al sistema de la recompensa (Dmitrieva, Chen, Greenberger, Ogunseitan, & Ding, 2011).

Se ha identificado un polimorfismo de repetición en tándem de número variable (VNTR) en el gen DRD4, localizado en el tercer exón y caracterizado por una secuencia de 48 pares de bases que se pueden repetir de 2 a 11 veces. Se ha sugerido que los alelos cortos, constituídos por la variantes de 2 a 5 repeticiones presenta una función diferencial comparado con los alelos largos, que incluye a las variantes de 6 a 11 repeticiones (Lusher, Chandler, & Ball, 2001).

En particular, las diferencias funcionales del alelo de 7 repeticiones del DRD4 consisten en la reducción en la inhibición postsináptica, lo cual resulta en una mayor reactividad del estriado ventral en relación a la recompensa (Dmitrieva et al., 2011).

En un estudio se reportó que la variación genética del gen que codifica para los receptores de dopamina D4 se asoció con bajos puntajes en un componente afectivo de la empatía, específicamente, el alelo de 7 repeticiones (7+) se asoció con bajos puntajes de preocupación empática (Romero, Ostrosky, & Camarena, 2012).

Existe una clara relación entre disfunciones prefrontales y disminuciones en la empatía, Spinella (2005) reportó un decremento en la capacidad para experimentar sentimientos de compasión y preocupación hacia los demás en un grupo de sujetos sanos con bajos puntajes en una escala de conductas asociadas a sistemas frontales.

Uno de los trastornos de la personalidad caracterizados por baja empatía es la psicopatía, los hallazgos neuropsicológicos

indican que esto se podría relacionar con las alteraciones ventromediales-orbitofrontales encontradas en estos sujetos (Lapierre, Braun, & Hodgins, 1995).

Los hallazgos de neuroimagen indican que la corteza orbitofrontal (COF) es una estructura sumamente importante para la empatía, Rankin y cols (2006) reportaron que el volumen de la COF derecha se relacionó tanto con la empatía cognitiva como con la afectiva. De igual forma las alteraciones tanto emocionales como en las interacciones sociales de los pacientes con demencia fronto-temporal se han asociado a las atrofas características de este trastorno principalmente en la COF y regiones adyacentes como la ínsula y cíngulo anterior (Viskontas, Possin, & Miller, 2007). Se han reportado hallazgos similares en pacientes con cirugías bilaterales de la COF (Bramham, Morris, Hornak, Bullock, & Polkey, 2009).

En un estudio de volumetría cerebral se reportó que el volumen de regiones que proyectan directamente sobre la COF como el giro frontal superior y cíngulo anterior se correlacionaron negativamente con ambos componentes de la empatía, mientras que el volumen de la ínsula correlacionó positivamente (Banissy, Kanai, Walsh, & Rees, 2012).

En estudios de resonancia magnética funcional se han reportado activaciones de la parte medial de la COF y regiones como ínsula, cíngulo anterior, giro frontal superior, amígdala, entre otras estructuras durante tareas de juicios empáticos (Farrow et al., 2001), percepción de imágenes afectivas (Moll et al., 2002); en la observación e imitación de emociones (Carr, Iacoboni, Dubeau, Mazziotta, & Lenzi, 2003); y en la percepción de la aplicación de estímulos

dolorosos (Singer et al., 2006) y una tarea con contenido empático (Völlm et al., 2006).

En otro estudio funcional mediante espectroscopia se reportaron activaciones unilaterales y bilaterales de la COF en niños mientras escuchaban y veían historias con alto contenido empático (Brink et al., 2011).

La participación de la COF en la empatía puede deberse a las proyecciones que recibe directamente de regiones del sistema límbico el cual está implicado en la experiencia de emociones básicas, el procesamiento emocional, y en los estados mentales asociados a la interacción social como la amígdala, corteza cingulada, corteza parahipocampal e hipocampo (Kringelbach & Rolls, 2004).

Tanto las disfunciones orbitomediales y de las estructuras adyacentes como el cíngulo anterior como la portación del alelo 7+ de DRD4 se han asociado a disminuciones en la empatía, por lo tanto el objetivo del presente estudio fue investigar el efecto de la variación del polimorfismo DRD4, del desempeño en pruebas neuropsicológicas relacionadas al funcionamiento orbitofrontal/ventromedial, y de la interacción entre el polimorfismo DRD4 x desempeño orbitofrontal sobre los componentes cognitivo y afectivo de la empatía. Nuestras hipótesis fueron que la relación entre bajo desempeño orbitofrontal y bajos niveles de empatía sería modulada por la portación del alelo de 7+ de DRD4.

## Método

### *Participantes*

Un total de 59 hombres adultos sanos participaron en este estudio, con edades entre 21 y 59 años (M=29.88, DE=7.83), con una escolaridad entre 12 y 18 años (M=15.47, DE=1.62).

Los participantes fueron reclutados de diversos lugares de la Cd. de México, los criterios de exclusión fueron: antecedentes psiquiátricos y neurológicos que pudieran comprometer el funcionamiento cognitivo, abuso o dependencia a sustancias, defectos en la visión y audición. En la tabla 1 se presentan las características descriptivas de la muestra así como los puntajes en las mediciones de empatía, el desempeño orbitofrontal/ventromedial y la distribución del alelo 7+ de DRD4.

### *Instrumentos*

#### · Evaluación de la empatía

Se evaluó la empatía mediante el Índice de Reactividad Interpersonal IRI (Davis, 1980; Escrivá, Dolores, Navarro, García, & Valencia, 2004). Este instrumento evalúa la empatía disposicional.

Se compone de 28 ítems que son respondidos en una escala de 0 a 5 puntos, que indican el grado en que cada ítem describe al sujeto (0=no me describe, 5=me describe completamente) los ítems están distribuidos en 3 factores que miden los componentes cognitivos y afectivos de la empatía. El componente cognitivo se mide mediante el factor de “toma de perspectiva” que mide la capacidad de tomar el punto de vista de los demás (p. e. cuando estoy molesto con alguien, regularmente trato de ponerme en sus zapatos por un momento); el componente afectivo se mide mediante el factor de preocupación empática que se relaciona con los sentimientos de empatía hacia los demás (p. e. frecuentemente tengo sentimientos de ternura y preocupación por las personas menos afortunadas que yo); y el factor de angustia personal que mide la sensibilidad emocional ante situaciones negativas y estresantes (i.e., en situaciones de emergencia me siento aprehensivo e incómodo). La

consistencia interna de los factores oscila entre .70 y .78.

- Evaluación del desempeño orbitofrontal/ventromedial

Se utilizó la Batería de Funciones Ejecutivas y del Lóbulo Frontal BANFE (Flores, Ostrosky, & Lozano, 2008), esta batería está compuesta de 15 tareas ampliamente utilizadas en la evaluación neuropsicológica de los lóbulos frontales

que están relacionadas con el funcionamiento de la COF, corteza dorsolateral y corteza anterior. En este estudio se utilizó el desempeño en tareas relacionadas al desempeño orbitofrontal. La BANFE ofrece índices por cada área con una media de 100 y DE de 15 puntos. El índice orbitofrontal (Orb) mide el control inhibitorio, la incorporación de reglas sociales, el seguimiento de instrucciones y el procesamiento riesgo beneficio.

Tabla 1.

*Características descriptivas de la muestra*

Variable	Media	(D.E.)
Edad	29.88	(7.83)
Escolaridad	15.47	(1.62)
<b>Empatía cognitiva</b>		
Toma de perspectiva	16.86	(5.56)
<b>Empatía afectiva</b>		
Preocupación empática	16.23	(5.17)
Angustia personal	10.66	(4.23)
Desempeño orbitofrontal/ventromedial	97.89	(17.32)
Alelo	Porcentaje	
7-	55.9	
7+	44.1	

- Extracción de ADN y genotipificación

El ADN se obtuvo mediante una muestra de células bucales utilizando el Kit Genra Puregen Buccal Cell (Qiagen).

El análisis del polimorfismo DRD4 fue realizado por el método PCR. Las secuencias de los oligonucleótidos utilizados en este trabajo fueron, D4-3 (5'-GCG ACT ACG TGG TCT ACT CG-3') y D4-42 (5'AGG ACC CTC ATG GCC TTG-3'). La reacción de PCR se realizó en un volumen final de 12.5 µl conteniendo 2 mM

de MgCl<sub>2</sub>, 200 µM de cada oligonucleótido, 0.2 µM de dNTPs (dATP, dCTP, dTTP) con 0.1 µM de dGTP y 0.1 µM de 7-deaza-GTP, 10% de DMSO, 0.5 U de DNA polimerasa y 120 ng de ADN genómico. Después de 3 min. de desnaturalización a 95°C, se realizaron 40 ciclos con las siguientes condiciones: 30 seg. min. a 95°C, 30 seg. a 54°C y 1 min. a 72°C. Se finalizó con un paso de 4 min. a 72°C. Los productos de PCR fueron analizados mediante electroforesis en geles de agarosa/

Metaphor al 2.2% y visualizados con luz UV después de teñirlos con bromuro de etidio. El tamaño de los alelos se determinó al comparar las bandas con una escalera de ADN de 50 pb.

Los sujetos fueron divididos en dos grupos de acuerdo a su genotipo en el grupo "7-" (genotipos 2/3, 2/4, 3/4, 4/4, 4/6, 4/8, 6/6) y en el grupo "7+" (genotipos 2/7, 3/7, 4/7, 6/7, 7/7).

#### *Procedimiento*

El protocolo de investigación se completó en 5 sesiones en diferentes días, cada sesión tuvo una duración aproximada de 2 hrs, después de que los sujetos fueron reclutados mediante referencias externas, a cada uno se les citó para la primera sesión donde se le aplicó una entrevista y una historia clínica para descartar antecedentes psiquiátricos, neurológicos y de abuso y dependencia a sustancias, si los sujetos cumplían los criterios de inclusión se evaluaron mediante una batería de escalas psicológicas y se obtuvo la muestra de ADN, en la segunda y tercera sesiones fueron evaluados neuropsicológicamente, en la cuarta sesión se les realizó una resonancia magnética estructural y funcional, y finalmente en la quinta sesión se les realizó un estudio de potenciales relacionados a eventos. Los resultados de las sesiones 5 y 6 no se muestran en el presente estudio.

#### *Análisis estadístico*

Se realizó un análisis de regresión múltiple para probar el efecto de la portación del alelo 7+ y del desempeño en tareas orbitofrontales, así como la interacción (DRD4 x Orb) sobre los componentes cognitivos y afectivos de la empatía. Debido a que los efectos principales se ven

afectados por el término de interacción, primero se introdujeron las variables independientes (DRD4 7+, y Orb) y posteriormente se introdujo el término de interacción.

Todos los análisis se realizaron mediante el programa estadístico JMP 10 (SAS Institute, Cary, NC) el nivel de significancia se estableció al 0.05.

#### **Resultados**

- Efectos principales del alelo 7+ y desempeño orbitofrontal sobre la empatía

Los resultados presentados en el presente estudio acerca de los efectos principales son los obtenidos en el análisis de regresión antes de incluir el término de interacción. Los efectos del alelo 7+ y el desempeño orbitofrontal se presentan en la Tabla 2.

Como se muestra en la Figura 1 el alelo 7+ de DRD4 tuvo efecto sobre el componente cognitivo de la empatía, en el cual los portadores del alelo 7+ tuvieron una disminución en el puntaje de toma de perspectiva. De igual forma este alelo tuvo efecto sobre el puntaje del factor de preocupación empática que forma parte del componente afectivo de la empatía, en el cual los portadores del alelo 7+ tuvieron un puntaje menor. No se encontraron efectos del desempeño orbitofrontal sobre la empatía (ver Tabla 2).

- Interacción del alelo 7+ y desempeño orbitofrontal sobre la empatía

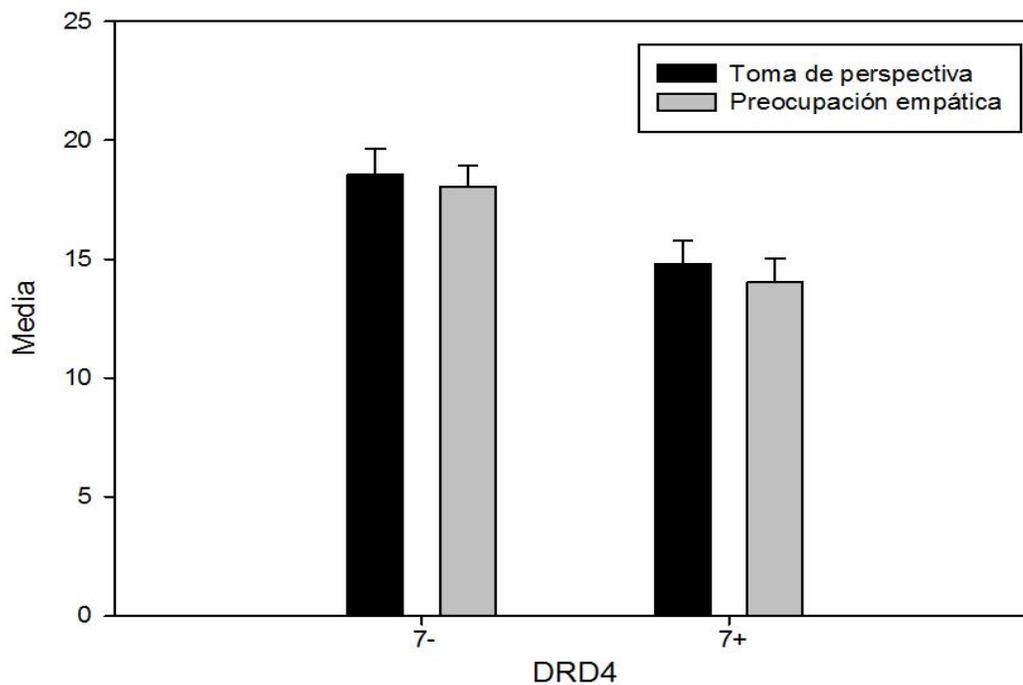
Se encontraron efectos de la interacción significativa entre el alelo 7+ y el desempeño orbitofrontal sobre ambos factores afectivos de la empatía (ver Tabla 2).

Tabla 2.

*Relación de desempeño orbitofrontal/ventromedial y DRD4 sobre la empatía*

Predictores	Empatía cognitiva: Toma de perspectiva		
	$\beta$ (SE)	t	P
DRD4	-1.9 (0.75)	-2.54	0.014
COF	0.05 (0.04)	1.18	0.244
DRD4*COF	0.03 (0.04)	0.74	0.462
Predictores	Empatía afectiva: Preocupación empática		
	$\beta$ (SE)	t	P
DRD4	-1.98 (0.7)	-2.81	0.007
COF	0.03 (0.04)	0.91	0.360
DRD4*COF	0.09 (0.03)	2.4	0.020
Predictores	Empatía afectiva: Angustia personal		
	$\beta$ (SE)	t	P
DRD4	-0.21 (0.61)	-0.35	0.725
COF	0.01 (0.03)	0.43	0.627
DRD4*COF	0.07 (0.03)	2.22	0.031

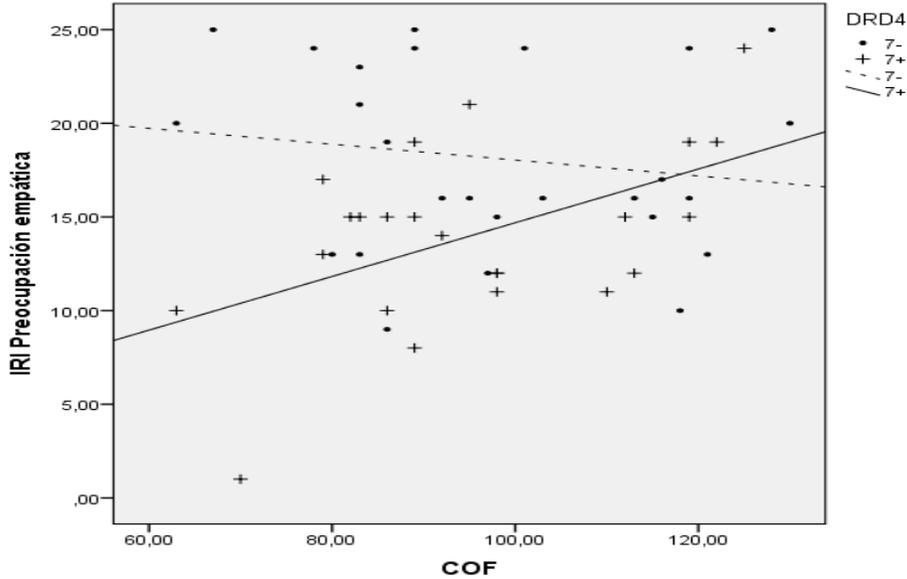
Notas: COF=desempeño orbitofrontal/ventromedial;  $\beta$ =coeficiente de regresión; SE=error estándar



**Figura 1.** Efecto principal del alelo 7+ sobre los componentes de la empatía.

Como se muestra en la Figura 2, la relación entre el bajo desempeño orbitofrontal y bajos puntajes de preocupación empática

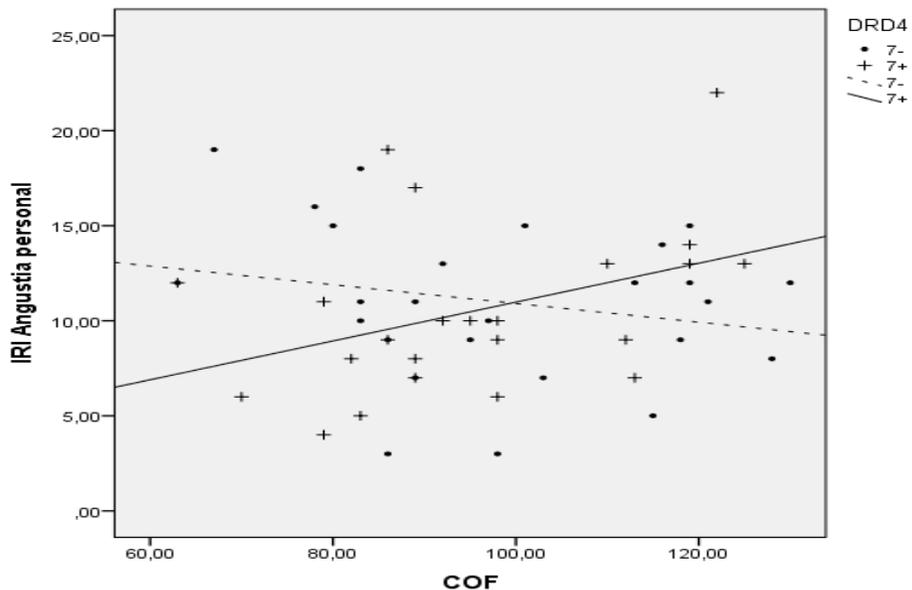
está moderada por la portación del alelo 7+, esto es, en los portadores del alelo 7+ es más evidente dicha relación.



**Figura 2.** Interacción entre DRD4\*COF sobre preocupación empática.

Un resultado similar se encontró para el efecto de la interacción sobre el factor de angustia personal, en el que la relación

entre bajo desempeño orbitofrontal y bajos puntajes de empatía es más evidente en los portadores del alelo 7+ (Figura 3).



**Figura 3.** Interacción DRD4\*COF sobre angustia personal.

## Discusión

El presente estudio fue diseñado para investigar los efectos del alelo 7+ del polimorfismo DRD4 y del desempeño en tareas neuropsicológicas relacionadas con el funcionamiento orbitofrontal/ventromedial sobre los componentes afectivo y cognitivo de la empatía, así como investigar el papel moderador de dicho alelo sobre la relación entre funcionamiento orbitofrontal y empatía.

Los resultados del efecto principal del alelo 7+ indicaron que los portadores de este alelo tuvieron menores puntajes tanto en el componente cognitivo como en el afectivo de la empatía. Estos resultados son consistentes con lo reportado por Romero y cols (2012) que indicaron que los portadores de este alelo tuvieron bajos puntajes solo en el componente afectivo medido mediante la subescala de preocupación empática del IRI, y por otro lado concuerdan con lo propuesto por Davis y cols (1994) que indican que el componente afectivo es el más heredable, sin embargo, en el presente estudio se encontró que también el componente cognitivo medido mediante la subescala de toma de perspectiva del IRI se vio afectado por el alelo 7+, ésto lo interpretamos en dos sentidos, en primer lugar, a pesar de que son factores independientes, es posible que interactúen y que dicha interacción se relacione con otros conceptos asociados a la falta de empatía; por otro lado, es probable que el efecto del alelo 7+ sobre el componente cognitivo forme parte de los rasgos cognitivos de la conducta violenta, ya que, conceptualmente este componente se refiere a la habilidad para identificar y comprender la perspectiva de otra persona, además se ha asociado a este alelo con altos niveles de agresión física (Fresan et al., 2007) y con conductas disruptivas

(Bakermans-kranenburg & Ijzendoorn, 2006), lo cual nos sugiere que la falla en la capacidad de identificar y comprender la perspectiva de otra persona puede relacionarse con evaluaciones negativas de las personas o de las situaciones, si se considera que las personas altamente empáticas son capaces de anticipar emocionalmente las consecuencias de su propia conducta hacia otra persona, es probable que los portadores del alelo 7+ no moderen de forma adecuada sus acciones y esto los ponga en riesgo de tener conductas con mayor contenido agresivo o impulsivo.

Estos resultados concuerdan parcialmente con lo reportado por Reuter y cols (2011) acerca del papel de otro gen dopaminérgico (COMT) sobre la empatía. Específicamente los autores reportan que el alelo Val incrementa conductas altruistas, esto se puede relacionar con el efecto fisiológico del alelo 7+ sobre el área tegmental ventral. Si se considera que el alelo Val de COMT es el que se relaciona con una mejor degradación dopaminérgica, lo cual lleva a un mejor funcionamiento del sistema de dopamina, es probable que el incremento (relacionado a Met) en la disponibilidad del neurotransmisor, aunado a la hiperreactividad del estriado ventral que provoca el alelo 7+ se relacione con el incremento de conductas disruptivas y antisociales que se han reportado en los portadores de dicho alelo (Dmitrieva et al., 2011). Sin embargo son necesarios estudios en los que se exploren los efectos epistáticos de diversos genes relacionados al sistema dopaminérgico sobre la empatía.

Respecto al efecto principal del desempeño en pruebas orbitofrontales/ventromediales sobre los componentes de la empatía, los resultados indicaron que el desempeño en

estas pruebas neuropsicológicas no se asoció con ninguno de los componentes de la empatía, esto se puede interpretar basándonos en que nuestra muestra fue de sujetos psiquiátrica y neurológicamente sanos, la falta de efecto del desempeño en pruebas neuropsicológicas sobre la empatía no significa que la corteza orbitofrontal no participe en la respuesta empática, sino que las pruebas utilizadas en el presente estudio no son mediciones de la empatía a diferencia de la metodología empleada en los estudios en los que se midió la actividad orbitofrontal relacionada a tareas empáticas (Brink et al., 2011; Carr et al., 2003; Farrow et al., 2001; Moll et al., 2002; Singer et al., 2006; Völlm et al., 2006).

Es indudable que condiciones clínicas extremas que afectan el funcionamiento orbitofrontal como la demencia frontotemporal o las cirugías bilaterales de esta estructura afectan el procesamiento emocional de los pacientes (Bramham et al., 2009; Viskontas et al., 2007) lo que puede resultar en la disminución de la experiencia empática, esto asociado a lo propuesto en los estudios de neuroimagen (Banissy et al., 2012), y a los estudios neuropsicológicos en psicópatas que se caracterizan por la falta de empatía (Lapierre et al., 1995) nos sugieren que el funcionamiento orbitofrontal/ventromedial es fundamental para presentar respuestas empáticas adecuadas, pero dado que en este estudio participaron sujetos sanos cuyo funcionamiento orbitofrontal no está comprometido, el efecto directo del desempeño orbitofrontal sobre los niveles de empatía no fue de una magnitud suficiente para ser detectado, sin embargo, los coeficientes de regresión fueron en la dirección esperada, esto es, conforme aumenta el desempeño en las tareas

orbitofrontales mayor es la experiencia empática tanto cognitiva como afectiva.

Un hallazgo interesante fue el de la interacción entre el desempeño orbitofrontal/ventromedial y el alelo 7+ sobre las subescalas que forman parte del componente afectivo de la empatía. Los resultados indicaron que el desempeño orbitofrontal y el alelo 7+ interactuaron para predecir los puntajes de preocupación empática y angustia personal, es decir, en los sujetos portadores del alelo de riesgo la relación entre bajo desempeño orbitofrontal y baja experiencia empática es más evidente, mientras que en los sujetos que no portan dicho alelo no se encontró efecto alguno. Cabe resaltar que dichas interacciones son no aditivas, esto es, los efectos del alelo no se suman a los efectos del desempeño orbitofrontal para predecir la empatía, simplemente significa que la relación entre desempeño orbitofrontal y empatía es diferente si el sujeto porta o no el alelo de riesgo.

No existen estudios previos similares lo cual dificulta la interpretación de los resultados, sin embargo, se pueden explicar por un lado en el uso de un endofenotipo, en este caso neuropsicológico, para evaluar los efectos genéticos sobre la empatía, dicho endofenotipo al estar más relacionado a los efectos fisiológicos de la variación genética nos permitió detectar que el polimorfismo estudiado modera la relación entre desempeño orbitofrontal y empatía.

Otra posible explicación se basa en el efecto fisiológico y neuropsicológico del alelo 7+, se ha reportado un decremento en el volumen de la corteza prefrontal en sujetos con genotipo 4/4 de DRD4, lo cual se considera un factor protector para trastornos como el TDAH debido a la ventaja evolutiva en dicha disminución

volumétrica que provoca una corteza prefrontal más eficiente (Durston et al., 2005), el alelo 7+ produce una disminución de la inhibición postsináptica lo cual resulta en una mayor reactividad del estriado ventral en relación a la recompensa en tareas de toma de decisión (Dmitrieva et al., 2011), además este alelo produce un estilo cognitivo caracterizado por ser inexacto y por la falla en la inhibición de respuestas (Altink et al., 2012; Barkley, Smith, Fischer, & Navia, 2006; Congdon, Lesch, & Canli, 2008), por otro lado, los hallazgos de neuroimagen indican que el volumen de estructuras que proyectan directamente sobre la corteza orbitofrontal como el giro frontal superior y el cíngulo anterior correlaciona negativamente con ambos componentes de la empatía (Banissy et al., 2012), además se han reportado incrementos en la actividad de regiones frontomediales durante tareas empáticas (Carr et al., 2003; Farrow et al., 2001; Moll et al., 2002; Singer et al., 2006; Völlm et al., 2006). Entonces si consideramos que los portadores del alelo 7+ tienen características neurobiológicas diferentes a los que no portan dicho alelo que se expresan como un menor volumen prefrontal, un peor desempeño en pruebas de impulsividad y un patrón de actividad diferente ante la toma de decisiones es probable que la relación entre desempeño orbitofrontal y empatía se modifique por las características genéticas y sobre todo por el efecto directo del alelo 7+ sobre la corteza prefrontal.

Este estudio tiene fortalezas y limitaciones a considerar. Una de las principales limitaciones es el tamaño de la muestra el cual no nos permitió explorar el efecto del alelo 7+ sobre el desempeño neuropsicológico debido al poco poder estadístico para detectar dicho efecto en

poblaciones pequeñas, por lo tanto es necesario que en futuras investigaciones se incremente el tamaño de la muestra para investigar si el desempeño en pruebas prefrontales es un buen endofenotipo del polimorfismo DRD4.

Las fortalezas son varias, en primer lugar el uso de una muestra cognitivamente intacta nos permitió investigar la relación entre el desempeño orbitofrontal normal y la experiencia empática, lo cual es relevante, ya que, los estudios previos se han llevado a cabo en poblaciones clínicamente comprometidas. Por otro lado la participación de sujetos masculinos lo cual hace que la muestra sea homogénea, además debido a que se ha reportado que el alelo 7+ tiene efectos dependientes del sexo biológico en el cual los hombres son más susceptibles a los efectos del polimorfismo (Dmitrieva et al., 2011; Sheese, Voelker, Rothbart, & Posner, 2007) el uso de una muestra masculina incrementa el poder estadístico para detectar las interacciones entre las variables.

Thompson y cols (2001) reportaron que la anatomía de la corteza prefrontal está bajo control genético, y de acuerdo a nuestros resultados el polimorfismo DRD4 moderó la relación entre el desempeño orbitofrontal/ventromedial y la experiencia empática en una muestra cognitivamente intacta, lo cual sugiere que es importante considerar los factores genéticos en el estudio de las emociones y su relación con las características neuropsicológicas.

#### Referencias

Altink, M. E., Rommelse, N. N. J., Slaats-Willemse, D. I. E., Vázquez, A. A., Franke, B., Buschgens, C. J. M., et al. (2012). The

dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status: an exploratory study. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(4), 293-305.  
doi:10.3109/15622975.2011.595822

Avale, M. E., Falzone, T. L., Gelman, D. M., Low, M. J., Grandy, D. K., & Rubinstein, M. (2004). The dopamine D4 receptor is essential for hyperactivity and impaired behavioral inhibition in a mouse model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 9(7), 718-726.  
doi:10.1038/sj.mp.4001474

Bakermans-Kranenburg, M. J., & Ijzendoorn, M. H. Van. (2006). Gene-environment interaction of the dopamine D4 receptor (DRD4) and observed maternal insensitivity predicting externalizing behavior in preschoolers. *Developmental Psychobiology*, 48(5), 406-409.  
doi:10.1002/dev

Banissy, M. J., Kanai, R., Walsh, V., & Rees, G. (2012). Inter-individual differences in empathy are reflected in human brain structure. *NeuroImage*, 62(3), 2034-2039.  
doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.081

Barkley, R. A., Smith, K. M., Fischer, M., & Nava, B. (2006). An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of*

*Psychiatric Genetics*, 141B(5), 487-498.  
doi:10.1002/ajmg.b.30326

Bramham, J., Morris, R. G., Hornak, J., Bullock, P., & Polkey, C. E. (2009). Social and emotional functioning following bilateral and unilateral neurosurgical prefrontal cortex lesions. *Journal of Neuropsychology*, 3(Pt 1), 125-143.  
doi:10.1348/174866408X293994

Brink, T. T., Urton, K., Held, D., Kirilina, E., Hofmann, M. J., Klann-Delius, G., et al. (2011). The role of orbitofrontal cortex in processing empathy stories in 4- to 8-year-old children. *Frontiers in Psychology*, 2, 80.  
doi:10.3389/fpsyg.2011.00080

Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M.-C., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(9), 5497-5502.  
doi:10.1073/pnas.0935845100

Congdon, E., Lesch, K. P., & Canli, T. (2008). Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(1), 27-32.  
doi:10.1002/ajmg.b.30557

Davis, M. (1980). A Multidimensional Approach to Individual Differences in Empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10 (85). doi: 10.1002/cbdv.200490137

Davis, M., Luce, C., & Kraus, S. (1994). The heritability of characteristics associated with dispositional empathy. *Journal of Personality*, 62(3), 369-391. doi:10.1111/j.1467-6494.1994.tb00302.x

Dmitrieva, J., Chen, C., Greenberger, E., Ogunseitan, O., & Ding, Y.-C. (2011). Gender-specific expression of the DRD4 gene on adolescent delinquency, anger and thrill seeking. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(1), 82-89. doi:10.1093/scan/nsq020

Durston, S., Fossella, J. A., Casey, B. J., Hulshoff Pol, H. E., Galvan, a, Schnack, H. G., et al. (2005). Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Molecular Psychiatry*, 10(7), 678-685. doi:10.1038/sj.mp.4001649

Farrow, T. F., Zheng, Y., Wilkinson, I. D., Spence, S. a, Deakin, J. F., Tarrrier, N., et al. (2001). Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *Neuroreport*, 12(11), 2433-2438.

Flores, J. C., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2008). Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 141-158.

Fuster, J. M. (2008). The prefrontal cortex (4a. ed.) Londres: Academic Press.

Fresan, A., Camarena, B., Apiquian, R., Aguilar, A., Urraca, N., & Nicolini, H. (2007). Association study of MAO-A and DRD4 genes in schizophrenic patients with

aggressive behavior. *Neuropsychobiology*, 55(3-4), 171-175. doi:10.1159/000106477

Gallese, V. (2003). The roots of empathy: The shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology*, 36(4), 171-180. doi:10.1159/000072786

Gini, G., Albiero, P., Benelli, B., & Altoe, G. (2007). Does empathy predict adolescents' bullying and defending behavior?. *Aggressive Behavior*, 33, 467-476. doi:10.1002/ab

Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72(5), 341-372. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.03.006

Lapierre, D., Braun, C., & Hodgins, S. (1995). Ventral frontal deficits in psychopathy: Neuropsychological test findings. *Neuropsychologia*, 33(2), 139-151.

Lusher, J. M., Chandler, C., & Ball, D. (2001). Dopamine D4 receptor gene (DRD4) is associated with Novelty Seeking (NS) and substance abuse: the saga continues. *Molecular Psychiatry*, 6(5), 497-499. doi:10.1038/sj.mp.4000918

Mestre, V., Frías, M., & Samper, P. (2004). La medida de la empatía: Análisis del Interpersonal Reactivity Index. *Psicothema*, 16(2), 255-260.

Moll, J., De Oliveira-Souza, R., Eslinger, P. J., Bramati, I. E., Mourão-Miranda, J., Andreiuolo, P. A., & Pessoa, L. (2002). The neural correlates of moral sensitivity: A functional magnetic resonance imaging

- investigation of basic and moral emotions. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(7), 2730-2706. doi:20026214
- Purves, D., Augustine, G.A., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A-S., McNamara, J.O., & Williams, S.M. (2008). *Neuroscience* (4a. ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Rankin, K. P., Gorno-Tempini, M. L., Allison, S. C., Stanley, C. M., Glenn, S., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2006). Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 11), 2945-2956. doi:10.1093/brain/awl254
- Reuter, M., Frenzel, C., Walter, N. T., Markett, S., & Montag, C. (2011). Investigating the genetic basis of altruism: the role of the COMT Val158Met polymorphism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(5), 662-668. doi:10.1093/scan/nsq083
- Romero, C., Ostrosky, F., & Camarena, B. (2012). Efecto de la Portación de alelos de riesgo de MAOA-A y DRD4 sobre mediciones de agresión. *Acta de Investigación Psicológica*, 2(1), 568-581.
- Rushton, J., Fulker, D., Neale, M. C., Blizard, R., & Eysenck, H. (1984). Altruism and genetics. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologia*, 33, 265-271.
- Sheese, B. E., Voelker, P. M., Rothbart, M. K., & Posner, M. I. (2007). Parenting quality interacts with genetic variation in dopamine receptor D4 to influence temperament in early childhood. *Development and Psychopathology*, 19(4), 1039-1046. doi:10.1017/S0954579407000521
- Siegel, G. J., Agranoff, B. W., Albers, W., Fisher, S. K., & Uhler, M. (1999). *Basic Neurochemistry*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J. P., Stephan, K. E., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*, 439(7075), 466-469. doi:10.1038/nature04271
- Spinella, M. (2005). Prefrontal substrates of empathy: Psychometric evidence in a community sample. *Biological Psychology*, 70(3), 175-181. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.01.005
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., Van Erp, T., Poutanen, V. P., Huttunen, M., et al. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience*, 4(12), 1253-1258. doi:10.1038/nn758
- Viskontas, I. V., Possin, K. L., & Miller, B. L. (2007). Symptoms of frontotemporal dementia provide insights into orbitofrontal cortex function and social behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 528-545. doi:10.1196/annals.1401.025
- Völlm, B. A., Taylor, A. N. W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., et al. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage*, 29(1), 90-98. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.022