



Control Inhibitorio en Patologías Neurológicas

Yaira Chamorro¹, Iliana Y. Sandoval-Villafaña¹, Ángelica Zuno-Reyes¹, Karina Pérez-Rubio¹ y Esmeralda Matute^{1,2}

¹Laboratorio de Laboratorio Neuropsicología y Neurolingüística,-Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

²Departamento de Estudios de Educación, CUCSH, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Nota de Autor

Yaira Chamorro  <https://orcid.org/0000-0003-0644-6452>

Ángelica Zuno-Reyes  <https://orcid.org/0000-0003-0085-2249>

Esmeralda Matute  <https://orcid.org/0000-0003-0118-9960>

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Esmeralda Matute. Laboratorio Neuropsicología y Neurolingüística. Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 337771150, ext. 33373. Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Resumen

La capacidad de detener conductas o pensamientos que resultan inadecuados en ciertas condiciones, permite la adaptación de las personas a distintos contextos, apegarnos a reglas o instrucciones, o bien, enfocarnos para alcanzar las metas que nos proponemos. Esta capacidad se conceptualiza como *control inhibitorio* y se ha propuesto que es la base de la autorregulación y la internalización de otras capacidades identificadas como las funciones ejecutivas. Las fallas recurrentes del control inhibitorio suelen manifestarse como conductas impulsivas, anticipadas o inadecuadas, y se han estudiado en trastornos que afectan el neurodesarrollo, como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), pero también en patologías neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo del presente artículo es situar al control inhibitorio como un aspecto relevante de patologías neurológicas que se presentan tanto en la infancia como en la adultez. En un primer momento analizaremos las definiciones de control inhibitorio. Posteriormente, describiremos los paradigmas utilizados para evaluar la inhibición del comportamiento. Finalmente, recapitularemos los hallazgos del control inhibitorio tanto en el TDAH como en la demencia de inicio temprano debida a la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (EAAD).

Palabras clave: control inhibitorio, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, evaluación neuropsicológica

Inhibitory Control in Neurological Pathologies

Abstract

The ability to stop behaviors or thoughts that are inappropriate under certain conditions, allows us to adapt to different contexts, to adhere to rules or instructions, or to focus on achieving the goals we set for ourselves. This capacity is conceptualized as *inhibitory control* and it has been proposed to be the basis for self-regulation and the internalization of other capacities identified as executive functions. Recurrent failures of inhibitory control usually manifest as impulsive, anticipatory or inappropriate behaviors, and have been analyzed in disorders affecting neurodevelopment such as Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) but also in neurodegenerative pathologies such as Alzheimer's Disease (AD). The aim of this article is to situate inhibitory control as a relevant aspect of neurological pathologies that occur both in childhood and in adulthood. First, we will analyze the definitions of inhibitory control. Subsequently, we will describe the paradigms used to assess behavioral inhibition. Finally, we will recapitulate the inhibitory control findings in both ADHD and early-onset dementia due to autosomal dominant Alzheimer's disease (ADAD).

Keywords: inhibitory control, Attention Deficit-Hyperactivity Disorder, autosomal dominant Alzheimer's disease, neuropsychological assessment

Control Inhibitorio en Patologías Neurológicas

“Just as music is about the spaces as well as the notes, behavior is about the actions we don’t make as well as the actions we do make.”
(Bompas et al., 2020, p. 524)

En 1866, Sir Thomas Lauder Brunton, médico escocés, definió el concepto de *inhibición* dentro del campo de la fisiología, como la supresión de algunas funciones de estructuras u órganos de forma temporal y con la posibilidad de reanudarlas posteriormente, a diferencia del estado de parálisis en el cual las funciones se abolen por completo (en Bari y Robbins, 2013). En la actualidad, este concepto es ampliamente utilizado en las Ciencias del Comportamiento, con una acepción que incorpora la temporalidad, pero a diferencia de lo dicho por Brunton, lo que se inhibe no son funciones celulares normales sino intrusiones o situaciones que interfieren en la eficacia de nuestra actividad. Así, el *control inhibitorio* se define como la capacidad de suprimir acciones o pensamientos no deseados que resultan incompatibles con los objetivos planteados o con circunstancias específicas del entorno (Polner et al., 2005; Roberts et al., 2011), por ejemplo, reír a carcajadas ante una tragedia. Esta capacidad, identificada como un componente de las *funciones ejecutivas* (Miyake et al., 2000; Nigg, 2000), ha sido asociada con circuitos que comprenden a la corteza prefrontal y estructuras de los ganglios basales como el núcleo caudado y el núcleo accumbens (Ojha et al., 2022).

El control inhibitorio es relevante para el funcionamiento de los individuos a lo largo de la vida. Durante la niñez y adolescencia, la capacidad de inhibir es importante para aprender a seguir reglas o instrucciones que implican suprimir acciones en marcha o impulsos; por ejemplo, aprender a detener nuestra marcha ante una calle y fijarnos antes de cruzarla. En el contexto escolar, inhibir distractores les permite a los estudiantes enfocarse para concluir sus tareas y mantener un rendimiento constante de sus actividades académicas. En la adultez, la supresión de ciertas conductas permite mantener una buena convivencia o funcionamiento en ámbitos laborales (e.g., evitar interrumpir a otras personas cuando están hablando o exponiendo) y favorecen la convivencia en espacios públicos (e.g., evitar subir la voz cuando estamos en cines o bibliotecas).

Algunos trastornos de neurodesarrollo como el Trastorno por Déficit de Atención (Fernández-Ruiz et al., 2020; Goto et al., 2010) o el Síndrome de Tourette (Fan et al., 2018; Jackson et al., 2015) se caracterizan por presentar fallas en la inhibición de conductas de niños y adolescentes, así como por presentar conductas impulsivas que incluso pueden persistir hasta la adultez (Nigg et al., 2002), afectando el desempeño académico, laboral o las relaciones interpersonales. Otras patologías que inician en etapas adultas o durante el envejecimiento, como las demencias, también afectan esta capacidad de controlar flexiblemente nuestro comportamiento (Udin, 2021) lo que dificulta la adaptación a situaciones cambiantes del ambiente.

Conceptualización del Control Inhibitorio

En el campo de la Neuropsicología, el control inhibitorio se ha definido desde diferentes modelos o posturas teóricas, las más clásicas de Logan y Cowan (1984), Posner y Cohen (1984), Barkley (1997) y Nigg (2001) y otras más recientes de Aaron (2011) y Bari y Robbins (2013).

Una de las clasificaciones elementales es la distinción entre la inhibición cognitiva y la motora. En la revisión que hacen Bari y Robbins sobre impulsividad y control inhibitorio (2013) mencionan que la inhibición cognitiva implica detener procesos mentales de forma voluntaria o involuntaria mientras que la inhibición de respuestas motoras generalmente tiene un carácter voluntario. Dentro de la inhibición cognitiva, Posner y Cohen (1984) identifican a la inhibición de retorno como la tendencia a evitar regresar la mirada hacia regiones del campo visual previamente atendidas. Este tipo de inhibición implica una correspondencia entre la atención visual y los movimientos oculares, y facilita el escaneo de ubicaciones novedosas en el entorno. Además, se resalta la importancia del control inhibitorio en aspectos meramente cognitivos, ya que los autores postulan que la información irrelevante no necesariamente se ignora pasivamente, sino que se suprime activamente (Bari y Robbins, 2013).

Otro modelo usualmente referido en la evaluación neuropsicológica clínica o en laboratorio es el propuesto por Barkley (1997), quien abarca aspectos tanto motores como cognitivos. Define al control inhibitorio con base en tres procesos interconectados: la inhibición de respuestas preponderantes, la inhibición de respuestas en marcha y el control de la interferencia. La inhibición de respuestas preponderantes implica la supresión de respuestas previamente adquiridas y que son las más probables que una persona repita. La inhibición de respuestas en marcha permite suspender una respuesta que ya se estaban ejecutando pero que deben cancelarse ante la aparición de una señal de alto. Este elemento coincide con el modelo previo de Logan y Cowan (1984), quienes describen la inhibición de respuestas ante señales de alto. El control inhibitorio se explica como el resultado de una competencia entre los procesos relativos a los pensamientos o acciones que se están realizando y los procesos relativos a atender la señal de alto. El resultado de la competencia entre ellos determinará si se detiene o no la acción (Schachar y Logan, 1990). Finalmente, el control de la interferencia abarca aspectos principalmente cognitivos y se refiere a la supresión de estímulos distractores que dirigen a la persona a una respuesta diferente, que compite con la respuesta inicial, o que interfieren con las operaciones que se realizan (Nigg, 2000).

Nigg (2000) en su modelo de control inhibitorio, además de los aspectos cognitivos y motores considera también aspectos motivacionales. Clasifica al control inhibitorio en tres grandes grupos: los procesos de inhibición voluntarios (el control de la interferencia, la inhibición cognitiva asociada con la supresión de ideas no pertinentes para proteger las operaciones realizadas en memoria operativa o de atención, la inhibición conductual o supresión de respuestas automáticas o inapropiadas y la inhibición oculomotora), los procesos de inhibición automáticos (inhibición de retorno, negligencia o extensión) y los procesos relacionados con la motivación (inhibición como respuesta a claves de castigo y ante la novedad).

Más recientemente, Aron (2011), distingue dos mecanismos para la supresión de respuesta: el reactivo, en el cual el individuo detiene una respuesta ante la aparición de señales o pistas del contexto (e.g., las señales de tránsito que nos indican cuándo detener el avance de nuestros vehículos) y el proactivo en el cual el individuo se prepara para anticiparse a detener una acción futura inminente (e.g., evitar gastar dinero porque estamos ahorrando para comprar algo costoso). La inhibición proactiva implica mantener el objetivo o meta del individuo con la finalidad de enfocar los procesos cognitivos y seleccionar las respuestas pertinentes para alcanzarlos. Mientras que la inhibición reactiva, como su nombre lo dice, implica reaccionar ante estímulos externos sin planificación.

Paradigmas en investigación para evaluar el control inhibitorio en poblaciones clínicas

Conocer las distintas tareas que se han desarrollado para evaluar el control inhibitorio permite comprender un poco más las diferencias entre los distintos componentes de este constructo. Desde la perspectiva del modelo de Barkley, destacan tres paradigmas principales: las tareas denominadas Go/No-Go (Simmonds et al., 2008) para evaluar la inhibición de respuestas preponderantes, las tareas de Stop Signal o Señal de Alto (Aron et al., 2007) para evaluar la inhibición de respuestas en marcha y la tarea de Stroop (Egner y Hirsch, 2005) para evaluar el control de la interferencia.

Las tareas Go/No-Go están diseñadas para evaluar la capacidad de retener o suprimir una respuesta antes de que ésta inicie (Eagle et al., 2008). Los participantes son entrenados para responder ante la presentación de los estímulos objetivo o “Go” (generalmente presionando un botón o una tecla en la computadora ante la aparición del estímulo en la pantalla) y no responder cuando aparezca otro tipo de estímulos denominados “No-Go” que suelen diferir en color, forma u otras características. Generalmente hay una mayor cantidad de estímulos “Go” para favorecer la tendencia de responder ante el estímulo objetivo, y generar un mayor esfuerzo para suprimir la respuesta ante la aparición esporádica de los estímulos “No-Go” (Simmonds et al., 2008). Las principales medidas que se desprenden de estas tareas son el porcentaje de respuestas exitosamente inhibidas, los errores de comisión (respuestas ante estímulos “No-Go”) y los errores de omisión (no responder ante estímulos “Go”) (Eagle et al., 2008). Esta tarea se considera como una evaluación del control inhibitorio proactivo, especialmente cuando el estímulo objetivo se presenta por tiempo suficiente para identificar sus características e iniciar o retener la respuesta dependiendo de su color, forma, etc. No obstante, cuando el tiempo es muy breve, pudiera fungir como una tarea de inhibición reactiva en la que se cancela una respuesta que ya había comenzado.

El paradigma de señal de alto (más conocida por su nombre en inglés: “Stop Signal”) evalúa la capacidad de interrumpir una respuesta u operación mental cuando ésta ya se estaba ejecutando (Eagle et al., 2008). En este tipo de tareas también se instruye a la persona para que respondan ante la aparición de estímulos “Go” que, en algunos ensayos, va seguido de una señal visual o auditiva ante la cual, el individuo debe cancelar la respuesta que ya estaba por emitir (Aron et al., 2007; Roberts et al., 2011). Al incrementar sistemáticamente el tiempo de aparición de la señal de alto, se incrementa la dificultad para cancelar la respuesta. Estas variaciones metodológicas permiten calcular la variable del tiempo de reacción ante la señal de alto ([SSRT], por sus siglas en inglés), un parámetro estimado a partir del tiempo que le tomó a la persona atender, procesar y completar un proceso de inhibición ante una señal de parada (Eagle et al., 2008).

Los paradigmas tipo Stroop permiten evaluar la capacidad para controlar la interferencia de estímulos o de información no relevante para la ejecución de alguna actividad. En esta tarea se leen una serie de palabras en distintas condiciones: de lectura o neutra (nombres de colores escritos en letras negras), congruente (nombres de colores impresos con tintas del mismo color: la palabra “rojo” impresa con letras rojas), incongruente (nombres de colores impresos en colores diferentes al que representan: la palabra “rojo” impresa en letras azules). Dado que, en las condiciones congruente e incongruente, la instrucción es nombrar el color en que están impresas las letras, la tendencia preponderante a leer la palabra (en personas alfabetizadas) interfiere con la instrucción de nombrar el color de las letras cuando estos no coinciden. Se conoce como

“Efecto Stroop” al hecho de que una persona tarda más tiempo y comete más errores cuando tiene que nombrar palabras incongruentes que cuando nombra las congruentes (Huang et al., 2020; McLeod, 1991; Nigg, 2000;). Esta tarea es quizás una de las medidas de control de interferencia más citadas en la literatura de psicopatología.

Las tareas antisacádicas, que se realizan con equipos de rastreo ocular, han sido diseñadas para evaluar la respuesta automática de dirigir la mirada ante estímulos que aparecen en nuestro campo visual, y en su lugar, generar una sácada (desplazamientos rápidos de nuestros ojos para cambiar el foco de atención) en la dirección opuesta a donde no hay ningún estímulo (Dafoe et al., 2007). Roberts et al. (2011) refieren que la medición de la respuesta oculomotora tiene ventaja frente a la medición de otras modalidades de respuesta, puesto que los participantes no tienen que adquirir la respuesta automática, las respuestas oculomotoras ya son automáticas o preponderantes. Si bien, esta tarea puede ser identificada como una variante de las tareas de inhibición de respuesta preponderante como la tarea de Go/No-Go, Nigg (2000) la identifica como un tipo de inhibición diferente pues su ejecución involucra conexiones hacia regiones cerebrales adicionales, como son los Campos Oculares Frontales y los Campos Oculares Suplementarios del lóbulo frontal. Además, los equipos de rastreo ocular proporcionan métricas sobre cada movimiento sacádico realizado como su amplitud y velocidad que también dan cuenta de la eficiencia de la respuesta.

La tarea de flancos (Eriksen y Eriksen, 1974) permite evaluar la capacidad de enfocar la atención en un estímulo específico independientemente de los elementos que lo rodean. Los estímulos suelen ser conjuntos de letras o de flechas y la instrucción es responder ante el estímulo que se encuentra en el centro del conjunto. En la versión con flechas, si la flecha central indica hacia la derecha, se debe responder hacia la derecha y viceversa. Se presentan distintas condiciones: compatibilidad (cinco flechas apuntando hacia el mismo lado) e incompatibilidad (la flecha central indica hacia la derecha, pero las flechas que le preceden y anteceden indican hacia la izquierda). Se ha reportado que las respuestas son más lentas y menos precisas en la condición de incompatibilidad (Servant y Logan, 2019) lo que indica la dificultad para suprimir el procesamiento de los elementos circundantes. Por lo cual también podría considerarse como una tarea de control de la interferencia.

Otros puntajes además del tiempo de reacción o ejecución que son complementarios a las medidas de acierto y error, reflejan fallas en control inhibitorio y a su vez, contribuyen tanto al aumento en el tiempo de ejecución, como en la disminución de la eficacia para completar una tarea. Las omisiones, comisiones e intrusiones (El Haj et al., 2018; Tirado et al., 2008) son algunos ejemplos de este tipo de medidas complementarias, por lo que es recomendable analizarlas tanto en clínica como en investigación para ampliar la descripción de los rasgos cognitivos presentes en quienes tienen condiciones de origen neuronal desde el desarrollo, o adquiridas a lo largo de la vida.

Si bien, se cuenta con distintos paradigmas para la evaluación de las funciones ejecutivas en general y del control inhibitorio en particular que pretenden explorar la integridad de los procesos cerebrales que les subyacen a partir del correcto desempeño en las tareas, se critica que, en ocasiones, los puntajes aislados en estas tareas no corresponden con fallas en situaciones de la vida diaria donde el proceso de inhibición se manifiesta en interacción con fallas en otros procesos cognitivos, lo que se conoce como falta de validez ecológica de las tareas (Burgess et al., 1998).

Para mitigar la limitada validez ecológica de las tareas neuropsicológicas de laboratorio, tanto en investigación como en clínica, estas tareas suelen aplicarse junto con cuestionarios o que buscan indagar sobre el control inhibitorio o rasgos de impulsividad en situaciones cotidianas o de la vida diaria. Los instrumentos más comunes son los cuestionarios de auto-reporte, tales como Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva ([BRIEF-2]; Giogia et al., 2015), la Escala de Impulsividad de Barrat ([BIS-11]; Patton et al., 1995) o el Inventario de Conducta de Niños de Achenbach ([ASEBA]; Achenbach y Rescorla, 2004). Estos cuestionarios incluyen preguntas sobre distintos comportamientos, algunos de ellos relacionados con el control inhibitorio. Un informante que puede ser la propia persona evaluada, en el caso de adultos, o el padre o tutor, en caso de población infantil, debe identificar si cada conducta se presenta o no y con qué frecuencia. Generalmente se emplean escalas tipo Likert para puntuar la frecuencia de presentación de las conductas indagadas. Por ejemplo, en el cuestionario de Achenbach y Rescorla (2004), cada conducta se puntúa con una escala del 0 al 2, donde 0 = nunca, 1 = algunas veces y 2 = frecuentemente o casi siempre. Las puntuaciones de estas escalas suelen corresponder con las puntuaciones obtenidas en las tareas cognitivas, aunque dicha asociación varía dependiendo si se evalúa poblaciones típicas o clínicas. Además, es pertinente considerar el efecto de otras variables que interactúan con la eficacia en la realización de tareas que miden las funciones ejecutivas y el control inhibitorio, como la edad, escolaridad, nivel socioeconómico, prácticas parentales, exposición a estresores, entre otros (Lawson et al., 2018).

El Control Inhibitorio en Dos Patologías

En este artículo abordamos hallazgos del control inhibitorio reportados en dos patologías neurológicas con orígenes muy distintos. Una de ellas que se presenta desde la niñez, el TDAH y es de origen multifactorial, es decir que en su etiología se identifican factores de riesgo tanto ambientales como genéticos (Thapar y Cooper, 2016). La otra patología es la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, derivada de mutaciones genéticas específicas que determinan el curso progresivo del deterioro neurológico en la adultez manifestado como demencia de inicio temprano (Bateman et al., 2011).

Hallazgos del Control Inhibitorio en el TDAH

Con una prevalencia global de 5.9% en niños y adolescentes (Faraone et al., 2021) y de 2.58% en adultos (Song et al., 2021), el TDAH es uno de los trastornos de neurodesarrollo más frecuentemente diagnosticados. Los sistemas de clasificación nosológica, como el Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (American Psychiatric Association [APA], 2014) y la Clasificación Internacional de Enfermedades 11 (CIE-11) (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019/2021), han definido al TDAH de acuerdo con criterios comportamentales basados en observaciones de informantes (Drechsler et al., 2020). El DSM-5 enlista 18 síntomas para el diagnóstico del TDAH que se dividen en nueve de inatención y nueve de hiperactividad impulsividad que deben estar presentes en dos o más ambientes desde antes de los 12 años, durante al menos seis meses y que afectan de forma significativa el funcionamiento social, académico, laboral u ocupacional. El CIE -11 (OMS, 2019/2021) define al TDAH como un patrón persistente (al menos seis meses) de inatención e hiperactividad/impulsividad que sobrepasa los límites de la variación esperada para individuos de la misma edad y nivel intelectual. En su versión más reciente, enlista síntomas que se asemejan a los propuestos por el DSM-5.

En las últimas décadas, se ha realizado una búsqueda exhaustiva de marcadores biológicos, cognitivos u otros criterios que permitan superar la subjetividad del reporte de informantes o auto reporte e identificar con mayor precisión a las personas con el trastorno. Se ha reportado que además de la presencia de los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, el TDAH implica alteraciones en distintos procesos cognitivos, particularmente en las funciones ejecutivas (Linhartová et al., 2021). Dado que la inhibición del comportamiento es un elemento central del control ejecutivo (Diamond, 2013), investigaciones clásicas en las neurociencias cognitivas sobre TDAH proponen a la falla en el control inhibitorio como el componente clave del trastorno (Barkley, 1997; Nigg, 2001). Las personas con TDAH suelen presentar fallas en distintos componentes del control inhibitorio, tanto en la inhibición cognitiva como en la motora (Bari y Robbins, 2013), desde la inhibición automática hasta la inhibición voluntaria (Nigg, 2002). Esta propuesta se respalda con hallazgos consistentes de que las personas con TDAH muestran un desempeño menos preciso, más lento, o más variable en tareas control inhibitorio en comparación con población típica de la misma edad (Hadas et al., 2021; Linhartová et al., 2021; Silverstein et al., 2020).

Respecto a la inhibición de respuestas preponderantes, generalmente evaluada a través de tareas tipo Go/No-Go, se ha observado que las personas con TDAH tienden a cometer una mayor cantidad de errores y reportar una mayor variabilidad en sus ejecuciones en comparación con controles típicos (Manoli et al., 2021; Münger et al., 2022). Estos autores han interpretado sus resultados como evidencia de las dificultades que presentan las personas con TDAH para suprimir o cancelar respuestas inapropiadas, o para mantener un nivel de ejecución constante a lo largo del tiempo. En la tarea Stop Signal, que evalúa principalmente la capacidad para interrumpir respuestas en marcha, se han observado mayores tiempos de inhibición ([SSRT], por sus siglas en inglés) de respuestas en personas con TDAH al compararlas con controles típicos; lo anterior podría indicar que las personas con TDAH tienen dificultades para regular o interrumpir sus acciones o pensamientos una vez que han comenzado (Chevrier y Schachar, 2020; Senkowski et al., 2023). A través de la tarea de Stroop, utilizada para evaluar el control de interferencia, se ha observado que personas con TDAH cometen más errores y tienen mayores tiempos de reacción en la condición de incongruencia al compararlos con población típica, lo cual se ha interpretado como una dificultad para controlar la interferencia de estímulos o información no relevante (Dos Santos Afonso Junior et al., 2023; Vakil et al., 2019).

Los paradigmas oculomotores, incluidos en el modelo de Nigg (2000) también aportan evidencia sobre fallas en la inhibición de respuestas preponderantes en las personas con TDAH. La ejecución en tareas antisacádicas de las personas con TDAH suele caracterizarse por reportar tiempos de reacción mayores y más variables y un elevado porcentaje de errores de dirección en comparación con los controles (Fernandez-Ruiz et al., 2020; Siqueiros Sanchez et al., 2020).

De hecho, algunas medidas que se desprenden de las evaluaciones de control inhibitorio se han propuesto como endofenotipos del TDAH, es decir, como procesos que permiten establecer una relación entre los genes de riesgo del trastorno y la expresión de características comportamentales específicas (Castellanos y Tannock, 2002). Se busca que los endofenotipos sean características objetivamente cuantificables, que permitan superar la imprecisión y heterogeneidad de los criterios diagnósticos psiquiátricos (Ertekin-Taner, 2011). Entre las medidas propuestas como endofenotipos del TDAH se encuentran los errores cometidos en las tareas de control inhibitorio óculomotor (Mahone et al., 2009; Rommelse et al., 2008; Van der

Stigchel et al., 2007) que han mostrado una importante influencia genética (Iacono y Malone, 2011) y que incluso se han observado en familiares de personas con TDAH, aunque ellos no presenten el trastorno (Chamorro et al., 2020; Rommelse et al., 2008).

Estudios de neuroimagen han propuesto que el déficit inhibitorio en el TDAH se encuentra asociado con alteraciones estructurales y funcionales en los circuitos fronto-estriatales (circuitos que conectan regiones frontales de la corteza cerebral y los ganglios basales) y frontoparietales (circuitos que conectan regiones de la corteza frontal con la parietal) (da Silva et al., 2023; Hoogman et al., 2019; Pereira-Sanchez y Castellanos, 2021). Las personas con TDAH suelen mostrar distintos patrones de activación cerebral al realizar tareas que involucran los distintos componentes del control inhibitorio (Dos Santos Afonso Junior et al., 2023). La inhibición de respuestas preponderantes se ha vinculado con la activación de regiones como el giro frontal inferior (Borgomaneri et al., 2020; Schaum et al., 2021) y sus conexiones con los ganglios basales (Aron et al., 2014). Dos Santos Afonso Junior et al., (2023) encontraron que alteraciones en la activación de corteza prefrontal dorsolateral, el giro frontal inferior y regiones témporo-parietales en TDAH se asociaban con un desempeño deficiente en tareas de control de interferencia. Las dificultades para interrumpir respuestas en marcha en personas con TDAH podrían ser explicadas por alteraciones en la activación y desactivación del giro frontal inferior dependiendo de la condición de la tarea (Schall et al., 2017). Y finalmente, la incorrecta ejecución de las personas con TDAH en las tareas sacádicas se encuentra asociada con alteraciones en la activación de la corteza prefrontal dorsolateral (Fernandez-Ruiz et al., 2020) y los ganglios basales (Watanabe y Munoz, 2011).

En general, los hallazgos comportamentales, de neuroimagen estructural y funcional confirman la implicación que tienen las fallas en el control inhibitorio en la expresión del TDAH y su relevancia como un posible marcador cognitivo a tener en cuenta tanto en la investigación como en la práctica clínica.

Hallazgos del Control Inhibitorio en la Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante (EAAD).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por el deterioro progresivo, lento pero firme, de las capacidades mentales, identificado principalmente como dificultades relacionadas con la memoria, al grado de interferir en la realización autónoma de las actividades cotidianas (Knopman et al., 2021). La EA se manifiesta con mayor frecuencia en población de adultos longevos por causas esporádicas multifactoriales, en donde confluyen factores biológicos (incluyendo el efecto simultáneo de múltiples genes) y factores ambientales como el aumento en la edad, grado de involucramiento social, salud cardiovascular, escolaridad, entre otros (Zhang et al., 2021). Dependiendo de los circuitos cerebrales que se encuentren afectados por la patología de la EA, el declive en memoria puede observarse concomitante a fallas en otros dominios cognitivos (Whitwell, 2024). En otros casos, la disminución funcional se desarrollará con predominancia de síntomas no amnésicos, referidos en la literatura como presentaciones at picas de EA, que incluye perfiles cognitivos disejecutivos; con dificultades visuoespaciales, en el lenguaje, motoras, conductuales o neuropsiquiátricas, generando así un cuadro clínico variable que complejiza el diagnóstico y la diferenciación con otros padecimientos neurológicos (APA, 2013; Ryan y Rossor, 2010).

En un pequeño porcentaje (entre el 1-5 %) de todos los casos de EA, los síntomas de demencia se presentan con un inicio temprano, antes de los 65 años debido, la mayoría de las veces, a la transmisión de una mutación genética por leyes de herencia Mendeliana autosómica dominante, lo que significa que basta con heredar del padre o madre una copia de la mutación para desarrollar la enfermedad (Ringman y Coppola, 2013). Por ejemplo, en el caso de una pareja compuesta por una persona sin la mutación y la otra, portadora de un gen mutado, quien a lo largo de su vida manifestará la enfermedad, tienen el 50% de probabilidades de transmitir la mutación cada vez que nace uno de sus hijos y, por lo tanto, que ese hijo desarrolle síntomas de demencia por EA prematuramente en la adultez. Esta causa rara en cuanto a su frecuencia en la población se conoce como enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (EAAD) (Bateman et al., 2011). Dado el componente genético que es determinante en esta causa de la enfermedad, se requiere de la participación de un especialista en genética humana y la realización de un examen genético para la confirmación del estatus de portador o no portador (Goldman, 2012; Goldman et al., 2011).

Los genes identificados como objetivo de las mutaciones de alta susceptibilidad para el desarrollo de la EAAD son el gen de la proteína precursora de amiloide (*APP*), el gen de la presenilina 1 (*PSEN1*) y el de presenilina 2 (*PSEN2*) (Bateman et al., 2012). Algunos casos aislados reportados en la literatura no desarrollan la enfermedad aun cuando son portadores del gen mutado; cuando esto sucede es debido a la presencia de otro gen que interactúa con un efecto conocido como “protector” (Sepulveda-Falla, 2023).

En México (Libre-Guerra et al., 2022), el *Dominantly Inherited Alzheimer Network* (DIAN) reporta la presencia en la población de 6 mutaciones en *PSEN1* y desde nuestro laboratorio, reportamos además una mutación en *APP* (Zuno-Reyes et al., 2023). De las mutaciones identificadas en México, dos se ubican en el estado de Jalisco, la *PRESEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I}.

El estudio con individuos que manifiestan EAAD permanece como un modelo adecuado para caracterizar los cambios biológicos y cognitivos en la EA esporádica desde etapas preclínicas hasta las etapas sintomáticas (Morris et al., 2022). Los cambios neuronales provocados por la EA pueden identificarse desde décadas antes que el inicio de los síntomas de deterioro cognitivo con biomarcadores específicos en el análisis de líquido cefalorraquídeo, tomografía por emisión de positrones, plasma, imagen por resonancia magnética y tareas neuropsicológicas (Luckett et al., 2023). El aumento en la evidencia de neuropatología a través de los biomarcadores de EA correlaciona con el avance continuo en la gravedad de síntomas cognitivos, que va desde la ausencia de estos síntomas en una etapa preclínica hasta la incapacidad para efectuar actividades tanto instrumentales como básicas de la vida diaria (Bateman et al., 2012). Identificar a los individuos que tienen alto riesgo de desarrollar demencia antes del inicio de los síntomas de impedimento funcional favorece en la eficacia de su intervención terapéutica (Johns et al., 2012).

Con relación a la evaluación neuropsicológica en la EA, se cuenta con diversas pruebas de tamizaje, baterías y cuestionarios. El Consorcio para el Establecimiento de un Registro para la Enfermedad de Alzheimer ([CERAD], por sus siglas en inglés) incluye pruebas de lápiz y papel diseñadas para detectar el deterioro de los dominios cognitivos más vulnerables ante la distribución cerebral de la patología de la EA (Fillenbaum y Mohs, 2023). Esta batería tiene traducciones y estandarizaciones realizadas en diversos países, entre ellos, en Colombia con la elaboración del CERAD-Col (Aguirre-Acevedo et al., 2016) y a partir de esta versión

Latinoamericana, la batería fue adaptada y estandarizada en México con el CERAD-MX (Zuno-Reyes et al., 2023). Para recabar información sobre el estado de funcionalidad de la persona se utilizan cuestionarios semiestructurados como el *Clinical Dementia Rating* ([CDR], por sus siglas en inglés; Morris, 1993) que cuenta con versiones en español adaptadas para diferentes países de habla hispana, evaluando distintas áreas, como el rendimiento de la memoria, orientación, solución de problemas, vida comunitaria y hogareña, así como cuidados personales. Con frecuencia, se utilizan cuestionarios diseñados en escala Likert aplicadas por un evaluador o como autorreporte y se refuerzan con la administración de las preguntas a un informante para indagar sobre la funcionalidad y la presencia de posibles síntomas neuropsiquiátricos, dado que el criterio de declive funcional en actividades de la vida diaria es necesario para el diagnóstico de demencia (APA, 2013; Sikkes et al., 2011).

En etapas iniciales de la EA se identifican, además de dificultades sutiles en aprendizaje y memoria, fallas en atención, velocidad de procesamiento, así como en la inhibición de respuestas, incluidas la habilidad para completar efectivamente tareas duales de atención dividida al tener que controlar el tipo de información y de respuesta generada que corresponda a cada tarea; para suprimir una respuesta preponderante y en el control de los movimientos oculares sacádicos (Baddeley et al., 2001; Crawford et al., 2015; Twamley et al., 2006).

En el caso específico del control inhibitorio, considerada una de las tres funciones ejecutivas básicas (Nigg, 2000), en pacientes con EA que manifiestan síntomas con gravedad leve se observa dificultad para detenerse a reflexionar una respuesta, por ejemplo, ante la pregunta ¿Dónde dejaste las naranjas que compré? la persona puede contestar: ahí donde las dejé; es decir da “la primera respuesta que se le viene a la cabeza” sin monitorear si lo emitido favorece a la demanda en curso. Las fallas para sostener la atención en un estímulo ante la presencia de un distractor son recurrentes; por ejemplo, al ver una revista y escuchar el timbre del teléfono simultáneamente, la persona desvía inmediatamente la atención al teléfono y no regresa su mirada ni su atención a la revista, cambiando de actividad a otra que no antecedió y permaneciendo en ella. Estas fallas se hacen más notorias en casos graves. MacPherson et al., (2012) encuentran que en familiares en riesgo de ser portadores de la mutación *PSEN1*_{E280A}, la aplicación de una tarea dual fue más sensible que las tareas de memoria episódica para diferenciar a portadores de los no portadores.

Las personas con EA pueden presentar una menor inhibición conductual al compararlos con personas neurotípicas, lo que conlleva a comportamientos desinhibidos que no corresponden al contexto social, como quitarse la ropa en cualquier lugar porque se tiene calor, o se generan expresiones verbales fuera de lugar que pueden llegar a ser jocosas o hirientes para los demás. Las personas con EA muestran mayor irritabilidad ante una contrariedad e impaciencia ante los retardos, con dificultad para controlar las respuestas conductuales que la incomodidad les genera. La toma de decisiones impulsivas también es un reflejo de conductas desinhibidas que puede poner en riesgo la seguridad del paciente o la de los demás; por ejemplo, atravesarse la calle sin detenerse a voltear porque le apeteció comer del pan que venden del otro lado de la calle, acción que se ejecuta sin considerar consecuencias. Medina et al. (2021) incluyen a portadores de la mutación *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I} a quienes aplican tareas computarizadas de velocidad en la toma de decisiones y memoria operativa. Encuentran que los puntajes de acierto obtenidos por portadores y no portadores son similares, no obstante, los portadores ejecutan las

tareas con mayor lentitud, lo que se acentúa conforme los participantes avanzan en edad y se acercan al estimado de inicio de los síntomas cognitivos.

La presencia de errores intrusivos, los cuales implican la reaparición inapropiada de una respuesta que corresponde a información de tareas previas aplicadas de entre un conjunto de pruebas y que no corresponde a la respuesta apropiada para la solución en curso es otra manifestación cognitiva relacionada con fallas en el control inhibitorio (Loewenstein et al., 1989). Tirado et al., (2008) encuentran que la cantidad de errores intrusivos en la tarea de Aprendizaje de un Listado de Palabras del CERAD-Col diferencian entre portadores clínicos, preclínicos y no portadores de la mutación *PSEN1*_{E280A} siendo los portadores preclínicos quienes cometen un mayor número de este tipo de errores. La presencia de errores intrusivos puede trasladarse, en personas con demencia, hacia la manifestación de algunos síntomas neuropsiquiátricos, como delirios y alucinaciones, donde se hipotetiza que la persona presenta incapacidad para suprimir algunos recuerdos redundantes o irrelevantes provenientes de la memoria y para suprimir la distracción generada por estos recuerdos, de tal forma que los pensamientos intrusivos, repetitivos y no deseados interfieren en el estado de consciencia de la persona (El Haj et al., 2017).

En el laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística comenzamos en el año 2015 el trabajo colaborativo con integrantes de familias jaliscienses en riesgo de ser portadores de las mutaciones *PSEN1*_{A431E} o *APP*_{V717I}, con la finalidad de obtener datos acerca de manifestaciones cognitivas desde la etapa preclínica de la EAAD en un seguimiento longitudinal que permanece vigente. En los estudios realizados encontramos que, al agrupar a los participantes en portadores y no portadores de cada mutación, así como en la comparación entre ambos grupos de portadores (*PSEN1*_{A431E} vs. *APP*_{V717I}), se presentan rasgos cognitivos distintos reflejados en medidas específicas, donde el grupo de *PSEN1*_{A431E} presentan fallas en tareas de memoria que son características en el estudio de la EA, como el recuerdo diferido de un listado de palabras. Así mismo, ambos grupos de portadores preclínicos presentan dificultades en el control inhibitorio que no se reflejan directamente en tareas que pretenden evaluar esta función (por ejemplo, el Stroop o el Go/No-Go), sino en otros puntajes complementarios como falsos positivos y omisiones en la tarea de N-Back tanto con estímulos verbales como visuales, reconocida esta tarea como un paradigma que evalúa la memoria operativa, lo que refuerza la necesidad por continuar el estudio dentro de la investigación neuropsicológica en la EA de otros procesos y medidas cognitivas además de los convencionales que indagan en el desempeño en memoria.

En conclusión, el control inhibitorio es uno de los componentes ejecutivos que nos permite adaptarnos de forma flexible a nuestro entorno y alcanzar objetivos propuestos. Distintas patologías de origen neuropsiquiátrico muestran patrones específicos de fallas en este componente. Las personas con TDAH tienden a reportar, en tareas que demandan el control inhibitorio, una menor cantidad de aciertos, tiempos de reacción más variables y una mayor cantidad de respuestas perseverantes o anticipatorias. Este patrón de ejecución se interpreta como una incapacidad para suprimir respuestas en función de las demandas cambiantes de nuestro contexto, que puede interferir con actividades del ámbito escolar, laboral o personal, que se vincula con una actividad cerebral distinta en las personas con TDAH en contraste con las personas con desarrollo típico. Dado que la presencia de fallas en el control inhibitorio en específico, se reportan ante la presencia de ciertos polimorfismos en genes de riesgo asociados

con el TDAH, se han propuesto a éstas como características a considerar para identificar este trastorno.

Ahora bien, las fallas en el control inhibitorio observadas en etapa preclínica tanto en la EA esporádica como en la EAAD se presentan sin interferir con las actividades cotidianas y pueden detectarse en la evaluación neuropsicológica con hallazgos que no reflejan una disminución en los aciertos, pero sí en la eficacia con la que se obtienen dichos aciertos, por ejemplo, en los errores intrusivos, falsos positivos, omisiones o en el aumento en el tiempo de reacción. Conforme la persona avanza en gravedad de síntomas, la disfunción en el control inhibitorio puede incluso manifestarse en síntomas neuropsiquiátricos que interactúan con un deterioro cognitivo generalizado, impidiendo gradualmente que la persona se desenvuelva de manera autónoma y requiriendo del apoyo de un cuidador para la solución de las actividades rutinarias. La detección de la trayectoria en las fallas del control inhibitorio permite estimar la etapa y gravedad de los síntomas tanto cognitivos como conductuales de la persona con EA o EAAD.

Referencias

- Achenbach, T. M., y Rescorla, L. A. (2004). The Achenbach system of empirically based assessment (ASEBA) for ages 1.5 to 18 years. En M. E. Maruish (Ed.), *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment: Instruments for children and adolescents* (3a. ed., pp. 179–213). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Aguirre-Acevedo, D. C., Lopera, F., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Giraldo, M., Bangdiwala, S. I., Reiman, E. M., Tariot, P. N., Langbaum, J. B., Quiroz, Y. T., y Jaimes, F. (2016). Cognitive decline in Colombian kindred with autosomal dominant Alzheimer disease: A retrospective cohort Study. *JAMA Neurology*, 73(4), 431–438. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4851>
- American Psychiatric Association. (2014). DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5a. ed.).
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: Developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), e55–e68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>
- Aron, A. R., Durston, S., Eagle, D. M., Logan, G. D., Stinear, C. M., y Stuphorn, V. (2007). Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(44), 11860–11864. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3644-07.2007>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., y Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., y Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 8), 1492–1508. <https://doi.org/10.1093/brain/124.8.1492>
- Bari, A., y Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Bateman, R. J., Aisen, P. S., De Strooper, B., Fox, N. C., Lemere, C. A., Ringman, J. M., Salloway, S., Sperling, R. A., Windisch, M., y Xiong, C. (2011). Autosomal-dominant Alzheimer's disease: A review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.1186/alzrt59>
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., Martins, R. N.,...Dominantly Inherited Alzheimer Network (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(9), 795–804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>

- Bompas, A., Campbell, A. E., y Sumner, P. (2020). Cognitive control and automatic interference in mind and brain: A unified model of saccadic inhibition and countermanding. *Psychological Review*, 127(4), 524–561. <https://doi.org/10.1037/rev0000181>
- Borgomaneri, S., Serio, G., y Battaglia, S. (2020). Please, don't do it! Fifteen years of progress of non-invasive brain stimulation in action inhibition. *Cortex*, 132, 404–422. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.09.002>
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., y Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(6), 547–558. <https://doi.org/10.1017/s1355617798466037>
- Castellanos, F. X., y Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(8), 617–628. <https://doi.org/10.1038/nrn896>
- Chamorro, Y., Ramírez-Dueñas, M. L., y Matute, E. (2020). Anticipatory oculomotor responses in parents of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*, 30(3), 65–72. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000252>
- Chevrier, A., y Schachar, R. J. (2020). BOLD differences normally attributed to inhibitory control predict symptoms, not task-directed inhibitory control in ADHD. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 12(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09311-8>
- Crawford, T. J., Devereaux, A., Higham, S., y Kelly, C. (2015). The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease: A longitudinal eye-tracking study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 118. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00118>
- Dafoe, J. M., Armstrong, I. T., y Munoz, D. P. (2007). The influence of stimulus direction and eccentricity on pro- and anti-saccades in humans. *Experimental Brain Research*, 179(4), 563–570. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0817-8>
- Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Drechsler, R., Brem, S., Brandeis, D., Grünblatt, E., Berger, G., y Walitza, S. (2020). ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics*, 51(5), 315–335. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701658>
- Dos Santos Afonso Junior, A., Machado-Pinheiro, W., Osório, A. A. C., Seabra, A. G., Teixeira, M. C. T. V., de Araújo Nascimento, J., y Carreiro, L. R. R. (2023). Association between ADHD symptoms and inhibition-related brain activity using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). *Neuroscience letters*, 792, 136962. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136962>
- da Silva, B. S., Grevet, E. H., Silva, L. C. F., Ramos, J. K. N., Rovaris, D. L., y Bau, C. H. D. (2023). An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discover Mental Health*, 3(1), 2. <https://doi.org/10.1007/s44192-022-00030-1>
- Eagle, D. M., Bari, A., y Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: Cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology*, 199(3), 439–456. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1127-6>
- Egner, T., y Hirsch, J. (2005). The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. *NeuroImage*, 24(2), 539–547. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.007>

- El Haj, M., Roche, J., Jardri, R., Kapogiannis, D., Gallouj, K., y Antoine, P. (2017). Clinical and neurocognitive aspects of hallucinations in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, 83, 713–720. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.021>
- El Haj, M., Coello, Y., Kapogiannis, D., Gallouj, K., y Antoine, P. (2018). Negative prospective memory in Alzheimer's disease: "Do not perform that action". *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(2), 663–672. <https://doi.org/10.3233/JAD-170807>
- Eriksen, B. A., y Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149. <https://psycnet.apa.org/doi/10.3758/BF03203267>
- Ertekin-Taner, N. (2011). Gene expression endophenotypes: A novel approach for gene discovery in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 6, 1-14. <https://doi.org/10.1186%2F1750-1326-6-31>
- Fan, S., Cath, D. C., van der Werf, Y. D., de Wit, S., Veltman, D. J., y van den Heuvel, O. A. (2018). Trans-diagnostic comparison of response inhibition in Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 19(7), 527–537. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1347711>
- Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., Newcorn, J. H., Gignac, M., Al Saud, N. M., Manor, I., Rohde, L. A., Yang, L., Cortese, S., Almagor, D., Stein, M. A., Albatti, T. H., Aljoudi, H. F., Alqahtani, M. M. J., Asherson, P., Atwoli, L., ... Wang, Y. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 128, 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>
- Fernandez-Ruiz, J., Hakvoort Schwerdtfeger, R. M., Alahyane, N., Brien, D. C., Coe, B. C., y Munoz, D. P. (2020). Dorsolateral prefrontal cortex hyperactivity during inhibitory control in children with ADHD in the antisaccade task. *Brain Imaging and Behavior*, 14(6), 2450–2463. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00196-3>
- Fillenbaum, G. G., y Mohs, R. (2023). CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) neuropsychology assessment battery: 35 Years and counting. *Journal of Alzheimer's Disease*, 93(1), 1–27. <https://doi.org/10.3233/JAD-230026>
- Goldman, J. S. (2012). New approaches to genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal degeneration. *Current neurology and neuroscience reports*, 12(5), 502–510. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0296-1>
- Goldman, J. S., Hahn, S. E., Catania, J. W., LaRusse-Eckert, S., Butson, M. B., Rumbaugh, M., Strecker, M. N., Roberts, J. S., Burke, W., Mayeux, R., Bird, T., y American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors (2011). Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: Joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genetics in Medicine*, 13(6), 597–605. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821d69b8>
- Goto, Y., Hatakeyama, K., Kitama, T., Sato, Y., Kanemura, H., Aoyagi, K., Sugita, K., y Aihara, M. (2010). Saccade eye movements as a quantitative measure of frontostriatal network in children with ADHD. *Brain & Development*, 32(5), 347–355. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.04.017>

- Gioia, G., Isquith, P. K., Guy, S. C., y Kenworthy, L. (2015). *BRIEF2. Behavior rating inventory of executive function* (2a. ed.). Psychological Assessment Resources, Inc.
- Hadas, I., Hadar, A., Lazarovits, A., Daskalakis, Z. J., y Zangen, A. (2021). Right prefrontal activation predicts ADHD and its severity: A TMS-EEG study in young adults. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 111, 110340. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110340>
- Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M. P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., Earl, E. A., Soliva Vila, J. C., Vives-Gilabert, Y., Khadka, S., Novotny, S. E., Hartman, C. A., Heslenfeld, D. J., Schweren, L. J. S., Ambrosino, S., Oranje, B., de Zeeuw, P., ... Franke, B. (2019). Brain imaging of the cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *The American Journal of Psychiatry*, 176(7), 531–542. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>
- Iacono, W. G., y Malone, S. M. (2011). Developmental endophenotypes: Indexing genetic risk for substance abuse with the p300 brain event-related potential. *Child Development Perspectives*, 5(4), 239–247. <https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2011.00205.x>
- Jackson, G. M., Draper, A., Dyke, K., Pépés, S. E., y Jackson, S. R. (2015). Inhibition, disinhibition, and the control of action in Tourette syndrome. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(11), 655–665. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.08.006>
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., Ska, B., Gilbert, B., Massoud, F., de Boysson, C., Duncan, H. D., y Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnesic mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(3), 541–555. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000069>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., y Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews. Disease Primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Lawson, G. M., Hook, C. J., y Farah, M. J. (2018). A meta-analysis of the relationship between socioeconomic status and executive function performance among children. *Developmental Science*, 21(2). <https://doi.org/10.1111/desc.12529>
- Linhartová, P., Širůček, J., Ejova, A., Barteček, R., Theiner, P., y Kašpárek, T. (2021). Dimensions of impulsivity in healthy people, patients with borderline personality disorder, and patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Attention Disorders*, 25(4), 584–595. <https://doi.org/10.1177/1087054718822121>
- Llibre-Guerra, J. J., Li, Y., Allegri, R. F., Mendez, P. C., Surace, E. I., Llibre-Rodríguez, J. J., Sosa, A. L., Aláez-Verson, C., Longoria, E. M., Tellez, A., Carrillo-Sánchez, K., Flores-Lagunes, L. L., Sánchez, V., Takada, L. T., Nitrini, R., Ferreira-Frota, N. A., Benevides-Lima, J., Lopera, F., Ramírez, L., Jiménez-Velázquez, I., ... Bateman, R. J. (2021). Dominantly inherited Alzheimer's disease in Latin America: Genetic heterogeneity and clinical phenotypes. *Alzheimer's & Dementia*, 17(4), 653–664. <https://doi.org/10.1002/alz.12227>
- Loewenstein, D. A., Wilkie F., Eisdorfer, C., Guterman, A., Berkowitz, N., y Duara, R. (1989). An analysis of intrusive error types in Alzheimer's disease and related disorders.

- Developmental Neuropsychology*, 5(2-3), 115-126.
<https://doi.org/10.1080/87565648909540427>
- Logan, G. D., y Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91(3), 295–327. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.91.3.295>
- Luckett, P. H., Chen, C., Gordon, B. A., Wisch, J., Berman, S. B., Chhatwal, J. P., Cruchaga, C., Fagan, A. M., Farlow, M. R., Fox, N. C., Jucker, M., Levin, J., Masters, C. L., Mori, H., Noble, J. M., Salloway, S., Schofield, P. R., Brickman, A. M., Brooks, W. S., Cash, D. M.,...Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). (2023). Biomarker clustering in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 19(1), 274–284. <https://doi.org/10.1002/alz.12661>
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*, 109(2), 163–203. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.109.2.163>
- MacPherson, S. E., Parra, M. A., Moreno, S., Lopera, F., y Sala, S. D. (2012). Dual task abilities as a possible preclinical marker of Alzheimer's disease in carriers of the E280A presenilin-1 mutation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(2), 234–241. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001561>
- Mahone, E. M., Mostofsky, S. H., Lasker, A. G., Zee, D., y Denckla, M. B. (2009). Oculomotor anomalies in attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence for deficits in response preparation and inhibition. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(7), 749–756. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181a565f1>
- Manoli, A., Liversedge, S. P., Sonuga-Barke, E. J. S., y Hadwin, J. A. (2021). The differential effect of anxiety and ADHD symptoms on inhibitory control and sustained attention for threat stimuli: A go/no-go eye-movement study. *Journal of Attention Disorders*, 25(13), 1919–1930. <https://doi.org/10.1177/1087054720930809>
- Medina, L. D., Woo, E., Rodriguez-Agudelo, Y., Chaparro Maldonado, H., Yi, D., Coppola, G., Zhou, Y., Chui, H. C., y Ringman, J. M. (2021). Reaction time and response inhibition in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 147, 105656. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105656>
- Miyake, A., Emerson, M. J., Y Friedman, N. P. (2000). Assessment of executive functions in clinical settings: Problems and recommendations. *Seminars in Speech and Language*, 21(2), 169–183. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7563>
- Morris J. C. (1993). The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412–2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>
- Morris, J. C., Weiner, M., Xiong, C., Beckett, L., Coble, D., Saito, N., Aisen, P. S., Allegri, R., Benzinger, T. L. S., Berman, S. B., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Chui, H. C., Chhatwal, J. P., Cruchaga, C., Fagan, A. M., Farlow, M., Fox, N. C., Ghetti, B., Goate, A. M.,... Buckles, V. D. (2022). Autosomal dominant and sporadic late onset Alzheimer's disease share a common in vivo pathophysiology. *Brain*, 145(10), 3594–3607. <https://doi.org/10.1093/brain/awac181>
- Münger, M., Sele, S., Candrian, G., Kasper, J., Abdel-Rehim, H., Eich-Höchli, D., Müller, A., y Jäncke, L. (2022). Longitudinal analysis of self-reported symptoms, behavioral measures, and event-related potential components of a cued go/nogo task in adults with attention-

- deficit/hyperactivity disorder and controls. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 767789. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.767789>
- Nigg J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.2.220>
- Nigg J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, 127(5), 571–598. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.5.571>
- Nigg, J. T., John, O. P., Blaskey, L. G., Huang-Pollock, C. L., Willcutt, E. G., Hinshaw, S. P., y Pennington, B. (2002). Big five dimensions and ADHD symptoms: Links between personality traits and clinical symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 83(2), 451–469. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.83.2.451>
- Ojha, A., Parr, A. C., Foran, W., Calabro, F. J., y Luna, B. (2022). Puberty contributes to adolescent development of fronto-striatal functional connectivity supporting inhibitory control. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 58, 101183. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101183>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). Clasificación Internacional de Enfermedades, 11a. revisión (CIE-11).
- Patton, J. H., Stanford, M. S., y Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768–774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1)
- Pereira-Sanchez, V., y Castellanos, F. X. (2021). Neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 34(2), 105–111. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000669>
- Polner, B., Aichert, D., Macare, C., Costa, A., y Ettinger, U. (2015). Gently restless: Association of ADHD-like traits with response inhibition and interference control. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(8), 689–699. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0531-7>
- Posner, M. I., y Cohen, Y. (1984). Components of visual orienting. *Attention and Performance*, 32, 531–556.
- Ringman, J. M., y Coppola, G. (2013). New genes and new insights from old genes: Update on Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(2 Dementia), 358–371. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000429179.21977.a1>
- Roberts, W., Fillmore, M. T., y Milich, R. (2011). Linking impulsivity and inhibitory control using manual and oculomotor response inhibition tasks. *Acta Psychologica*, 138(3), 419–428. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2011.09.002>
- Rommelse, N. N., Van der Stigchel, S., y Sergeant, J. A. (2008). A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry. *Brain and Cognition*, 68(3), 391–414. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.025>
- Ryan, N. S., y Rossor, M. N. (2010). Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomarkers in Medicine*, 4(1), 99–112. <https://doi.org/10.2217/bmm.09.92>
- Servant, M., y Logan, G. D. (2019). Dynamics of attentional focusing in the Eriksen flanker task. *Attention, Perception & Psychophysics*, 81(8), 2710–2721. <https://doi.org/10.3758/s13414-019-01796-3>

- Schall, J. D., Palmeri, T. J., y Logan, G. D. (2017). Models of inhibitory control. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 372(1718), 20160193. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0193>
- Schachar, R., y Logan, G. D. (1990). Impulsivity and inhibitory control in normal development and childhood psychopathology. *Developmental Psychology*, 26(5), 710-720. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.26.5.70>
- Schaum, M., Pinzuti, E., Sebastian, A., Lieb, K., Fries, P., Mobascher, A., Jung, P., Wibrall, M., y Tüscher, O. (2021). Right inferior frontal gyrus implements motor inhibitory control via beta-band oscillations in humans. *eLife*, 10, e61679. <https://doi.org/10.7554/eLife.61679>
- Senkowski, D., Ziegler, T., Singh, M., Heinz, A., He, J., Silk, T., y Lorenz, R. C. (2023). Assessing inhibitory control deficits in adult ADHD: A systematic review and meta-analysis of the Stop-signal task. *Neuropsychology Review*, 34(2), 548-567. <https://doi.org/10.1007/s11065-023-09592-5>
- Sepulveda-Falla, D. (2023). Resistant and resilient mutations in protection against familial Alzheimer's disease: Learning from nature. *Molecular Neurodegeneration*, 18(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00626-3>
- Sikkes, S. A., Knol, D. L., van den Berg, M. T., de Lange-de Klerk, E. S., Scheltens, P., Klein, M., Pijnenburg, Y. A., y Uitdehaag, B. M. (2011). An informant questionnaire for detecting Alzheimer's disease: Are some items better than others? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(4), 674-681. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000543>
- Silverstein, M. J., Faraone, S. V., Leon, T. L., Biederman, J., Spencer, T. J., y Adler, L. A. (2020). The relationship between executive function deficits and DSM-5-defined ADHD symptoms. *Journal of Attention Disorders*, 24, 41-51. <https://doi.org/10.1177/1087054718804347>
- Siqueiros Sanchez, M., Falck-Ytter, T., Kennedy, D. P., Bölte, S., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B. M., y Pettersson, E. (2020). Volitional eye movement control and ADHD traits: A twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 61(12), 1309-1316. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13210>
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., y Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>
- Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., y Rudan, I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 11, 04009. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>
- Thapar, A., y Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10024), 1240-1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- Tirado, V., Motta, M., Aguirre-Acevedo, D. C., Pineda, D. A., y Lopera, F. (2008). Análisis de las intrusionas en una prueba de memoria como posible marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer en portadores de la mutación E280A de la presenilina-1. *Revista de Neurología*, 47(6), 290-294. <https://doi.org/10.33588/rn.4706.2008148>
- Twamley E. W., Ropacki S. A. L., y Bondi M. W. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International*

- Neuropsychological Society*, 12(5), 707–735.
<https://doi.org/10.1017/S1355617706060863>
- Uddin L. Q. (2021). Cognitive and behavioural flexibility: Neural mechanisms and clinical considerations. *Nature Reviews. Neuroscience*, 22(3), 167–179.
<https://doi.org/10.1038/s41583-021-00428-w>
- Vakil, E., Mass, M., y Schiff, R. (2019). Eye movement performance on the stroop test in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 23(10), 1160–1169.
<https://doi.org/10.1177/1087054716642904>
- Van der Stigchel, S., Merten, H., Meeter, M., y Theeuwes, J. (2007). The effects of a task-irrelevant visual event on spatial working memory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14(6), 1066–1071. <https://doi.org/10.3758/bf03193092>
- Watanabe, M., y Munoz, D. P. (2011). Probing basal ganglia functions by saccade eye movements. *The European Journal of Neuroscience*, 33(11), 2070–2090.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07691.x>
- Whitwell, J. L. (2024). Atypical clinical variants of Alzheimer's disease: Are they really atypical? *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1352822.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1352822>
- Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Tan, L., y Yu, J. T. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(3), 313–321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- Zuno Reyes, A., Trejo, S., y Matute, E. (2023). Linear and nonlinear effect of years of schooling, sex, and age on the CERAD-MX and complementary tasks in a Mexican sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 38(6), 962-975. <https://doi.org/10.1093/arclin/acad009>