

Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida

A. García-Molina^a, A. Enseñat-Cantallops^a, J. Tirapu-Ustárroz^b, T. Roig-Rovira^a

MADURACIÓN DE LA CORTEZA PREFRONTAL Y DESARROLLO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS DURANTE LOS PRIMEROS CINCO AÑOS DE VIDA

Resumen. Introducción. *Los primeros cinco años de vida son críticos en el desarrollo de las funciones ejecutivas. Los cambios observados en la capacidad y competencia ejecutiva parecen guardar una estrecha relación con los procesos madurativos de la corteza prefrontal. Desarrollo. Las pruebas obtenidas en las tres últimas décadas indican que el funcionamiento ejecutivo inicia su desarrollo antes de lo que previamente se pensaba. En edades tempranas ya es posible observar cómo emergen diversas capacidades cognitivas que posteriormente constituirán lo que conocemos como funciones ejecutivas. El propósito de este artículo es describir cómo se desarrollan las funciones ejecutivas a lo largo de los primeros cinco años de vida y su relación con la maduración de la corteza prefrontal. Conclusiones. El desarrollo de las funciones ejecutivas implica el desarrollo de una serie de capacidades cognitivas que han de permitir al niño mantener información, manipularla y actuar en función de ésta; autorregular su conducta, logrando actuar de forma reflexiva y no impulsiva; y adaptar su comportamiento a los cambios que pueden producirse en el entorno. Alteraciones tempranas en el desarrollo ejecutivo limitan de forma dramática la capacidad del niño para hacer frente a situaciones novedosas, así como para adaptarse a los cambios de manera flexible. [REV NEUROL 2009; 48: 435-40]*

Palabras clave. Corteza prefrontal. Daño cerebral. Desarrollo. Funciones ejecutivas. Inhibición. Maduración.

INTRODUCCIÓN

Las funciones ejecutivas se han definido, de forma genérica, como aquellos procesos cognitivos que permiten el control y regulación de comportamientos dirigidos a un fin. Conceptos como 'funcionamiento ejecutivo' o 'control ejecutivo' hacen referencia a una serie de mecanismos implicados en la optimización de los procesos cognitivos a fin de orientarlos hacia la resolución de situaciones complejas [1]. Si bien las funciones ejecutivas pueden estudiarse desde una aproximación puramente funcional, considerar su sustrato anatómico proporciona valiosa información respecto a su organización y funcionamiento.

En términos anatómicos, la corteza prefrontal ocupa un lugar privilegiado para orquestar todas estas funciones, puesto que es la región cerebral de integración por excelencia, gracias a la información que envía y recibe de virtualmente todos los sistemas sensoriales y motores. La corteza prefrontal incluye casi una cuarta parte de toda la corteza cerebral y se localiza en las superficies lateral, medial e inferior del lóbulo frontal. Se hace referencia a ella como corteza de asociación frontal, y se subdivide funcionalmente en corteza prefrontal dorsolateral y corteza orbitofrontal. La corteza orbitofrontal se ha asociado con las funciones cognitivas empleadas en el manejo del conocimiento social. La corteza prefrontal dorsolateral, como área asociativa plurimodal, proporcionaría una plantilla neural para las asociaciones intermodales requeridas por los procesos cognitivos [2,3]. Pese a que desde el punto de vista teórico-didáctico

la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal se describen como sistemas funcionales independientes, no debemos olvidar que ambas regiones forman parte de un único sistema que, en condiciones normales, trabaja de forma coordinada.

Las ideas respecto al papel funcional que desempeña la corteza prefrontal en la cognición han seguido un camino tortuoso. Durante años se ha pensado que esta región cerebral no era plenamente funcional hasta la edad adulta. A mediados de la década de los setenta, Luria, en su obra *El cerebro en acción* [4], estima que la corteza prefrontal no adquiere la madurez necesaria para regular los estados de actividad hasta los 4 años de edad. Golden [5] va más allá, y propone que esta región cerebral no es funcional antes de los 12 años. Esta concepción se ha abandonado progresivamente. Diamond [6-8] o Zelazo [9,10], entre otros autores, han demostrado que en los primeros años de vida la corteza prefrontal no es funcionalmente silente.

El desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y la adolescencia implica el desarrollo de una serie de capacidades cognitivas que han de permitir al niño: a) mantener información, manipularla y actuar en función de ésta; b) autorregular su conducta, logrando actuar de forma reflexiva y no impulsiva; y c) adaptar su comportamiento a los cambios que pueden producirse en el entorno. Durante los primeros años de vida, nuestra conducta está a merced de estímulos ambientales accidentales. En lugar de actuar, reaccionamos. Sin embargo, en edades tempranas ya es posible observar en el niño conductas que sugieren que algunas de las capacidades cognitivas que integran las funciones ejecutivas han iniciado su desarrollo, si bien a esta temprana edad el control ejecutivo es aún muy frágil y precario. Se alcanza una capacidad ejecutiva similar a la observada en el adulto entre la adolescencia y principios de la segunda década de vida [11].

Los cambios observados en la capacidad y competencia ejecutiva parecen guardar una estrecha relación con los procesos madurativos de la corteza prefrontal, y especialmente con los 'períodos sensibles' de maduración de esta región cerebral [12].

Aceptado tras revisión externa: 29.01.09.

^a Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann-UAB. Badalona, Barcelona. ^b Servicio de Neuropsicología. Clínica Ubarmin. Elcano, Navarra, España.

Correspondencia: Dr. Alberto García-Molina. Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann-UAB. Camí de Can Ruti, s/n. E-08916 Badalona (Barcelona). E-mail: agarciam.investigacio@guttmann.com

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Por otro lado, el dilatado proceso de maduración de la corteza prefrontal permite que la interacción del niño con su entorno moldee las redes neuronales que sustentan el funcionamiento ejecutivo [13,14].

El objetivo de este artículo es describir cómo se desarrollan las funciones ejecutivas a lo largo de los primeros cinco años de vida y su relación con la maduración de la corteza prefrontal.

DESARROLLO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS (DE 0 A 5 AÑOS)

Las evidencias obtenidas en las tres últimas décadas indican que las funciones ejecutivas inician su desarrollo antes de lo que previamente se pensaba. En los primeros seis meses de vida, el bebé puede recordar representaciones simples [15]. Sin embargo, si el bebé está jugando con un juguete y lo cubrimos con una toalla, para él, éste deja de existir: no busca el juguete, y se comporta como si no existiera. Alrededor de los ocho meses, los bebés son capaces de buscar el objeto que les ha sido ocultado y recuperarlo. Esta conducta en sí misma sugiere una forma 'embrionaria' de funciones ejecutivas: el bebé puede mantener *on line* información que no se halla presente (representación del juguete y su ubicación espacial) para la consecución de un objetivo (levantar la toalla y recuperar el juguete). Paralelamente, durante el primer año de vida también emerge la habilidad de suprimir respuestas dominantes. Kochanska et al [16] sugieren que la capacidad del bebé para dejar de hacer una actividad placentera (p. ej., jugar con un peluche) frente a la demanda de un cuidador es la primera forma de inhibición observada en humanos. Mientras los bebés de 8 meses son capaces de inhibir una conducta placentera en el 40% de los ocasiones, este porcentaje aumenta sensiblemente a los 22 y 33 meses (un 78 y 90%, respectivamente) [17]. No obstante, estas formas embrionarias de funcionamiento ejecutivo son muy frágiles y fácilmente alterables.

Una de las pruebas que más interés ha suscitado en la investigación del desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros años de vida es la tarea A-no B [8]. En esta tarea se colocan frente al niño dos pantallas opacas. Ante su mirada se oculta un juguete tras una de las pantallas (pantalla A) y se le insta a buscarlo. Tras diversos ensayos, y ante la mirada del niño, se esconde el juguete en la otra pantalla (pantalla B). Frente a intervalos inferiores a 2-3 segundos, desde que se oculta el juguete hasta que se permite al niño recuperarlo, la mayoría de bebés con edades comprendidas entre los 8 y 12 meses no tiene dificultades para realizar esta tarea: buscan el juguete en la pantalla B. Sin embargo, ante demoras más largas, insisten en buscar el juguete tras la pantalla A, a pesar de que ésta ya no sea la ubicación correcta del mismo. Con el aumento de la edad, los bebés resisten demoras de tiempo cada vez más amplias. Así, por ejemplo, es necesaria una demora de cinco segundos para que bebés de 9 meses cometan el error de buscar el juguete tras la pantalla A. Según Diamond, la dificultad para ejecutar correctamente la tarea A-no B se debe a una inhibición ineficiente de la tendencia a repetir la conducta exitosa y a un desvanecimiento de la información (localización del juguete) tras la demora. El aumento del período de resistencia a la demora en los bebés de entre los 7 y 12 meses responde a una mayor capacidad para mantener información *on line* [18]. La habilidad para manipular y transformar esta información inicia su desarrollo posteriormente, entre los 15 y 30 meses de edad [19].

El uso de reglas por parte de un niño de 3 años para guiar su conducta es superior cuando se compara con las rudimentarias reglas empleadas por uno de 2 años. No obstante, esta capacidad todavía es muy limitada, tal y como se puede observar en los estudios realizados con la tarea denominada *Dimensional Change Card Sort* [20]. En esta prueba han de clasificarse una serie de tarjetas de acuerdo con la forma o color de los dibujos que contienen (p. ej., estrella roja, camión azul, etc.). Los resultados muestran que los niños de 3 años presentan dificultades para cambiar de regla clasificatoria. Así, por ejemplo, si inicialmente se le solicita que clasifique las tarjetas por la dimensión 'color' (pon las tarjetas rojas aquí y las azules allí) y posteriormente que lo haga por la dimensión 'forma' (pon las estrellas aquí y los camiones allí), un niño de 3 años continúa clasificando las tarjetas según la dimensión inicial (en este caso el color). No es hasta los 4 años cuando el niño cambia de dimensión sin dificultad. Esta capacidad para utilizar un par de reglas arbitrarias constituye el paso previo a la adquisición de la habilidad para integrar dos pares incompatibles de reglas en un solo sistema de reglas (típicamente alrededor de los 5 años). Estos cambios tienen implicaciones significativas en la conducta del niño: le permiten formular y usar juegos de reglas más complejos para regular su conducta. Antes de los 3 años, los niños son, a grandes rasgos, dependientes del estímulo, responden de forma rígida y estereotipada y se hallan orientados al presente. Entre los 3 y 5 años emerge la capacidad de actuar de forma flexible, así como de orientarse hacia el futuro. Gradualmente el niño muestra mayor capacidad para inhibir respuestas automáticas y respuestas asociadas a refuerzos, si bien en pruebas como la tarea noche-día (*day-night task*) [21] se hacen patentes las dificultades de los niños de 3 a 4 años para guiar sus acciones mediante reglas que requieren actuar de forma contraria a sus inclinaciones [22]. En esta tarea, el niño debe decir 'noche' cuando se le muestra una lámina con un sol y 'día' cuando la lámina contiene una luna y estrellas. En esa condición (condición incongruente) el niño ha de inhibir la tendencia de decir lo que realmente representa cada lámina, para dar la respuesta contraria. La condición control consiste en decir 'noche' ante una lámina con dibujos abstractos y 'día' frente a otra con contenido similar. Niños de 3 y 4 años muestran problemas en la condición incongruente en comparación con la condición control por las limitaciones que presentan en su capacidad inhibitoria. En otro estudio realizado con niños de 4 años, se redujo la dificultad de la tarea añadiendo nuevas condiciones que exigían un menor control inhibitorio y una mayor implicación de la memoria. Los resultados mostraron que el rendimiento de los niños en esta tarea dependía de las demandas inhibitorias, y la contribución de las demandas mnésicas era mínima [23].

Si bien hacia los 3 años pueden observarse los primeros indicios de regulación de la conducta a través de mecanismos internos, no es hasta los 4 años cuando emerge la capacidad de evaluación y autorregular los propios procesos cognitivos (metacognición) [24]. El desarrollo, y posterior consolidación, de la metacognición influye directamente en la habilidad del niño para resolver los problemas que se le plantean, como sucede en la torre de Londres [25], test neuropsicológico utilizado en el estudio del desarrollo de la capacidad de planificación. En este test, el niño tiene que mover unas bolas de una posición inicial a una final en un número determinado de movimientos. Existen 12 problemas graduados en dificultad, donde los más fáciles requieren dos movimientos, y los más difíciles, cinco. Los niños

de 4 años pueden resolver problemas de dos movimientos, mientras que los de 8 años los resuelven de tres movimientos. Al igual que otros procesos ejecutivos, la capacidad de planificación y organización sigue un proceso de desarrollo que abarca un amplio período temporal, y alcanza niveles propios del adulto alrededor de los 12 años [26].

MADURACIÓN DE LA CORTEZA PREFRONTAL

El desarrollo de las funciones ejecutivas está íntimamente ligado a la maduración del cerebro y, especialmente, de la corteza prefrontal. Los cambios que se producen en esta región cerebral hacen posible el desarrollo gradual de las funciones que esta estructura sustenta [27-29]. En esta breve descripción del proceso de maduración de la corteza prefrontal, únicamente haremos referencia a aquellos cambios que acontecen tras el parto, y observaremos las transformaciones que tienen lugar en la vida intrauterina.

Tras el nacimiento, la sustancia gris prefrontal incrementa su volumen hasta aproximadamente los 12 años, para posteriormente disminuir de forma gradual. Entre los 5 y 11 años, la corteza cerebral con mayor grosor se localiza en el prefrontal dorsolateral y lóbulos parietales (entre 4 y 5 mm) [30]. Por el contrario, el volumen de sustancia blanca prefrontal no cesa de aumentar durante la infancia y adolescencia [31]. Se ha observado que el incremento de volumen experimentado por la sustancia blanca no sigue un patrón uniforme, y es más pronunciado en la corteza prefrontal dorsolateral y menor en las regiones orbitofrontales [32]. El aumento de volumen de la sustancia blanca prefrontal se ha atribuido a la mielinización de las vías corticocorticales asociadas a esta región cerebral. Tal proceso de mielinización se inicia en momentos distintos y posee un ritmo y duración variables, y continúa hasta bien entrada la segunda década de la vida [33]. En términos generales, el proceso de mielinización sigue una secuencia cefalocaudal, desde segmentos proximales a distales. Mientras que en el sistema nervioso periférico mielinizan antes las vías motoras que las sensoriales, en el sistema nervioso central ocurre al contrario; esto explica que el niño sea capaz de oír y ver mucho antes que gatear o andar. En el cerebro, los procesos madurativos siguen un orden secuencial en el que las áreas de proyección maduran antes que las de asociación. Partiendo de los estudios de mielinización realizados en humanos, la corteza prefrontal es una región cerebral de mielinización tardía. Las áreas de asociación heteromodal, entre las que se cuenta la corteza prefrontal, siguen un proceso de mielinización lento, pero continuo, que se prolonga más allá de la segunda década de la vida. Este progresivo proceso de mielinización parece ser fundamental para el desarrollo funcional de la corteza prefrontal. Por otra parte, dentro de la corteza prefrontal el proceso de mielinización finaliza antes en la corteza orbitofrontal que en la corteza prefrontal dorsolateral [34]. Estas regiones prefrontales tendrían diferentes orígenes anatomofuncionales, lo que determinaría su pertenencia a distintos sistemas cerebrales y explicaría las diferencias en los patrones de maduración que presentan [35,36].

Paralelamente a las transformaciones macroscópicas descritas en el párrafo anterior, la corteza prefrontal también experimenta cambios microscópicos que se prolongan a lo largo de la infancia y adolescencia. En el recién nacido, la densidad neuronal es mayor que en el adulto, y desciende de forma acusada en los seis primeros meses de vida [37]. Durante los dos

primeros años de vida se produce un crecimiento longitudinal y volumétrico de las ramificaciones dendríticas de las neuronas piramidales de la tercera capa de la corteza prefrontal; estas dendritas siguen creciendo hasta establecer conexiones con las neuronas localizadas en la cuarta capa de la corteza prefrontal. Tales transformaciones permiten mejorar la convergencia e integración de información entre ambos hemisferios cerebrales, así como con el tálamo [38]. Entre los 2 y 7 años se produce una importante disminución de la densidad neuronal prefrontal, acompañada de un incremento de los árboles dendríticos de las neuronas localizadas en la tercera capa de la corteza prefrontal. La diferenciación y división de la corteza prefrontal en capas no finaliza hasta los 4 años, aproximadamente [18]. Una de las diferencias más importantes entre la maduración de la corteza prefrontal y otras regiones corticales es la disminución progresiva de sinapsis prefrontales durante las dos primeras décadas de vida [39]. El intenso proceso de maduración de la corteza prefrontal potencia la flexibilidad sináptica, si bien incrementa también la vulnerabilidad de esta región cerebral durante la infancia [40]. La densidad sináptica prefrontal alcanza su nivel máximo entre el año y dos años de vida (un 50% más que en el adulto). A partir de este momento desciende progresivamente, y a los 11 años todavía es mayor que la observada entre los adultos [41]. Según Jernigan et al [42], la disminución de la densidad sináptica explicaría los cambios observados en la sustancia gris durante la infancia y la adolescencia.

Respecto a la actividad metabólica de la corteza prefrontal durante su desarrollo, Chugani [43] señala que entre los 6 y 8 meses las porciones laterales e inferiores muestran actividad funcional; y entre los 8 y 12 meses se observa actividad en las regiones dorsales y mediales. Al final del primer año de vida, los patrones de actividad metabólica en esta región cerebral son cualitativamente similares a los observados en el adulto. El metabolismo cerebral local de la glucosa aumenta aproximadamente 2,5 veces más que el del cerebro adulto entre los 3 y 9 años, para descender hasta niveles similares a los del adulto a principios de la primera década de vida.

Aunque sabemos que el crecimiento y maduración de la corteza prefrontal desempeña un papel determinante en el desarrollo de las funciones ejecutivas, el conocimiento que se tiene respecto a las relaciones entre determinados cambios de la corteza prefrontal y transformaciones específicas en las capacidades ejecutivas es limitado. Estudios realizados por Zelazo et al revelan que la disminución del número de neuronas que se 'disparan' al realizar el niño una tarea ejecutiva puede ser indicativa del desarrollo de las funciones implicadas en su resolución [20]. Estos hallazgos sugieren que las funciones de la corteza prefrontal son más eficientes a medida que el niño crece y necesitan menor activación de esta región cerebral para la consecución de tareas ejecutivas. Esta disminución en la actividad prefrontal generalmente se corresponde con la reducción del volumen de sustancia gris indicada previamente.

Por último, es importante señalar que el desarrollo de las funciones cognitivas asociadas a la corteza prefrontal depende no sólo de la maduración de esta región cerebral, sino también de la maduración de otras regiones y conexiones existentes entre éstas y la corteza prefrontal. La corteza prefrontal tiene conexiones corticocorticales con prácticamente todo tipo de corteza asociativo sensorial y paralímbico. Asimismo, posee una rica red de conexiones neuronales con regiones subcorticales (prin-

principalmente ganglios basales, tálamo e hipocampo). También tiene conexiones con núcleos reticulares localizados a nivel protuberancial y mesencefálico. Esta extensa red de conexiones permite que la corteza prefrontal monitorice la información a diferentes niveles de complejidad, a fin de controlar y regular nuestros comportamientos.

Desarrollo funcional de la corteza prefrontal

En las últimas décadas, tres han sido los modelos teóricos que han intentado explicar las transformaciones funcionales que se producen paralelamente a los cambios neuroanatómicos observados durante los primeros años de vida:

- *Perspectiva madurativa.* Según esta teoría, el ‘nacimiento’ de una nueva capacidad cognitiva es la consecuencia directa de la maduración anatómica de una región cerebral específica. Así, por ejemplo, la maduración de la corteza prefrontal dorsolateral permite que el niño sea capaz de descubrir en la tarea A-no B la ubicación correcta de un objeto escondido previamente [8]. Si bien la ejecución de tal tarea requiere la intervención de diversas estructuras cerebrales, según esta perspectiva la corteza prefrontal dorsolateral es la región clave, sin la maduración de la cual no sería posible ejecutar con éxito esta tarea.
- *Especialización interactiva.* Según esta aproximación, la interacción y organización de diversas regiones corticales permiten el desarrollo de funciones cognitivas complejas. Estas estructuras cerebrales redefinirían sus conexiones, ajustando así su capacidad funcional, a fin de lograr nuevos objetivos. Desde esta perspectiva, el niño es capaz de localizar correctamente la ubicación de un objeto en la tarea A-no B gracias a la interacción entre corteza prefrontal dorsolateral, corteza parietal y cerebelo. La especialización interactiva defiende que, si bien el resultado final de un proceso cognitivo complejo puede ser similar tanto en el niño como en el adulto, los patrones de activación y organización funcional probablemente sean diferentes.
- *Aprendizaje de habilidades.* Esta hipótesis mantiene que los patrones de activación cerebral cambian durante el proceso de adquisición de nuevas habilidades. Raichle et al [44] han investigado la relación entre metabolismo de la corteza prefrontal y novedad de la tarea en sujetos adultos sanos. A medida que se produce un aprendizaje de la tarea, la activación se desplaza de las partes frontales a las partes posteriores de la corteza cerebral. Gold et al [45] han realizado estudios similares y han observado que al inicio del aprendizaje la activación es mayor en la corteza prefrontal derecha, mientras que en etapas finales la activación es mayor en las regiones prefrontales del hemisferio izquierdo.

El modelo teórico propuesto por los defensores de la perspectiva madurativa ha recibido duras críticas en los últimos años. Johnson [46] plantea que una visión del desarrollo funcional basada en la maduración secuencial del cerebro no permite explicar satisfactoriamente los cambios que ocurren en el desarrollo posnatal. Friston y Price [47] consideran que se trata de un planteamiento evolutivo neolocalizacionista, ya que pretende localizar facultades complejas en áreas cerebrales concretas. En la actualidad gozan de mayor apoyo los planteamientos formulados desde la perspectiva de la especialización interactiva y la hipótesis del aprendizaje de habilidades, entendiendo que ambos procesos no son mutuamente excluyentes.

ALTERACIÓN DEL DESARROLLO FUNCIONAL DE LA CORTEZA PREFRONTAL POR LESIÓN CEREBRAL ADQUIRIDA

Tradicionalmente se ha considerado que tras una lesión cerebral adquirida el cerebro inmaduro presenta mayor capacidad de recuperación que el cerebro maduro (principio de Kennard). Según este principio, a menor edad en el momento de producirse una lesión cerebral, menor nivel de alteración residual y mayor capacidad de recuperación a causa de los fenómenos de plasticidad cerebral presentes durante la infancia.

En la década de los treinta, Margaret Kennard realizó diversos estudios para valorar la reorganización de la corteza motor y premotor en primates tras ablaciones selectivas en estas regiones cerebrales. Observó que los animales lesionados en la infancia mostraban una menor alteración motora en comparación con aquellos primates intervenidos en edades más tardías. Estos hallazgos fueron atribuidos a una mayor capacidad de reorganización y compensación del cerebro cuando está en pleno desarrollo. Durante años, estos hallazgos alimentaron la idea de que si has de tener una lesión cerebral, mejor tenerla en la infancia, puesto que la recuperación será mejor. Sin embargo, tal como señalan Muñoz y Tirapu [48], ‘lo precoz no siempre es lo mejor’. Ya en la década de los cuarenta, Donald Hebb [49] planteó, tras estudiar diversos casos de niños con lesiones frontales, que lesiones en edades tempranas pueden alterar el normal desarrollo de ciertas capacidades intelectuales críticas para un adecuado desarrollo cognitivo. Al igual que Hebb, Russell [50] considera que el lóbulo frontal desempeña un papel determinante en la adquisición de nuevos patrones de conducta. Otros autores sostienen que las lesiones cerebrales durante la infancia afectan negativamente al desarrollo potencial del niño [51-53]. Dennis [54] indica que el impacto de la lesión sobre una función depende del momento evolutivo en el que se produce. Si la lesión sobreviene durante el desarrollo de la función, tendrá lugar un retraso en su adquisición o bien una baja competencia en tal capacidad, y el impacto de la lesión será menor cuando la función ya está consolidada. Según Kolb et al [55], el cerebro inmaduro responde de forma diferente a lesiones similares en función de la fase de desarrollo, ya que existen períodos evolutivos críticos que condicionan el éxito o fracaso en la restauración de funciones. Así, por ejemplo, lesiones en el primer trimestre de vida (período caracterizado por una importante migración neuronal) tienen consecuencias devastadoras en el desarrollo cognitivo del bebé. Asimismo, en la infancia, los déficit asociados a las lesiones prefrontales varían dependiendo del tipo de lesión, localización y gravedad. La propia Kennard consideraba que sus hallazgos respecto al efecto de la edad en las lesiones cerebrales no podían considerarse como reglas invariables y universales [56]. No obstante, en la actualidad todavía persiste entre algunos profesionales sanitarios la idea de que los déficit neuropsicológicos asociados al daño cerebral son menores si se producen durante la infancia. Según Johnson et al [57,58], este planteamiento afecta de forma directa a la intervención que estos profesionales realizan en niños con lesiones cerebrales, infravalorando sus necesidades asistenciales, así como las consecuencias a medio y largo plazo derivadas de los déficit neuropsicológicos que presentan.

Indudablemente, los déficit en el funcionamiento ejecutivo originados en la infancia tendrán una notable repercusión en la calidad de vida del niño, y le afectarán tanto a él como a sus familiares y al entorno social. El daño o disfunción cerebral en la

infancia impide o dificulta la adquisición de nuevas habilidades cognitivas y comportamentales. Mientras que en el cerebro adulto las estructuras y conexiones están más consolidadas, durante la infancia el sistema nervioso se halla en pleno proceso de desarrollo y maduración. Por ello, una lesión cerebral durante la infancia tiene unas características propias que la hacen cualitativa y cuantitativamente distintas a la lesión cerebral en el adulto. Lesiones en fases tempranas del desarrollo pueden no afectar a áreas relacionadas con funciones elementales, pero sí al desarrollo de funciones más complejas, generando déficit que en muchos casos permanecen en 'estado silente' durante años [48]. La aparición de limitaciones asociadas a déficit ejecutivos años después de una lesión cerebral probablemente se expliquen por los cambios que se producen en las demandas cognitivas a las que el niño debe hacer frente, tanto en el ámbito social como escolar.

CONCLUSIONES

Históricamente, se ha considerado que los niños menores de 6 años eran incapaces de controlar y coordinar, de forma consciente, sus pensamientos, acciones y emociones. Sin embargo, en las tres últimas décadas, y como resultado de las investigaciones sobre el desarrollo de las funciones ejecutivas, tal percepción ha cambiado radicalmente [6,59,60]. Estas investigaciones han mostrado que durante los primeros años de vida es posible observar cómo emergen diversas capacidades cognitivas que posteriormente constituirán lo que conocemos como funciones ejecutivas.

Los estudios publicados en la literatura apuntan a que es posible diferenciar dos fases en el desarrollo de las funciones ejecutivas. En una primera fase, que comprendería los tres primeros años de vida, emergen las capacidades básicas que posteriormente han de permitir un adecuado control ejecutivo; la segunda fase se caracteriza por un proceso de integración en el

cual se coordinarían las capacidades básicas que previamente han emergido. Diamond [61] considera que en los niños de 5 años ya se han desarrollado parcialmente tres componentes claves de las funciones ejecutivas: memoria de trabajo, inhibición y flexibilidad cognitiva. El primero implica monitorización, manipulación y actualización de información; el segundo hace referencia a la capacidad para inhibir de forma deliberada o controlada la producción de respuestas predominantes automáticas cuando la situación lo requiere; el tercero, a la habilidad para cambiar de manera flexible entre distintas operaciones mentales o esquemas. Estos tres componentes, claramente diferenciados pero no independientes, tienen un desarrollo desigual. En la segunda mitad del primer año emergen formas simples de control inhibitorio. Alrededor del segundo año, una mayor capacidad de mantenimiento y manipulación de la información, en coordinación con la inhibición de respuestas, permite al niño imponer un relativo control cognitivo sobre su conducta. Antes del tercer año, gran parte de las habilidades básicas necesarias para realizar tareas ejecutivas ya ha emergido. Entre el tercer y quinto año, se produce un importante desarrollo de las habilidades cognitivas que constituyen el núcleo de las funciones ejecutivas, lo que permite al niño mantener, manipular y transformar información a fin de autorregular y adaptar su conducta a los cambios del entorno.

Puesto que el desarrollo de las funciones ejecutivas sigue un curso lento y progresivo, no ha de sorprendernos que su espectro de vulnerabilidad sea excepcionalmente amplio. El normal desarrollo de las funciones ejecutivas es crucial no sólo para el funcionamiento cognitivo *per se*, sino también para el desarrollo social y afectivo del niño. A medida que maduramos, mostramos mayor capacidad para hacer frente a situaciones novedosas y adaptarnos a los cambios de forma flexible. Alteraciones tempranas en el desarrollo ejecutivo limitan, por tanto, tal capacidad, lo que origina una cascada de consecuencias a corto, medio y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tirapu-Ustarroz J, Muñoz-Céspedes JM, Pelegrín-Valero C. Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev Neurol* 2002; 34: 673-85.
2. Junqué C. El lóbulo frontal y sus disfunciones. In Junqué C, Barroso J, eds. *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis; 1995. p. 349-99.
3. Mesulam MM. Behavioral neuroanatomy: large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and hemispheric specializations. In Mesulam MM, ed. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2000. p. 1-120.
4. Luria AR. *El cerebro en acción*. Barcelona: Fontanella; 1974.
5. Golden CJ. The Luria-Nebraska children's battery: Theory and formulation. In Hynd GW, Obrzut JE, eds. *Neuropsychological assessment and the school-aged child*. New York: Grune & Stratton; 1981. p. 277-302.
6. Diamond A. Development of the ability to use recall to guide action, as indicated by infants' performance on AB. *Child Dev* 1985; 56: 868-83.
7. Diamond A, Doar B. The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed response task. *Dev Psychobiol* 1989; 22: 271-94.
8. Diamond A, Goldman-Rakic PS. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 1989; 74: 24-40.
9. Zelazo PD, Carter A, Reznick JS, Frye D. Early development of executive function: a problem-solving framework. *Rev Gen Psychol* 1997; 1: 198-226.
10. Zelazo PD, Müller U. Executive function in typical and atypical development. In Goswami U, ed. *Handbook of childhood cognitive development*. Oxford: Blackwell; 2002. p. 445-69.
11. Romine CB, Reynolds CR. A model of the development of frontal lobe functioning: findings from a meta-analysis. *Appl Neuropsychol* 2005; 12: 190-201.
12. Klinberg T, Vaidya C, Gabrieli J, Moseley M, Hedehus M. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor study. *Neuroreport* 1999; 10: 2817-21.
13. Johnson MH. Development of human brain functions. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1312-6.
14. Sastre-Riba S, Merino-Moreno N, Poch-Olivé ML. Formatos interactivos y funciones ejecutivas en el desarrollo temprano. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 2): S61-5.
15. Reznick JS, Morrow JD, Goldman BD, Snyder J. The onset of working memory in infants. *Infancy* 2004; 6: 145-54.
16. Kochanska G, Tjebkes TL, Forman DR. Children's emerging regulation of conduct: restraint, compliance, and internalization from infancy to the second year. *Child Dev* 1998; 69: 1378-89.
17. Kochanska G. Committed compliance, moral self, and internalization: a mediational model. *Dev Psychol* 2002; 38: 339-51.
18. Diamond A. Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy, and biochemistry. In Stuss DT, Robert T, eds. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 466-503.
19. Diamond A, Prevot MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 1997; 62: 1-208.
20. Zelazo PD, Muller U, Frye D, Marcovitch S, Argitis G, Boseovski J, et al. The development of executive function in early childhood. *Monogr Soc Res Child Dev* 2003; 68: vii-137.
21. Gerstadt CL, Hong YJ, Diamond A. The relationship between cognition and action: performance of children 3 1/2-7 years old on a Stroop-like day-night test. *Cognition* 1994; 53: 129-53.
22. Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull* 2008; 134: 31-60.

23. Diamond A, Kirkham N, Amsco D. Conditions under which young children can hold two rules in mind and inhibit a prepotent response. *Dev Psychol* 2002; 38: 352-62.
24. Kochanska G, Aksan N. Children's conscience and self-regulation. *J Pers* 2006; 74: 1587-1617.
25. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298: 199-209.
26. Luciana M, Nelson CA. Assessment of neuropsychological function through use of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: performance in 4- to 12-year-old children. *Dev Neuropsychol* 2002; 22: 595-624.
27. Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, et al. Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *Neuroimage* 2001; 13: 786-93.
28. Rubia K, Smith AB, Woolley J, Nosarti C, Heyman I, Taylor E, et al. Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Hum Brain Mapp* 2006; 27: 973-93.
29. Tamm L, Menon V, Reiss AL. Maturation of brain function associated with response inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1231-8.
30. Swell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* 2004; 24: 8223-31.
31. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2: 861-3.
32. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol* 2000; 54: 241-57.
33. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 2002; 31: 373-85.
34. Stuss DT. Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn* 1992; 20: 8-23.
35. Pandya DN, Barnes CL. Architecture and connections of the frontal lobe. In Percecman E, ed. *The frontal lobes revisited*. New York: IRBN Press; 1987. p. 41-72.
36. Stuss DT, Gow CA, Hetherington CR. 'No longer Gage': frontal lobe dysfunction and emotional changes. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 349-59.
37. Orzhekhovskaya NS. Fronto-striatal relationships in primate ontogeny. *Neurosci Behav Physiol* 1981; 11: 379-85.
38. Herschkowitz N. Neurological bases of behavioral development in infancy. *Brain Dev* 2000; 22: 411-6.
39. Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb Cortex* 1994; 4: 78-96.
40. McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Brain Res Rev* 1990; 15: 41-70.
41. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex –developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163: 195-205.
42. Jernigan TL, Trauner DA, Hesselink JR, Tallal PA. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain* 1991; 114: 2037-49.
43. Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med* 1998; 27: 184-8.
44. Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, et al. Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex* 1994; 4: 8-26.
45. Gold JM, Berman KF, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger D. PET validation of a novel prefrontal task: delayed response alteration. *Neuropsychology* 1996; 10: 3-10.
46. Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 475-83.
47. Friston KJ, Price CJ. Dynamic representations and generative models of brain function. *Brain Res Bull* 2001; 54: 275-85.
48. Muñoz-Céspedes JM, Tirapu-Ustarroz J. Traumatismos craneoencefálicos en la infancia. In: *Neuropsicología infantil*. Madrid: Fundación Mapfre Medicina; 2002. p. 307-35.
49. Hebb DO. *Organización de la conducta*. Madrid: Debate; 1985.
50. Russel WR. Function of frontal lobe. *Lancet* 1948; 254: 356-60.
51. Dobbing J, Smart JL. Vulnerability of developing brain and behaviour. *Br Med Bull* 1974; 30: 164-8.
52. Sans A, Colomé R, López-Sala A, Boix C. Aspectos neuropsicológicos del daño cerebral difuso adquirido en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S23-6.
53. Scheff SW. *Aging of recovery and function in the central nervous system*. New York: Plenum; 1984.
54. Dennis M. Childhood medical disorders and cognitive impairment: biological risk, time, development and reserve. In Yeates KO, Ris MD, Taylor HG, eds. *Pediatric neuropsychology: research, theory and practice*. New York: Guilford Press; 2000. p. 3-22.
55. Kolb B, Gibb R, Gorny G. Cortical plasticity and the development of behavior after early frontal cortical injury. *Dev Neuropsychol* 2000; 18: 423-44.
56. Finger S. Brain damage, development and behavior. *Dev Neuropsychol* 1991; 7: 261-74.
57. Johnson DA, Rose FD, Brooks BM, Eyers S. Age and recovery from brain injury: legal opinions, clinical beliefs and experimental evidence. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 103-9.
58. Webb C, Rose FD, Johnson DA, Attree EA. Age and recovery from brain injury: clinical opinions and experimental evidence. *Brain Inj* 1996; 10: 303-10.
59. Passler MA, Isaac W, Hynd GW. Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. *Dev Neuropsychol* 1985; 1: 349-70.
60. Welsh MC, Pennington BF, Groisser DB. A normative-developmental study of executive function: a window on prefrontal function in children. *Dev Neuropsychol* 1991; 7: 131-49.
61. Diamond A. The early development of executive functions. In Bialystok E, Craik F, eds. *Lifespan cognition: mechanisms of change*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 70-95.

MATURATION OF THE PREFRONTAL CORTEX AND DEVELOPMENT OF THE EXECUTIVE FUNCTIONS DURING THE FIRST FIVE YEARS OF LIFE

Summary. Introduction. *The first five years of life are critical in the development of the executive functions. The changes that are seen to take place in executive competence and capacity are closely related to the maturational processes of the prefrontal cortex.* Development. *Evidence gathered over the past three decades indicates that executive functioning begins to develop earlier than was previously believed. At early ages it is possible to observe the appearance of different cognitive capacities that will later make up what we call the executive functions. The purpose of this article is to describe how the executive functions develop over the first five years of life and their relationship with the maturation of the prefrontal cortex.* Conclusions. *The development of the executive functions involves the development of a series of cognitive capacities that have to enable the child to retain and manipulate information and to act accordingly; to self-regulate their behaviour so that they can act in a reflexive rather than impulsive manner; and to adapt their behaviour to fit the changes that can occur in the surroundings. Early upsets in executive development have a drastic restricting effect on the child's capacity to cope with novel situations, as well as to have the flexibility required to adapt to changes with ease. [REV NEUROL 2009; 48: 435-40]*

Key words. Brain damage. Development. Executive functions. Inhibition. Maturation. Prefrontal cortex.