



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

---

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias  
División de Ciencias Biológicas  
Departamento de Ciencias Ambientales

## INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

### Relación entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol y los procesos de atención selectiva

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO  
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)**

presenta

**Claudia Vega Michel**

Comité tutelar

M. en C. Sergio Meneses Ortega (Director)

M. en C. Everardo Camacho Gutiérrez

Dr. Jorge Juárez González

Guadalajara, Jalisco

Diciembre de 2007

## **Dedicatorias**

A Josué, mi esposo, amigo, confidente, gracias por acompañarme y apoyarme en este camino y por hacer que todo fuera más fácil, te amo.

A Mimi, porque gracias a ti estoy hoy en este lugar, gracias por ser un gran ejemplo, por tu cariño y por apoyarme incondicionalmente en todos mis proyectos

A mi papá, por apoyarme en todo momento muchas gracias!

A mi abuelita por todas sus enseñanzas y las por esas pláticas acompañadas de un buen tequila.

## **Agradecimientos**

A Sergio, por tu paciencia y dedicación en responder a todas las dudas. Por las horas dedicadas a las discusiones sobre el tema y el apoyo en el experimento. Gracias por darme la oportunidad de trabajar en tu laboratorio que fue una divertidísima aventura.

A Everardo, por introducirme en estas cosas de hacer investigación. Por su apoyo en la creación del laboratorio de Psiconeuroinmunología. Por tu amistad y consejos.

Al Dr. Stephano y Dra. Meredith Gould, por enseñarme su pasión por la ciencia. Por darme la oportunidad de aprender en su laboratorio e invitarme a participar en los experimentitos, esos que duraban 30 horas siempre tan divertidos. Por ayudarme a iniciar el laboratorio de análisis de ELISA muchas gracias!!!

Al Dr. Jorge Juárez, gracias por sus observaciones y críticas a mi trabajo que fueron de tanta utilidad.

A David Ochoa "Chon", por echarme la mano en todas esas cosas de la tecnología que todavía no logro comprender. Por las múltiples fórmulas en las hojas de excel que redujeron tanto el trabajo. Y por las chelas que hacían más divertido el trabajo.

A David Herrera, por tu apoyo en el análisis de los datos conductuales gracias por echarme una mano!!

A todos los sujetos que tan amablemente se encerraron un par de días en el laboratorio para donar sus salivazos y componentes, muchas gracias!!!

A mis compañeros del laboratorio: Diana, Fer y Rebeca por su ayuda y compañía en este proyecto.

A los maestros del Instituto, gracias por sus enseñanzas y comentarios.

A todos mis cuates: Sama, Lore, Pior, Andrés, Mariano, Diego E., que hicieron que con esos días de chelas me relajara y divirtiera para poder agarrar aire para seguirle con el experimento.

Al ITESO, por los recursos para montar el laboratorio de Psiconeuroinmunología y los kits para los análisis de los salivazos.

Al CONACYT por la beca.

## Índice

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
1. Regulación hormonal de los procesos cognoscitivos	4
1.1 Aspectos generales	4
1.2 Clasificación química de las hormonas	5
1.3 Mecanismos de síntesis y liberación hormonal	6
1.4 El eje hipotálamo – pituitaria – adrenal	8
1.5 Factores que regulan la liberación del cortisol	16
1.6 Técnicas de medición de niveles de hormonas	18
1.7 Tipo de receptores para hormonas esteroides	20
1.8 Participación hormonal en funciones cognoscitivas	22
2. Los procesos de atención	27
2.1 Aspectos Generales	27
2.2 Procesos implicados en la atención	28
2.3 Modelos sobre la representación anatómica de la atención	31
2.4 Técnicas electrofisiológicas para el estudio de la atención	35
2.5 Componentes asociados a la atención visuoespacial	37
2.6 Factores hormonales que modulan la atención	40
3. Planteamiento del problema	45
4. Objetivos e Hipótesis	47
5. Trabajo Experimental	48
5.1 Sujetos	48
5.2 Muestras de saliva	48
5.3 Tarea de atención visuoespacial	49
5.4 Registro electrofisiológico	51
5.5 Cuestionario para determinar el desempeño diurno o nocturno	51
5.6 Procedimiento	52
5.7 Análisis de datos	53

5.8 Análisis estadístico	55
6. Resultados	56
6.1 Ritmos circadianos en niveles de cortisol	56
6.2 Cuestionario para determinar el desempeño diurno o nocturno	57
6.3 Ejecución de la tarea de atención visuoespacial	58
6.4 Potenciales relacionados con eventos durante la tarea de atención visuoespacial	60
6.5 Relación entre los niveles de cortisol y la atención visuoespacial	64
7. Discusión	65
7.1 Ritmos en los niveles de cortisol	65
7.2 Variaciones en la ejecución conductual a lo largo del día	68
7.3 Variaciones en los potenciales relacionados con eventos	71
7.4 Relación entre las variaciones circadianas de cortisol, ejecución conductual y potenciales relacionados con eventos	79
8. Conclusiones	87
Referencias	89
Anexo 1	
Cuestionario Owl – Lark	I

## Resumen

El sistema neuroendocrino modula diversos procesos metabólicos y se ha propuesto que también regula las funciones del sistema nervioso central, modulando el estado de ánimos y diversas funciones cognitivas. El objetivo del estudio fue investigar la relación entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol y el desempeño de una tarea de atención selectiva visuoespacial. En el estudio participaron 14 sujetos voluntarios (hombres; edad 18-31 años). Durante dos días consecutivos se obtuvieron muestras de saliva con la finalidad de determinar el ciclo circadiano de cortisol. Después de la recolección de las muestras de saliva los sujetos realizaron una tarea de atención visuoespacial. Registramos los potenciales relacionados con eventos (PREs) durante la tarea de atención visuoespacial en seis derivaciones: Fz, Cz, Pz, Oz, O1 y O2. Evaluamos las variaciones a lo largo del día en el número de aciertos y el tiempo de reacción, así como también la correlación entre los niveles de cortisol y, la amplitud y latencia de los componentes de los PREs. Los resultados mostraron que los niveles de cortisol se incrementan significativamente 30 minutos después del despertar. Las variaciones en los niveles de cortisol no mostraron correlaciones estadísticamente significativas con el desempeño conductual y ni con los componentes de los PREs. Los datos sugieren que diversos factores participan en la modulación de los procesos de atención, los cuales pueden sobreponerse a la modulación hormonal asociada con la ritmicidad circadiana.

## **Abstract**

The neuroendocrine system modulates different metabolic processes, and it has been proposed that it also regulates the functions of the central nervous system, modulating mood states and various cognitive functions. The aim of the present study was to analyze the relationship between the circadian variation in cortisol levels and the performance of a visuospatial selective attention task. Fourteen healthy volunteers participated in the experiment (men; age range 18-31 years). In two consecutive days we obtained saliva samples in order to detect the circadian cycle of cortisol. After collection of each salivary sample, subjects carried out a spatial attention task. Event related potentials (ERPs) were recorded during the attention task in six scalp locations: Fz, Cz, Pz, Oz, O1 and O2. We analyze the variations throughout the day in the number of correct answers and in the reaction time, as well as the correlation between cortisol levels and, the amplitude and latency of the ERPs components. Cortisol levels significantly increased 30 minutes after awakening. Correlation analysis between cortisol levels and, the execution in the attention task and the ERPs components showed no significant statistically associations. These data suggest that several factors are involved in the modulation of the attention processes, which can overcome hormone modulation associated with the circadian rhythmicity.

## Introducción

Las hormonas, al actuar sobre sus órganos blanco, regulan el metabolismo del cuerpo, el crecimiento y participan en la modulación de distintas conductas como la reproducción, la conducta sexual, las conductas motivadas, entre otras.

Por otro lado, se ha observado que las hormonas participan en la modulación de algunos procesos cognoscitivos como memoria, funciones ejecutivas y atención. La participación de las hormonas sobre los procesos cognoscitivos esta mediada por la presencia de receptores hormonales en diferentes regiones cerebrales implicadas en diversos procesos cognoscitivos, entre los cuales tenemos a la atención.

La atención selectiva está sustentada por diversos mecanismos que permiten seleccionar información relevante y filtrar la información irrelevante. La selección de información puede ser ejercida sobre cualquier modalidad sensorial y es el resultado de la actividad conjunta de diversas estructuras cerebrales.

La atención es modulada por diversos factores como el alertamiento, los ritmos biológicos, el nivel de motivación y por diversas hormonas, como los glucocorticoides.

En esta investigación nos planteamos como objetivo determinar la relación entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol y la atención selectiva. Los resultados de este estudio nos permiten proponer que la atención selectiva es modulada en forma simultánea por diversos factores.



# 1. Regulación hormonal de los procesos cognoscitivos

## 1.1 Aspectos generales

Las hormonas son sustancias biológicamente activas producidas por las glándulas endocrinas, las cuales secretan sus productos directamente en la sangre (ver Tabla 1.1). La sangre transporta las hormonas a los órganos que responden específicamente a ellas, llamados órganos blanco. Las hormonas afectan el metabolismo de sus órganos blanco y ayudan a la regulación total del metabolismo del cuerpo, el crecimiento y la reproducción (Fox, 1996).

Tabla 1.1. Listado parcial de glándulas endocrinas (adaptado de Fox, 1996)

Glándula endocrina	Hormonas	Órgano blanco	Efectos primarios
Hipotálamo	Factores liberadores	Pituitaria anterior.	Regula la secreción de las hormonas de la pituitaria anterior.
	Hormona antidiurética	Riñones, vasos sanguíneos	Promueve la retención de agua y produce vasoconstricción.
	Oxitocina	Útero, glándulas mamarias	Estimula la contracción del útero y unidades secretoras mamarias.
Pituitaria anterior	ACTH	Corteza adrenal	Secreción glucocorticoides.
	Hormona folículo estimulante (FSH) y hormona lutenizante (LH)	Gónadas	Producción de gametos, secreción de hormonas esteroides sexuales.
	Hormona del crecimiento (GH)	Glándulas endocrinas y otros órganos.	Estimula el crecimiento y desarrollo de órganos; estimula la secreción de otras hormonas.
	Hormona estimulante tiroidea (TSH) Prolactina	Glándula tiroides Glándulas mamarias	Secreción de hormonas tiroideas. Producción de leche.
Corteza adrenal	Glucocorticoides	Hígado, músculos	Glucocorticoides influyen en el metabolismo de la glucosa; el cortisol tiene un efecto directo en el sistema nervioso central.
	Mineralocorticoides	Riñón	
	Esteroides sexuales	Gónadas	
Médula adrenal	Epinefrina	Corazón, bronquiolos, vasos sanguíneos.	Causa estimulación adrenérgica.
Corazón	Hormona atrial natriurética.	Riñón	Promueve la excreción de Na <sup>+</sup> en la orina.
Intestino delgado	Secretina y colecistocinina.	Estómago, hígado y páncreas.	Inhibe motilidad gástrica y estimula la secreción de bilis y jugo pancreático.
Páncreas	Insulina	Varios órganos	Promueve el aprovechamiento celular de la glucosa y la formación de glicógeno y

	Glucagón	Hígado y tejido adiposo	grasa. Estimula la hidrólisis de glicógeno y grasa.
Riñones	Eritropoietina	Tuétano del hueso	Estimula la producción de glóbulos rojos en sangre.
Hígado	Somatomedinas	Cartílagos	Estimula la división celular y el crecimiento
Ovarios	Estradiol y progesterona	Tracto reproductivo femenino y glándulas mamarias	Mantiene la estructura del tracto reproductivo y promueve características sexuales secundarias
Glándulas paratiroides	Hormona paratiroides	Hueso, intestino delgado y riñones.	Incrementa la concentración de Ca <sup>++</sup> en la sangre.
Glándula pineal	Melatonina	Hipotálamo y pituitaria anterior	Modula actividad de la gonadotropina, altera la pigmentación, coloración.
Piel	1, 25-Dihidroxitamina D3	Intestino delgado	Estimula la absorción de Ca <sup>++</sup>
Estómago	Gastrina	Estómago	Estimula secreción de jugos gástricos.
Testículos	Testosterona	Próstata, vesículas seminales, otros órganos.	Estimula el desarrollo de caracteres sexuales secundarios.
Timo	Timosina	Nódulos linfoides	Estimula la producción de glóbulos blancos en sangre.
Glándula tiroide	Tiroxina T4 y triiodotironina T3	Varios órganos	Promueve el crecimiento y desarrollo. Estimula la respiración celular.
Placenta	Gonadotropina coriónica humana (HCG). Lactogeno placentar humano (HPL) Progesterona	Ovarios, glándulas mamarias.	Mantenimiento de la síntesis de progesterona desde los ovarios, crecimiento y desarrollo de glándulas mamarias, mantenimiento del embarazo.

## 1.2 Clasificación química de las hormonas

Las hormonas son secretadas por diferentes glándulas endocrinas. Las hormonas difieren entre sí en su estructura química y, pueden ser agrupadas en tres categorías químicas generales (Fox, 1996):

1. Catecolaminas. Poseen un grupo catecol y un grupo amino. La epinefrina tiene efectos de estimulación adrenérgica, mientras que la norepinefrina tiene efectos inhibitorios.

2. Polipéptidos y glicoproteínas, que incluyen cadenas cortas de polipéptidos, como la hormona antidiurética y la insulina; y glicoproteínas, formadas por cadenas largas como la hormona estimulante de la tiroides.
3. Esteroides. Derivadas del colesterol, son lípidos, insolubles en agua, se dividen en tres tipos: Glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales (estrógenos, andrógenos y progestinas).

El efecto de las hormonas sobre sus órganos blanco, puede ser afectado no sólo por la concentración de la hormona sino también por la interacción entre las hormonas, las cuales producen diferentes efectos como antagonizar o trabajar en conjunto con otras hormonas, produciendo efectos que son sumados o complementarios. Los tipos de interacción que se pueden presentar son los siguientes (Fox, 1996):

- a) Efectos de sinergia. Cuando dos o más hormonas trabajan juntas produciendo un efecto de suma o complementariedad. Por ejemplo, las glándulas mamarias, durante la producción y secreción de leche, requiere la acción sinérgica de varias hormonas – estrógeno, cortisol, prolactina, oxitocina y otras.
- b) Efecto permisivo. Se da cuando la acción de una hormona aumenta la respuesta de un órgano blanco a la acción de una segunda hormona. Por ejemplo, los glucocorticoides tienen efectos permisivos en la acción de las catecolaminas (epinefrina y norepinefrina), cuando no se da este efecto permisivo o hay bajos niveles de glucocorticoides, las catecolaminas no serán tan efectivas.
- c) Efectos antagónicos. En algunas situaciones la acción de una hormona inhibe los efectos de otra. Por ejemplo, durante la lactancia la posibilidad del embarazo es inhibida porque las altas concentraciones de estrógeno en la sangre inhiben la ovulación.

### **1.3 Mecanismos de síntesis y liberación hormonal**

La síntesis, almacenamiento, liberación y transporte de las hormonas depende de diversos mecanismos.

Las hormonas se sintetizan en las glándulas endocrinas a partir de diversas sustancias químicas: las catecolaminas son sintetizadas en las neuronas a partir de aminoácidos; las glicoproteínas son sintetizadas en la glándula tiroidea a partir del yodo; los polipéptidos, como la insulina y el glucagón, son sintetizadas en el páncreas, específicamente en las células de los islotes de Langerhans, a partir de aminoácidos; y las hormonas esteroideas son sintetizadas en la glándula adrenal, los ovarios y los testículos, a partir del colesterol.

Las hormonas son almacenadas en el aparato de Golgi, con excepción de los esteroideos que se liberan inmediatamente después de ser sintetizados. Todas las hormonas dependen de diversos factores para su liberación (Brown, 1994):

a) Agentes químicos. Los cambios en la constitución química de la sangre pueden ser estímulos para que los órganos endocrinos liberen hormonas, tal es el caso de la insulina, por otra parte, las hormonas liberadoras del hipotálamo estimulan la síntesis y la liberación de hormonas en la glándula pituitaria.

b) Ritmos biológicos. Otro factor importante en la liberación de algunas hormonas son los ritmos biológicos. Las secreciones hormonales están sujetas a la periodicidad de relojes internos, también tienen dependencia del ciclo luz – oscuridad y del ciclo sueño – vigilia. Por ejemplo, el cortisol, presenta su acrofase entre las 8 y las 9 de la mañana, como consecuencia de una serie progresiva de pulsos de ACTH de mayor frecuencia y amplitud, que comienza en la última parte del sueño y se prolonga en las primeras horas de la vigilia. Los niveles de cortisol disminuyen notoriamente hacia la tarde.

c) Factores psicológicos. Los factores ambientales como el estrés o trastornos como la depresión, desencadenan diversas reacciones en el organismo que hacen que se liberen diversas sustancias en el organismo. Por ejemplo, los glucocorticoides son liberados en situaciones de estrés, esto da como resultado altos niveles de estas hormonas en la circulación. El incremento en los niveles de glucocorticoides durante el estrés provee una retroalimentación negativa al cerebro y altera las propias respuestas endocrinas.

La síntesis y liberación de algunas hormonas implica la interrelación entre distintas glándulas endocrinas constituyendo vías o ejes. Una de las principales vías de síntesis y liberación hormonal es el eje hipotálamo – pituitaria – adrenal, que está involucrada en la regulación de respuestas neuroendocrinas y algunos aspectos del comportamiento como la respuesta al estrés, conducta sexual, entre otros. La síntesis y liberación hormonal de este eje está estrechamente relacionada con diversas conductas.

#### **1.4 El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal**

Los componentes de esta vía son los siguientes (Fox, 1996):

- a) El Hipotálamo. Está localizado en la base del cerebro anterior, debajo del tálamo. Se puede dividir en zonas que contienen diversos núcleos como, el núcleo ventromedial (VMN); el núcleo supraquiasmático (SCN), el cual ha sido relacionado con los ritmos circadianos; el núcleo arcuato y la eminencia media, los cuales tienen numerosas conexiones con el tallo cerebral y el telencéfalo, y regulan diversos tipos de conducta.
- b) La glándula pituitaria. Está localizada en la parte baja de la base del cerebro, debajo del hipotálamo, se divide en pituitaria anterior y pituitaria posterior. En la pituitaria posterior se secretan hormonas que son producidas por el hipotálamo; la pituitaria anterior produce y secreta sus propias hormonas. Sin embargo, la pituitaria anterior es regulada por hormonas secretadas por el hipotálamo y por la retroalimentación de otras hormonas producidas por otras glándulas endocrinas.
- c) Las glándulas adrenales son órganos que están localizados en el borde superior de los riñones. Se dividen en dos regiones, la corteza adrenal y la médula adrenal, que se diferencian en los aspectos funcionales y en su origen embrionario. La médula adrenal es derivada de la cresta neural del ectodermo, en cambio la corteza adrenal es derivada del mesodermo (Fox, 1996).

En la síntesis y liberación de hormonas de este eje están implicadas diversas estructuras anatómicas y agentes químicos que tienen una estrecha relación.

El hipotálamo contiene núcleos implicados en diversas funciones (ver Figura 1.1). Los diversos núcleos del hipotálamo regulan una multitud de funciones, por ejemplo:

- a) Regulan los sistemas simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo, que controla las funciones viscerales.
- b) Contiene un “reloj biológico”, responsable de la generación de varios ritmos biológicos.
- c) Regula el balance de electrolitos.
- d) Controla la conducta emocional (enojo, miedo, euforia) y el umbral motivacional (hambre, sed, agresión y umbral sexual)

La parte media basal, es referida como “el hipotálamo endocrino”, por la regulación que ejerce sobre las funciones neuroendocrinas, el núcleo ventromedial (VMN), el núcleo arcuato y la eminencia media (Brown, 1994). La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es sintetizada principalmente en el núcleo paraventricular (PVN) y el núcleo anterior periventricular del hipotálamo. La secreción de CRH es regulada por varios neurotransmisores y neuropéptidos, incluyendo acetilcolina, serotonina, histamina y opioides.

Otros núcleos del hipotálamo son: el supraóptico (SON) y el dorsomedial (DMN) que sintetizan CRH, la cual es liberada desde las terminales del axón en la eminencia media de acuerdo con un ritmo circádico y en respuesta a dolor o estrés (Bennett & Whitehead, 1983; Martín & Reichlin, 1987).

Por otra parte, el hipotálamo contiene células magnocelulares que extienden sus axones hacia la pituitaria posterior, las cuales liberan las hormonas antidiurética y la oxitocina.

Las hormonas del hipotálamo, alcanzan y regulan la secreción de hormonas en la pituitaria anterior mediante el sistema porta hipotálamo – pituitaria. La secreción hormonal también es regulada por diversos sistemas de neurotransmisores y neuropéptidos.

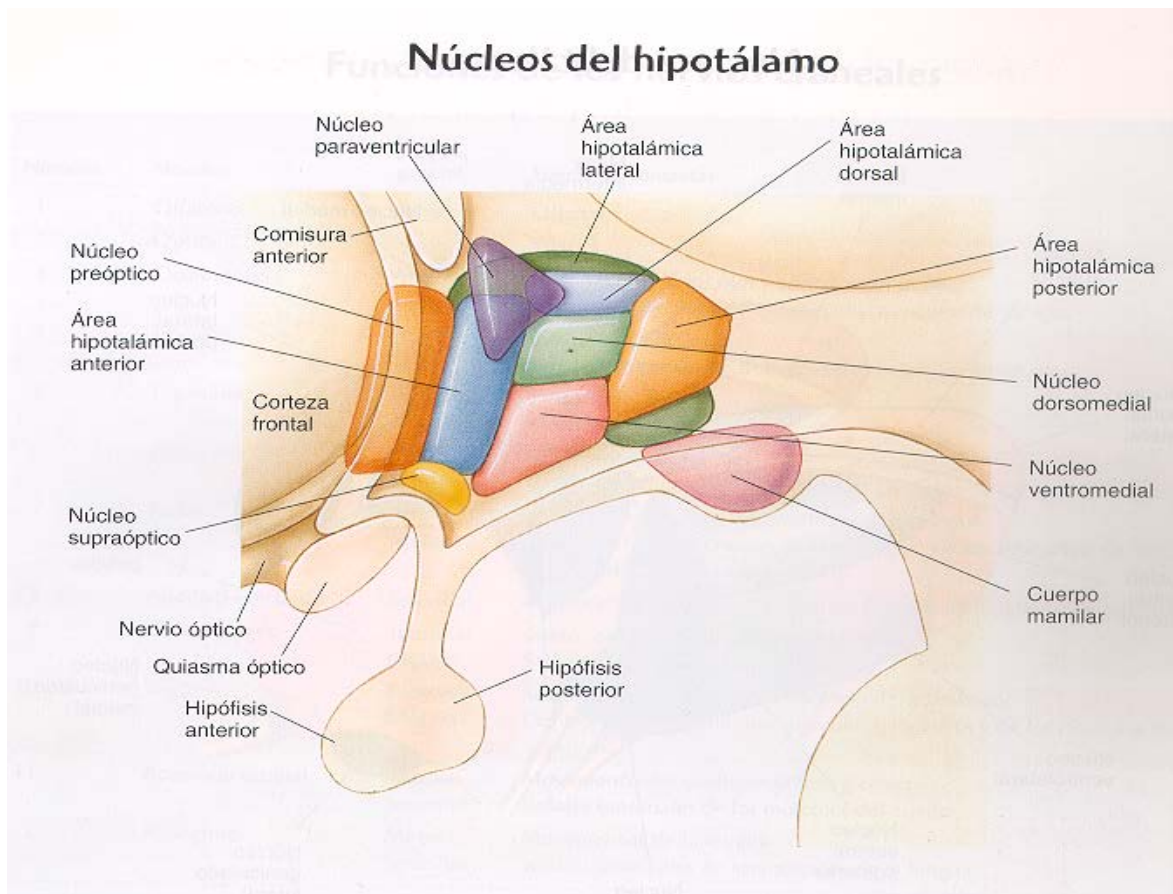


Figura 1.1. Núcleos del área medial del hipotálamo (tomado de Pinel, 2001).

Las hormonas que libera el sistema porta hipotálamo – pituitaria son las siguientes:

- Hormona estimulante de la Tiroides (TRH por sus siglas en inglés)
- Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
- Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)
- Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GH-RH)
- Hormona inhibidora de la liberación de la hormona del crecimiento (GH-RIH)
- Factor liberador de prolactina (PRF)
- Factor inhibidor de la liberación de prolactina (PIF)
- Factor liberador de la hormona estimulante de melanocitos (MSH-RF)
- Factor inhibidor de la hormona estimulante de melanocitos (MSH-RIF)

A su vez, la pituitaria libera la ACTH desde las células corticotrópicas de la pituitaria anterior, que es estimulada por la CRH vía el sistema porta. La ACTH actúa como neuromodulador en el cerebro y estimula la síntesis y liberación de las hormonas glucocorticoides, como el cortisol, en la corteza adrenal (Martín, 1985) (ver tabla 1.2).

Tabla 1.2. Principales hormonas que produce y libera la pituitaria anterior (Fox, 1996).

Hormona	Órgano blanco	Efectos
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés)	Corteza adrenal	Secreción de glucocorticoides
Hormona estimulante tiroidea (TSH)	Glándula tiroidea	Secreción de hormonas tiroideas
Hormona de crecimiento (GH)	Varios huesos Músculos	Síntesis y crecimiento de proteínas; incremento de glucosa en sangre.
Hormona folículo estimulante (FSH) y Hormona lutenizante (LH)	Gónadas	Producción de gametos y secreción de hormonas esteroides sexuales
Prolactina	Glándulas mamarias y órganos sexuales	Producción de leche

La corteza adrenal no recibe innervación neural, y en su mayor parte es estimulada hormonalmente por la ACTH secretada por la pituitaria anterior. La médula adrenal secreta catecolaminas (epinefrina en su mayor parte, y en menor cantidad norepinefrina, aproximadamente en una relación de 4 a 1) en el torrente sanguíneo en respuesta a la estimulación de las fibras simpáticas preganglionares, por ejemplo, en situaciones de lucha o huida en respuesta al estrés (Fox, 1996).

La corteza adrenal secreta hormonas esteroides, llamadas corticosteroides, las cuales participan en la regulación de minerales y en el balance energético. Existen tres categorías funcionales de corticosteroides (Fox, 1996):

1. Mineralocorticoides, que regulan el balance de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>
2. Glucocorticoides, que regulan el metabolismo de la glucosa y otras moléculas orgánicas.
3. Esteroides sexuales, que son andrógenos débiles los cuales son secretados por las gónadas.



La corteza adrenal está formada por tres zonas: la externa o zona glomerulosa, la media o zona fasciculata y la interna o zona reticularis. Se cree que estas zonas tienen diferentes funciones (Fox, 1996).

Los mineralocorticoides son producidos en la zona glomerulosa. La aldosterona es el mineralocorticoide más potente. Su secreción es controlada por un mecanismo relacionado con el balance de electrolitos en sangre (Fox, 1996).

El cortisol (hidrocortisona), es el glucocorticoide predominante en los humanos, el cual es secretado por la zona fasciculata y también por la zona reticularis. La secreción de cortisol es estimulada por ACTH en la zona fasciculata (Fox, 1996).

Las hormonas esteroides son sintetizadas en la corteza adrenal y en las gónadas a partir del colesterol (Figura 1.2). Se sintetizan en la mitocondria. Las células de la corteza adrenal toman el colesterol de la sangre y lo convierten en pregnenolona, la cual es convertida a progesterona, ésta puede ser secretada como una hormona o usada como una prohormona para sintetizar hormonas esteroides, dependiendo de la glándula endocrina. La progesterona puede ser convertida en otras hormonas esteroides o gonadales siguiendo diferentes rutas metabólicas (Fox, 1996).

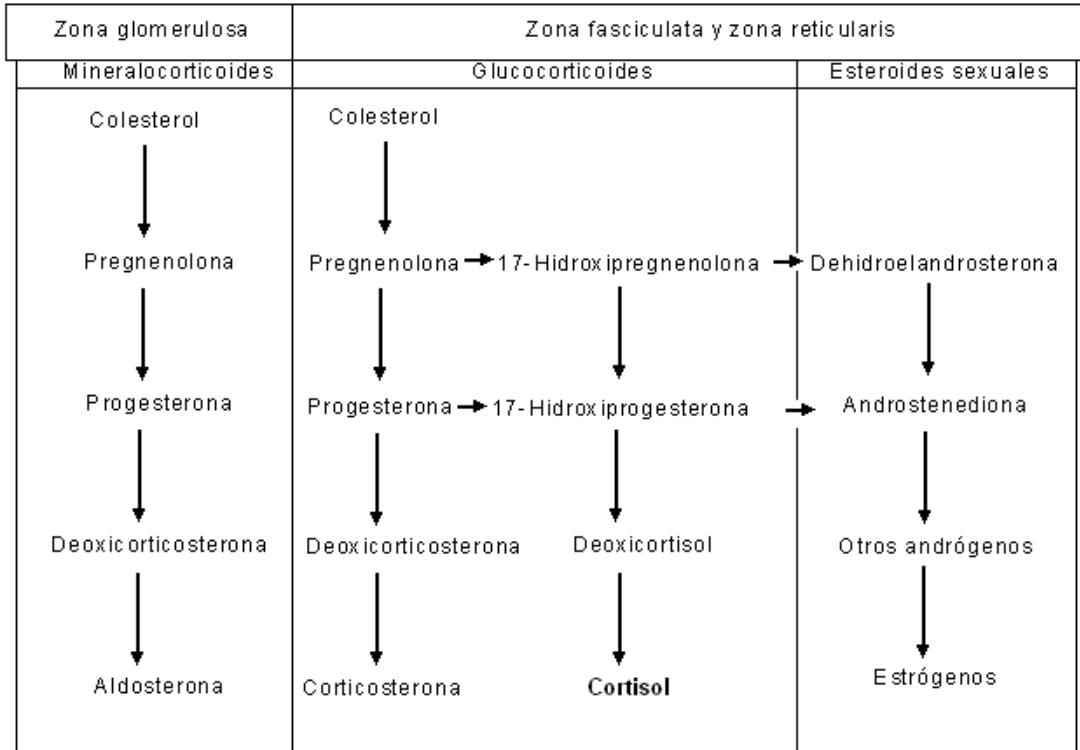


Figura 1.2. Vía de síntesis de hormonas esteroides desde el colesterol (tomado de Fox, 1996).

Las hormonas esteroides, como el cortisol, se caracterizan por tener tres anillos de seis carbonos y uno de cinco carbonos, varias regiones y conexiones estereo selectivas y al menos un grupo metil, el cual emerge desde la cadena adjunta en la posición C17 (ver Figura 1.3).

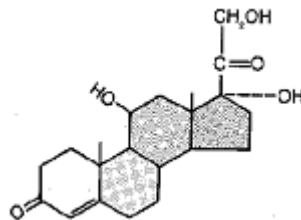


Figura 1.3. Estructura química del cortisol.

Los esteroides son no-polares y no son solubles en agua. A diferencia de otras hormonas, no viajan disueltos en un medio acuoso sino que van adheridas a proteínas en la sangre, para después disociarse y traspasar la membrana celular por su componente lipídico (Brown, 1994).

Cada hormona ejerce un efecto característico en los receptores de la célula blanco. Este mecanismo de acción va a ser equivalente para las hormonas que tengan estructura química similar (Fox, 1996).

Las hormonas lipídicas pasan la membrana celular y se unen a receptores intracelulares. Las hormonas polares no entran en las células blanco, pero se unen a receptores en la membrana de la célula; esto da como resultado la activación de sistemas intracelulares de segundos mensajeros que median la acción de las hormonas (ver Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Categoría funcional de las hormonas basado en la locación de sus receptores y su mecanismo de acción (adaptado de Fox, 1996).

Tipo de hormona	Localización de receptor	Efectos de la Interacción hormona-receptor
Catecolaminas Polipéptidos Glicoproteínas	Membrana celular	Estimula la producción de segundos mensajeros.
Esteroide	Citoplasma o núcleo de la célula Membranales	Estimula la translocación del complejo proteico hormona – receptor y la activación de genes específicos.
Tiroxina	Núcleo de la célula	Activa diferentes genes por medio del complejo proteico hormona – receptor

El receptor de las hormonas esteroides está localizado dentro del citoplasma o del núcleo, dependiendo de las células del órgano blanco. Después de traspasar la membrana celular, la hormona se une con un receptor citoplasmático, posteriormente el complejo hormona–receptor se traslada al núcleo y se une al ADN, promoviendo la transcripción genética. El sitio de unión dentro de la cromatina llamado sitio aceptor, es específico para la respuesta hormonal. Se cree que esta especificidad es determinada por proteínas ácidas (no histonas) dentro de la cromatina (ver Figura 1.4) (Fox, 1996).

La síntesis de proteínas específicas, codificadas por el recién formado ARN mensajero, es el mecanismo neuronal responsable de los efectos generados por la acción hormonal.

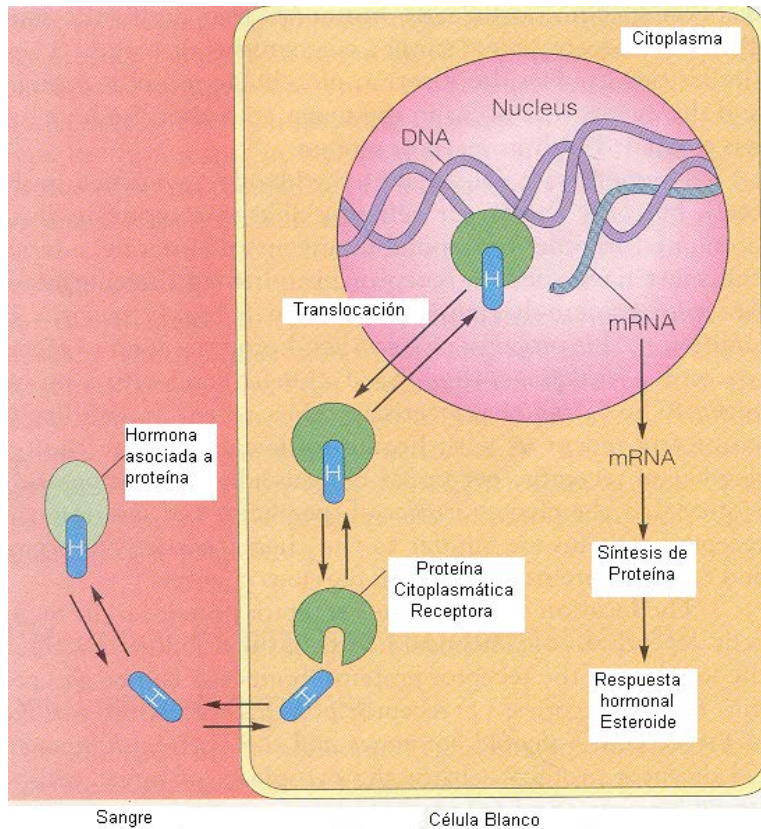


Figura 1.4. Mecanismo de acción de hormonas esteroides (Tomado de Fox, 1996).

Mecanismos de acción de las hormonas esteroides (Figura 1.5) (Orchinik *et al.*, 2002):

- a) La interacción con proteínas integrales de la membrana. Los corticosteroides pueden iniciar cambios rápidos en el funcionamiento de la célula por la unión a receptores membranales a corticosteroides, a canales iónicos o también pueden unirse a receptores de otras hormonas o neurotransmisores como el GABA;
- b) La interacción con los receptores intracelulares clásicos de los corticosteroides. Los receptores a mineralocorticoides o receptores a glucocorticoides podrían modular en el citosol la transducción de señales por la unión a estos receptores;
- c) La interacción con proteínas intracelulares o transmembranales. Los corticosteroides pueden modular directamente la transducción de proteínas, por ejemplo: calpaina, proteínas G;

d) La interacción con la membrana plasmática. Los corticosteroides pueden intercalarse en forma estéreo específica en la membrana plasmática y en este sitio pueden alterar la orientación fosfolipídica o provocar cambios en la composición de la membrana, que pudieran ser especialmente relevantes en dominios membranales, y alterar la función de las proteínas de la membrana (Orchinik *et al.*, 2002).

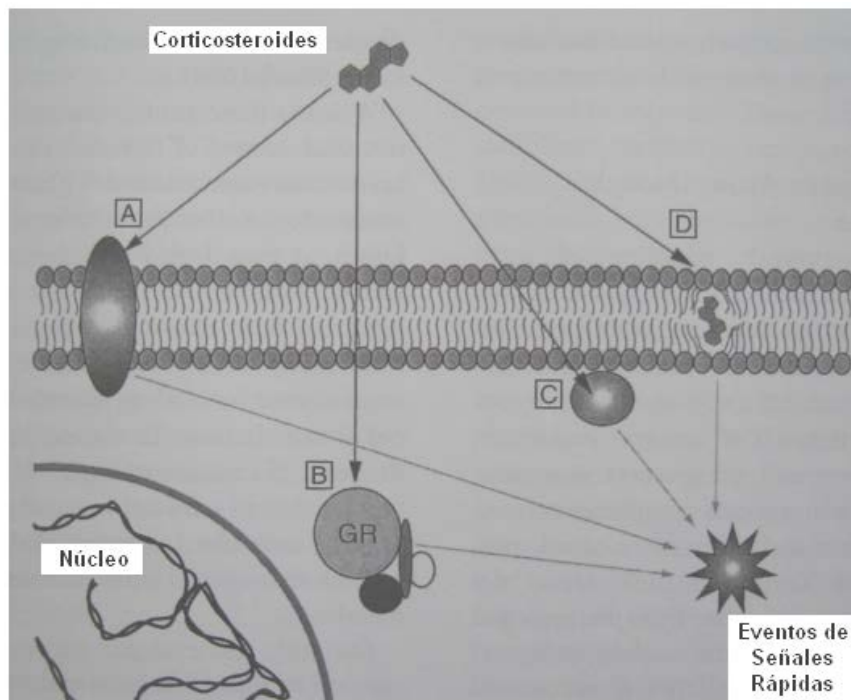


Figura 1.5. Mecanismos potenciales por los cuales los corticosteroides podrían modular rápidamente la función neuronal. (A) Interacción con proteínas integrales a la membrana. (B) Interacción con los clásicos receptores intracelulares (MR o GR). (C) Interacción con proteínas intracelulares. (D) Interacción con membrana celular (Orchinik *et al.*, 2002).

### 1.5 Factores que regulan la liberación del cortisol

Un factor importante en la liberación hormonal son los ritmos biológicos. La relación de la liberación hormonal con el ciclo luz – oscuridad y el ciclo sueño – vigilia, es fundamental en la liberación del cortisol, que muestra sus niveles más altos entre las 8 y las 9 de la mañana, esto da como resultado que al despertar se cuenta con una mayor disposición de energía. El pico máximo en los niveles de cortisol declina bruscamente durante las primeras horas después de despertar y continúa disminuyendo gradualmente durante el día (Figura 1.6). Los niveles

basales de cortisol siguen un ritmo circadiano en adultos sanos que puede ser alterado por las actividades normales diarias (de Kloet, 1991).

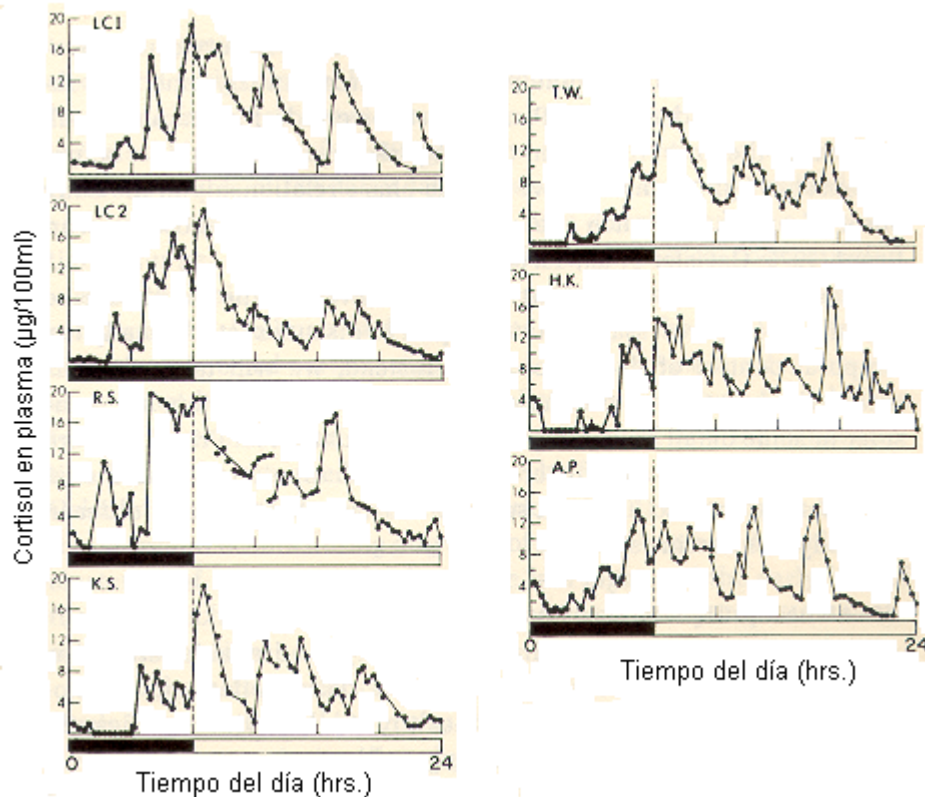


Figura 1.6. Valores de cortisol en plasma de siete sujetos humanos en un periodo de 24 horas, con muestras obtenidas cada 20 minutos. La barra oscura indica el tiempo de sueño (tomado de (Moore-Ede *et al.*, 1982).

Las hormonas esteroides, liberadas en la corteza adrenal, tienen efectos de retroalimentación en la liberación de hormonas hipotálamicas y pituitarias. Altos niveles de cortisol inhiben la liberación de hormonas en el hipotálamo, así como de varios sistemas de neurotransmisores en otras regiones del cerebro.

Otro factor que influye en la liberación de glucocorticoides es el estrés. Los glucocorticoides son liberados en situaciones estresantes, produciendo altos niveles de estos esteroides. El incremento en los niveles de glucocorticoides

durante el estrés provee retroalimentación negativa al cerebro y al sistema inmune e inhibe la sobreactivación de la respuesta al estrés, protegiendo al cuerpo de sus propias respuestas endocrinas e inmunes (Brown, 1994).

Sin embargo, el cortisol es esencial para la actividad normal, no asociada al estrés y está relacionado con funciones vitales, incluyendo la facilitación del metabolismo de las grasas y glucosa, las respuestas vasculares, disminución en procesos de inflamación. No sólo actúa como una influencia metabólica en procesos periféricos sino también en la regulación del Sistema Nervioso Central (SNC) y la respuesta inmune (Born *et al.*, 1987; Smyth *et al.*, 1997a).

### **1.6 Técnicas de medición de niveles de hormonas**

Varios procedimientos han sido desarrollados para el estudio de la actividad celular. Estas técnicas son también usadas en la neuroendocrinología, y han permitido la identificación de células endocrinas, la localización de hormonas, el análisis de las vías de síntesis, así como la determinación de la estructura bioquímica de las hormonas (Brown, 1994).

Los niveles de hormonas en el torrente sanguíneo fluctúan a lo largo del tiempo. La regulación de los niveles hormonales ocurre por la acción del sistema nervioso central y del autónomo, factores externos, y la retroalimentación hormonal. Para entender como estos mecanismos regulan la liberación de hormonas, se debe contar con ensayos que permitan la medición de los niveles de hormonas. Estos procedimientos deben ser sensibles a cambios pequeños en los niveles hormonales.

Los niveles de una hormona en el torrente sanguíneo pueden ser medidos directamente o estimados por los niveles de hormonas en saliva, orina o heces, así como mediante la medición de metabolitos en la orina, o usando bioensayos. La medición de hormonas en suero no siempre es conveniente por ser una técnica invasiva, sin embargo existe la posibilidad de utilizar otros fluidos del cuerpo. La saliva representa una opción conveniente ya que es un fluido fácil de obtener (Diagnostic Systems Laboratories, 2005).

Estos métodos son particularmente útiles para la determinación de los niveles basales de hormonas relacionadas con el estrés, como el cortisol.

El nivel de hormonas esteroides en saliva puede ser medido por técnicas de radioinmunoensayo (RIA). Los niveles de hormona en saliva reflejan los niveles de hormona en sangre. Aunque en la sangre la concentración de hormonas es mayor, en saliva se presentan las mismas fluctuaciones circadianas, esto se ha comprobado en el caso del cortisol (Dabbs, 1990; Hampl *et al.*, 1990; Riad-Fahmy *et al.*, 1982; Vakkuri *et al.*, 1985).

La presencia de hormonas en saliva resulta de la difusión pasiva desde el suero a la glándula salival. La mayoría de los esteroides existen en suero unidos a proteínas de unión, como la albúmina u otras que son específicas y con fuerte afinidad. Debido a que la disociación de algunas de estas proteínas de unión es lenta, el material se difunde pasivamente desde el suero quedando los esteroides de una forma libre en la saliva. Generalmente los niveles en saliva se aproximan a los niveles de esteroides libres en suero (Laudat *et al.*, 1988; Vining *et al.*, 1983).

Una de las técnicas de medición de cortisol en saliva que se ha utilizado con alta efectividad, debido a su confiabilidad y sensibilidad, es la técnica de ELISA (Ensayo de enzima – ligada inmunoabsorbente, por sus siglas en inglés), la cual se fundamenta en la acción del sistema inmunológico. Este ensayo se basa en el mecanismo más usado por los vertebrados para protegerse de organismos extraños, que es la producción de anticuerpos. Los anticuerpos usados para la determinación de los niveles hormonales son proteínas producidas por el sistema inmune de mamíferos o gallinas (Gould & Stephano, 2005).

Todos los anticuerpos tienen estructuras similares; son tetrámeros compuestos por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (forman una estructura en forma de Y). Los anticuerpos son producidos como respuesta a la exposición a un antígeno. Si a un animal le es inyectada repetidamente una sustancia extraña, producirá anticuerpos contra ella. Los anticuerpos actúan de una forma específica contra ese antígeno y se van a unir o “reconocer” a una área específica (llamada el epítope) de un compuesto específico.



Los anticuerpos pueden usarse para determinar los niveles de hormonas. La estrategia es hacer una unión covalente a moléculas extrañas y después seleccionar anticuerpos que reconocen la parte del complejo (Gould & Stephano, 2005).

La prueba de ELISA es una técnica que permite detectar el complejo antígeno – anticuerpo con la ayuda de una enzima que se convierte en un sustrato de un producto pigmentado.

### 1.7 Tipo de receptores para hormonas esteroides

Se han identificado dos tipos de receptores para los esteroides adrenales: receptores tipo I y receptores tipo II. Ambos receptores esteroides se expresan en el cerebro (Figura 1.7). A los receptores tipo I se unen los mineralocorticoides y glucocorticoides. A los tipo II se unen sólo los glucocorticoides (de Kloet *et al.*, 1987; de Kloet & Reul, 1987).

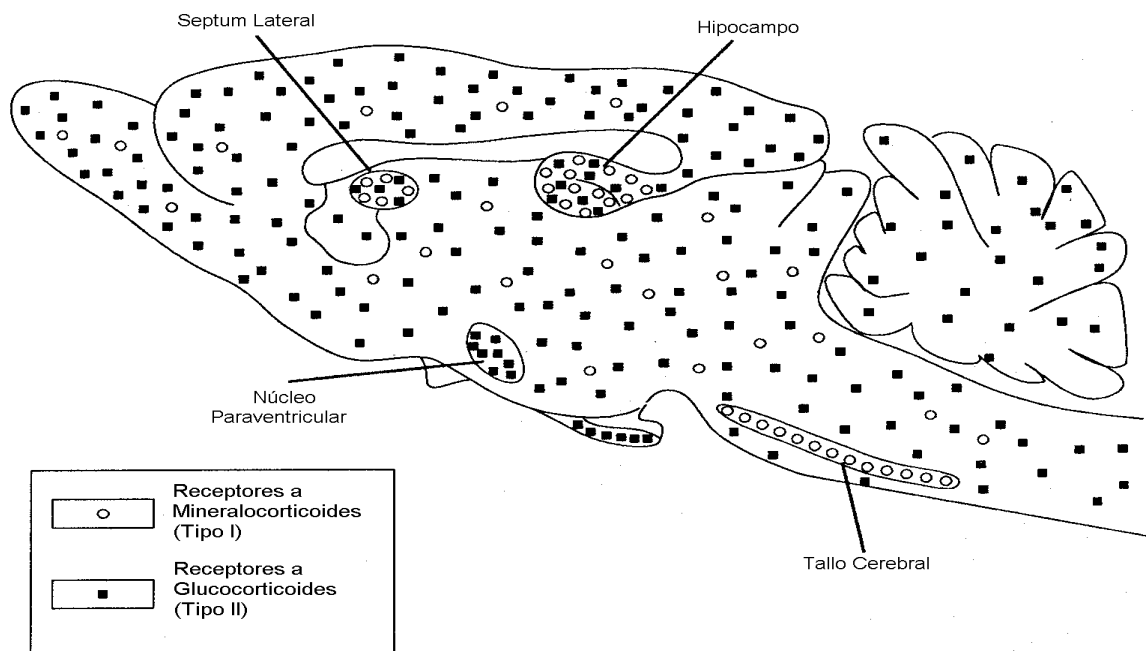


Figura 1.7. Distribución de receptores a glucocorticoides tipo I y tipo II en cerebro de rata (Adaptado de Brown, 1994).

Los receptores tipo I tienen la mayor densidad en el hipocampo, septum lateral, giro dentado, tallo cerebral y en algunas áreas de la corteza cerebral.

Están ausentes en el hipotálamo y la glándula pituitaria, los cuales tienen altas concentraciones de receptores tipo II. A los receptores tipo I se unen con la misma afinidad los mineralocorticoides y los glucocorticoides, y su función es regular el consumo de sal, la secreción de CRH y ACTH, la actividad locomotora, y los procesos cognoscitivos. También pueden modular conductas asociadas con los ritmos circadianos, como los ciclos de sueño – vigilia (Funder, 1991).

Los receptores tipo II son los “clásicos” receptores a glucocorticoides, fueron descubiertos en el hipocampo y septum. Están extensamente distribuidos en el cerebro, pero se concentran en el hipocampo, septum, amígdala, núcleo paraventricular del hipotálamo, ciertas áreas de la corteza cerebral y en el tallo cerebral, así como en las células corticotrópicas de la pituitaria anterior (Figura 1.8). Los receptores tipo II tienen una baja afinidad a glucocorticoides, a diferencia de los tipo I, y son sólo activados por altos niveles de glucocorticoides como los que se presentan durante el estrés. Estos proveen una retroalimentación negativa sobre la activación neural y endocrina generada por el estrés (McEwen, 1988; McEwen *et al.*, 1986).

Los receptores tipo II tienen la función de proteger al organismo de su propia respuesta al estrés (de Kloet *et al.*, 1987). Los glucocorticoides también funcionan como señales de retroalimentación negativa para inhibir respuestas inmunes.

Ambos tipos de receptores son regulados a la baja durante el estrés crónico (el cual se asocia con altos niveles de corticoesteroides), así como también en enfermedades como diabetes mellitus y durante el envejecimiento. El número de receptores tipo I también puede ser regulado por la ACTH, vasopresina y otros neuropeptidos (de Kloet *et al.*, 1987).

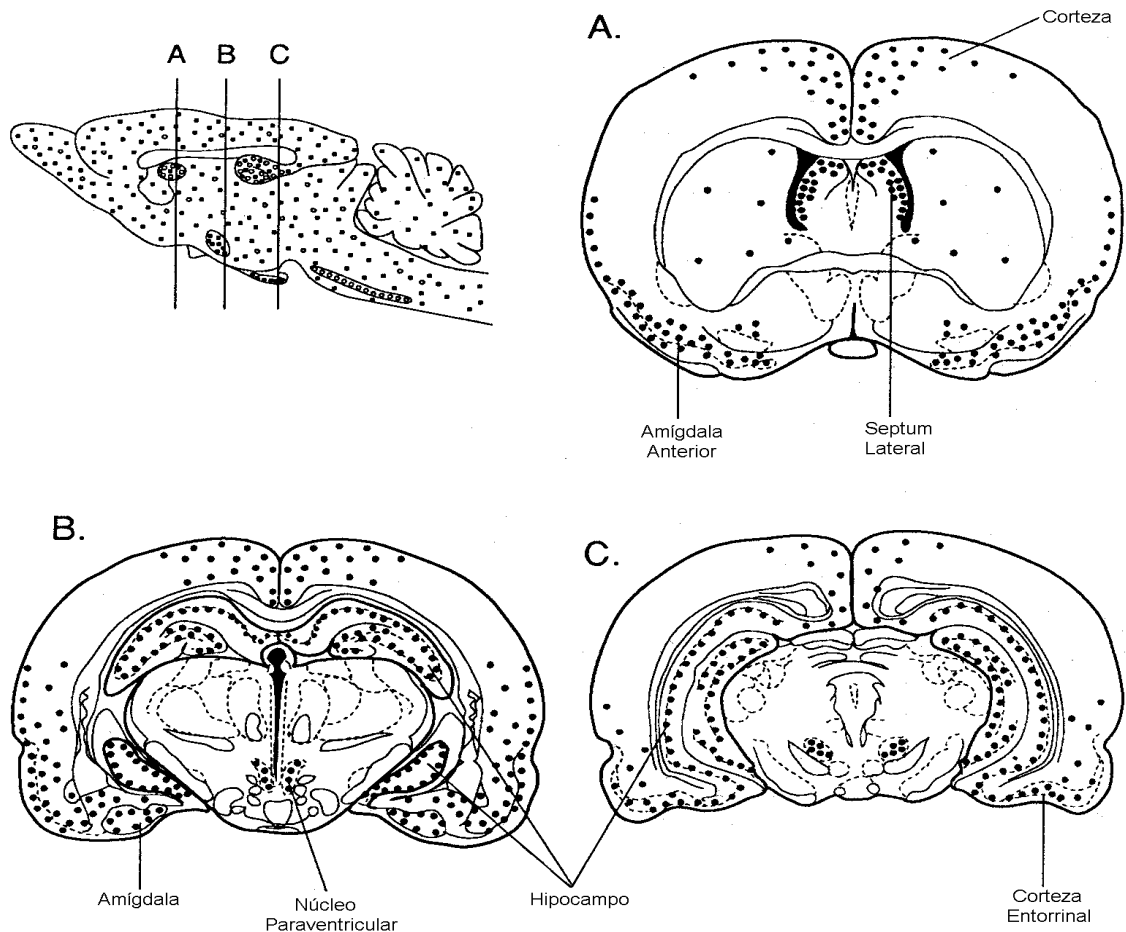


Figura 1.8. Distribución de receptores a glucocorticoides tipo II, en cerebro de rata (tomado de Brown, 1994).

Por otra parte, los receptores en el cerebro a glucocorticoides tipo I muestran variaciones a lo largo del día en ratones, presentándose el mayor número de receptores durante la noche (al final del periodo de luz), cuando la actividad pituitaria – adrenal se encuentra con mayor actividad (de Kloet *et al.*, 1987).

La presencia de receptores al cortisol en diferentes regiones cerebrales se ha relacionado con la participación de éstos en diversos procesos cognoscitivos.

### 1.8 Participación hormonal en funciones cognoscitivas

Las hormonas participan en la regulación del metabolismo, los procesos inmunológicos, la respuesta al estrés, aspectos psicológicos y procesos

cognoscitivos, esto se ha estudiado tanto en humanos como en animales. En distintos estudios se ha evaluado la relación de los glucocorticoides con diversos procesos cognoscitivos como la memoria, funciones ejecutivas, estados de ánimo, concentración y atención.

El hipocampo es una estructura involucrada en la formación de la memoria y se ha sugerido que los corticosteroides modulan la actividad de esta estructura. Se ha evaluado el efecto de la administración aguda de corticosteroides sobre los procesos de aprendizaje y memoria en animales (Lupien & McEwen, 1997), encontrándose que con altos niveles de glucocorticoides se degeneran las neuronas del hipocampo y se presenta deterioro en estos procesos cognoscitivos (Jöels & De Kloet, 1992).

Varios estudios han reportado que la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo, que refleja un incremento en la eficiencia sináptica que ocurre en respuesta a estimulación de alta frecuencia, es bloqueada por la administración de corticosterona (Dubrovsky *et al.*, 1987; Filipini *et al.*, 1991). Se ha sugerido que existe una relación dosis – dependiente entre los niveles de corticosteroides y el deterioro en la inducción de la LTP (Lupien & McEwen, 1997).

Por otra parte, también se ha demostrado que la remoción de las glándulas adrenales tiene efectos negativos sobre la conducta y varios autores han tratado de revertir estos efectos con la administración de glucocorticoides. Se ha encontrado que la administración de corticosterona restaura la conducta de aprendizaje, la conducta exploratoria, o los patrones de extinción inducidos por la adrenalectomía. A partir de estos resultados se propone la participación de los corticosteroides en los procesos de aprendizaje y memoria (Lupien & McEwen, 1997).

La mayoría de los estudios realizados en otras especies animales revelan efectos negativos de los corticosteroides sobre los procesos cognoscitivos como el retraso en la respuesta de evitación a choques o alteraciones en la memoria espacial (Lupien & McEwen, 1997).

Los efectos de los corticosteroides sobre la memoria involucran tanto a la fase de aprendizaje, como el intervalo de retención, la consolidación de la memoria y la recuperación de la información (Lupien & McEwen, 1997). Además, pudiera también tener efectos negativos sobre el alertamiento, la atención, y la integración sensorial.

En humanos se ha estudiado el efecto de las hormonas esteroides adrenales sobre la integración sensorial, y la adquisición y consolidación de la información (Lupien & McEwen, 1997).

Un estudio en el que se analizaron los efectos agudos de los corticosteroides sobre el proceso de memoria humana se enfocó en la relación dosis respuesta. Se probaron los efectos de la administración exógena de 5, 10, 20 y 40 mg de hidrocortisona sobre la memoria a largo y corto plazo. Los resultados del estudio mostraron que la hidrocortisona afecta el desempeño en tareas de memoria en función de la dosis administrada y la cantidad de estímulos dados en las pruebas de memoria. Los autores interpretan sus resultados como un efecto relacionado con la motivación y el alertamiento más que un efecto específico sobre la memoria (Beckwith *et al.*, 1986).

Otros estudios muestran que la administración oral de hidrocortisona (10 mg) producen un decremento significativo en el desempeño de pruebas de memoria declarativa sin tener efectos sobre la memoria no declarativa, esto sugiere que el cortisol actúa sobre neuronas hipocampales para inducir el déficit cognoscitivo (Kirschbaum *et al.*, 1996)

También se ha estudiado la relación entre las hormonas adrenocorticales sobre la atención y el estado de ánimo ante la presencia a estresores sociales. Los resultados muestran una alteración en el estado de ánimo y un rápido deterioro sobre la atención con las palabras de valencia negativa, pero no con las palabras de valencia positiva o neutrales (Ellenbogen *et al.*, 2002).

Otros autores han encontrado que la administración de cortisol tiene efectos negativos en la recuperación de la información con una valencia emocional (Wolf *et al.*, 2004). También se ha evaluado el efecto de la administración de dosis

agudas de hidrocortisona sobre la memoria de trabajo, encontrando que se presenta un deterioro en este proceso sin afectar la memoria declarativa o el alertamiento; los resultados sugieren que la memoria de trabajo es más sensible que la memoria declarativa a la elevación aguda de corticosteroides, lo cual podría explicar los efectos negativos de los corticosteroides sobre la adquisición y consolidación de la información (Lupien *et al.*, 1999)

Por otra parte, se ha estudiado la relación entre los niveles de estrógeno, progesterona, testosterona y cortisol, y diversos procesos cognoscitivos como, habilidades verbales, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, motoras y atención, en pacientes con esquizofrenia (Halari *et al.*, 2004; Hoff *et al.*, 2002). Los resultados muestran que los niveles de cortisol se asocian con un pobre desempeño en tareas que implican el procesamiento de la información (Halari *et al.*, 2004; Hoff *et al.*, 2002). Se ha encontrado que concentraciones altas de cortisol en plasma se asocian con un deterioro en la ejecución de tareas de memoria en hombres y mujeres con esquizofrenia (Newcomber *et al.*, 1991).

En sujetos sanos se ha reportado que la administración repetida de cortisol provoca alteraciones en la memoria episódica. Estos cambios se han asociado con los déficits cognoscitivos que se observan en enfermedades caracterizadas por la hipercortisolemia, como lo es la depresión (McAllister-Williams & Rugg, 2002). En contraste con la administración repetida de cortisol, se ha reportado que una sola dosis de cortisol no altera el desempeño conductual o los correlatos electrofisiológicos de la memoria episódica (Hsu *et al.*, 2003).

En otro estudio donde evaluaron los efectos de la administración de hidrocortisona sobre los procesos cognoscitivos se encontró que la administración de 30 mg de hidrocortisona altera el procesamiento de la memoria explícita y debilita el reconocimiento de caras, estos resultados fueron asociados con una mejor activación a estímulos novedosos. Los autores no encontraron ningún cambio en la memoria de trabajo, atención ni tampoco en el estado de ánimo. La facilitación sobre el procesamiento de estímulos novedosos se presenta porque la actividad neural puede servir como función adaptativa. Durante un evento estresor

debería ser más importante para un organismo detectar estímulos novedosos que el reconocimiento de estímulos que se han visto previamente (Monk & Nelson, 2002).

Estos resultados, sugieren que más que una relación entre los niveles de glucocorticoides y los procesos de memoria, pareciera que la relación se establece con los procesos de atención así como con sus subprocesos, como lo es el alertamiento. En diversos estudios se ha estudiado la relación entre los glucocorticoides y los procesos de atención y sus subprocesos (Beckwith *et al.*, 1983; Born *et al.*, 1987; Born *et al.*, 1989; Fehm-Wolfsdor *et al.*, 1993; Kopell *et al.*, 1970; Lupien & McEwen, 1997).

En el siguiente capítulo se describirá la relación entre el cortisol y los procesos de atención.

## 2. Los procesos de atención

### 2.1 Aspectos generales

De todos los sonidos, imágenes y gustos que captamos con nuestros sentidos, seleccionamos y atendemos cierta información e ignoramos el resto. La atención selectiva es un proceso que permite seleccionar información relevante y filtrar la información irrelevante. La atención puede ser ejercida sobre cualquier modalidad sensorial, no puede ser reducida a una definición, y tampoco puede ser ligada a una estructura anatómica o evaluada con una sola prueba.

El estudio de los mecanismos cerebrales de la atención se ha incrementado en las últimas décadas. Algunos de los trabajos más representativos en el estudio de la atención fueron los siguientes: en 1949, Moruzzi y Magoun, publicaron un trabajo experimental realizado en gatos, en el que demostraron que la estimulación eléctrica de una región del tallo cerebral producía una respuesta de alerta en el electroencefalograma (ver revisión en Meneses, 2001).

En 1953, Bremer demostró que la sección del tallo cerebral, a nivel del mesencéfalo, producía un estado conductual semejante al sueño. Estos estudios fueron la base para proponer la existencia de un sistema de alerta ubicado en el tallo cerebral, al que se le dio el nombre de sistema reticular activador ascendente. Este sistema no cumple funciones relacionadas con los aspectos perceptuales, sino que permite al organismo mantener un nivel de alerta necesario para que puedan llevarse a cabo procesos cognoscitivos de mayor complejidad. Posteriormente, varios estudios neuroanatómicos demostraron que en esa región del tallo cerebral se encuentran grupos neuronales cuyos axones se proyectan hacia diversas estructuras diencefálicas y de la corteza cerebral. Estas neuronas emplean principalmente noradrenalina, dopamina, acetilcolina y serotonina como neurotransmisores.

Posteriormente, Broadbent propuso la Teoría del Filtro, en ella se afirma que, en virtud de que continuamente se está recibiendo una gran cantidad de estímulos del ambiente y dado que el sistema nervioso tiene límites en la capacidad para procesar toda esta información, existe un mecanismo que permite



seleccionar sólo aquellos estímulos que son relevantes para la tarea que se esté realizando (Meneses, 2001).

## 2.2 Procesos implicados en la atención

A lo largo del tiempo se han propuesto distintas clasificaciones de los procesos asociados con la atención. Meneses (2001) propone que:

*“Una primera distinción de los elementos que constituyen a la atención sería entre el proceso de alertamiento y la atención selectiva (ver Figura 2.1). El alertamiento se refiere al estado transitorio que presenta el organismo en un momento particular, el cual determina la capacidad de respuesta a los estímulos ambientales, mientras que la atención selectiva hace alusión a los procesos relacionados con la selección y procesamiento de los estímulos relevantes”.*

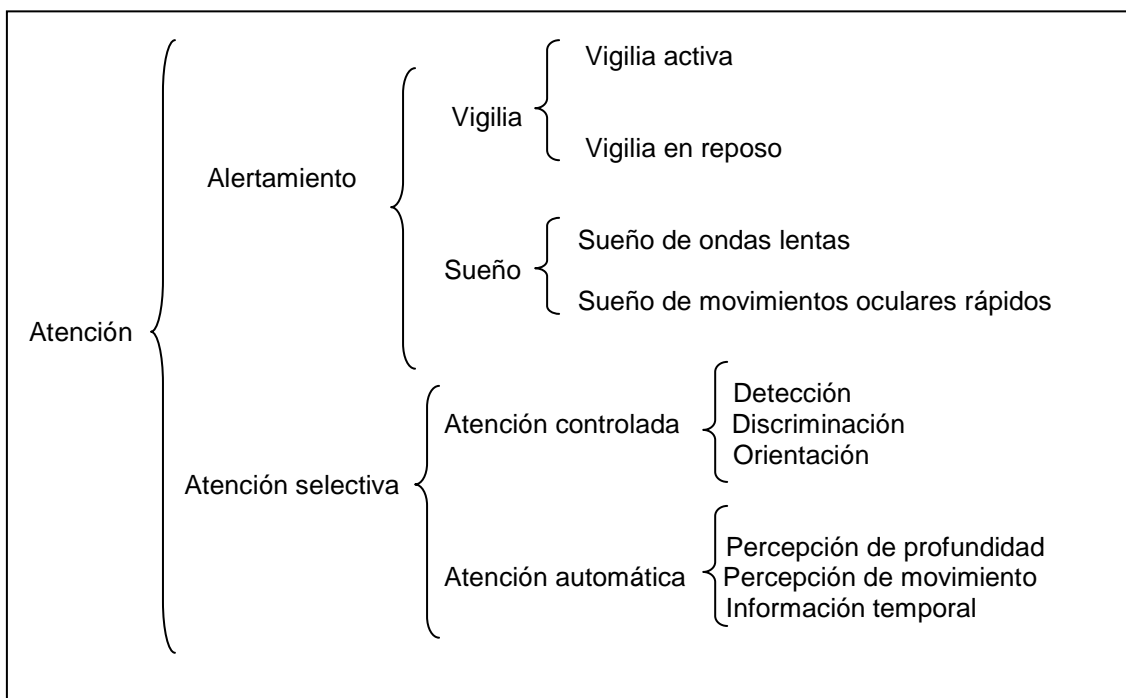


Figura 2.1. Algunos procesos implicados en la atención (Meneses, 2001).

En cada uno de estos subprocesos de la atención participan estructuras cerebrales y mecanismos neuronales distintos. El nivel de alertamiento varía en un continuo que abarca desde el estado de coma, en el cual el individuo no responde

a la estimulación sensorial, hasta estados asociados con situaciones de estrés en los cuales el alertamiento se encuentra en el mayor nivel posible. Sin embargo, en estados no patológicos, el nivel de alertamiento se ubica entre esos dos extremos y sus variaciones más evidentes se manifiestan en la alternancia del sueño y la vigilia, que se diferencian, en otras cosas, por el nivel de complejidad con el que se procesa la información sensorial (Meneses, 2001).

Se ha propuesto que la atención es controlada por dos sistemas recíprocos ambos sistemas se originan en la corteza frontal, convergen en la amígdala y finalmente influyen sobre estructuras hipotalámicas relacionadas con el nivel de alerta; el primer sistema está compuesto por la corteza frontal dorsolateral y tiene un efecto facilitador sobre el nivel de alerta y el segundo sistema se origina en la corteza orbitofrontal y representa una vía inhibitoria. Esta innervación recíproca actúa como un mecanismo modulador en el nivel de alerta (van Zomeren & Brouwer, 1994). Por otro lado, se ha propuesto que el alertamiento depende también de sistemas neuronales ubicados en regiones del tallo cerebral, así como también de núcleos específicos del tálamo, que tienen proyecciones difusas sobre amplias regiones corticales y subcorticales (Meneses, 2001).

Se ha propuesto que el sistema perceptual de un individuo es continuamente alimentado con información sensorial, pero la persona no puede atender de manera simultánea a toda la estimulación. Una función de la atención selectiva es reducir la cantidad de información que llega a los centros de procesamiento, para ello, selecciona la información relevante. El término atención selectiva se refiere a un aspecto de la atención que está altamente relacionada con enfocarse en una fuente de estimulación. La selección es el proceso por el cual le damos a algunos elementos de un estímulo mayor prioridad que otros, ésta siempre ocurre en un cuadro de referencia espacio – temporal (Cohen, 1995). La atención selectiva depende de mecanismos cerebrales ubicados en los núcleos de relevo talámicos y en diversas estructuras corticales.

Los dos elementos de la atención, el alertamiento y la atención selectiva, presentan una relación muy estrecha, ya que el estado de alertamiento afecta la eficiencia con la que ocurre la selección de estímulos y, a su vez, la detección de

un estímulo relevante puede incrementar el estado de activación general (Meneses, 2001). La atención selectiva, también se ha dividido en: controlada o voluntaria, esta última requiere un esfuerzo conciente para dirigir los recursos de atención hacia un estímulo relevante en el ambiente; otro elemento sería la atención no controlada o involuntario, el cual consiste en procesar automáticamente los estímulos, requiere poco esfuerzo, se da de manera rápida y se caracteriza por no emplear recursos de atención (Meneses, 2001).

La atención puede ser estudiada en cualquier modalidad sensorial. Una de las modalidades es la atención visuoespacial, la cual consiste en la selección de estímulos dentro del campo visual de un sujeto. Está bien establecido que la atención puede ser dirigida voluntariamente hacia locaciones particulares en la campo visual, esto da como resultado un procesamiento más eficiente. Esta facilitación en el procesamiento se refleja en una mejoría en la detección o discriminación de los estímulos atendidos y/o en la velocidad para identificar los estímulos (Mangun & Hillyard, 1995).

Además, podemos seleccionar objetos de interés basados en diversas características (color, forma, localización, etc.). La selección de objetos visuales con base en su ubicación es una estrategia eficiente de selección. Las locaciones pueden ser seleccionadas mediante conductas motoras, que incluyen, la orientación hacia el estímulo mediante movimientos sacádicos, movimientos de la cabeza, los brazos, o de las manos (Chelazzi & Corbetta, 2000). Aunque también puede dirigirse la atención hacia una región del campo visual sin la presencia de estos componentes motores, en los llamados procesos de atención encubierta (Posner & Petersen, 1990).

Una de las funciones asociadas al proceso de orientación visual es que mejora la detección del estímulos que se presentan en la parte del campo visual que se está atendiendo, observándose que se presenta un incremento en el número de aciertos y una reducción en el tiempo de reacción, aspectos que indican una mayor eficiencia en el procesamiento (Meneses, 2006).

Para estudiar este proceso Posner y colaboradores (1980), diseñaron una tarea que consiste en la detección de estímulos que se presentan a los lados de

un punto de fijación. En cada ensayo se presenta una pista que le indica al sujeto el lugar en el que aparecerá el estímulo prueba, sin embargo, a los largo de la tarea se intercalan ensayos en los cuáles la pista no se presenta o señala hacia el lado contrario de donde aparecerá el estímulo prueba.

En otros experimentos de atención visuoespacial, los sujetos observan un punto de fijación mientras los estímulos son presentados en locaciones predeterminadas en el campo visual izquierdo (CVI) y en el campo visual derecho (CVD). Las instrucciones para los sujetos son que atiendan a uno de los campos visuales y que responda cuando detecten un estímulo que ocurre ocasionalmente en la locación atendida. Los estímulos son presentados rápidamente, para que sea difícil para los sujetos detectar los estímulos infrecuentes sin que usen atención selectiva (Luck & Hillyard, 2000).

### **2.3 Modelos sobre la representación anatómica de la atención**

Se han presentado varios modelos que intentan relacionar los distintos subprocesos de la atención con circuitos cerebrales y mecanismos neuronales particulares. Estos modelos presentan numerosas similitudes y se complementan en diversos aspectos. A continuación se describen dos de los modelos más desarrollados.

Uno de los modelos propone una red neuronal, constituida por cuatro regiones cerebrales responsable de la atención visuoespacial (Mesulam, 1981). Esta red está conformada por las siguientes estructuras: la formación reticular, la corteza parietal posterior (dorso – lateral), la circunvolución del cíngulo y la corteza frontal (Ver Figura 2.2). Cada una de estas estructuras desempeña un papel diferente dentro del proceso de atención espacial. La formación reticular sería la encargada de incrementar y mantener un nivel de alertamiento adecuado, para permitir el funcionamiento óptimo de los sistemas de procesamiento. La corteza parietal posterior posee una representación espacial del mundo externo, que permite la orientación hacia los estímulos relevantes. La circunvolución del

cíngulo, también denominada el componente límbico, participa en la regulación de los aspectos motivacionales que intervienen en la selección de los eventos del ambiente que son relevantes para el sujeto. Finalmente la corteza frontal, en particular el área de los campos oculares frontales, sería la encargada de coordinar los programas motores requeridos para la orientación hacia los estímulos relevantes (movimiento de cabeza y ojos), así como también de las acciones motoras que conduzcan a alcanzar los objetivos previamente seleccionados dentro del campo visual (Cohen, 1995; Meneses, 2006; van Zomeren & Brouwer, 1994).

Por otro lado, el modelo de Posner, el cual sostiene que los procesos de la atención se sustentan en tres sistemas neuronales o redes neurales, que presentan una amplia relación entre sí, pero que se encuentran separados anatómicamente de los sistemas sensoriales relacionados con el procesamiento de estímulos: a) el sistema de vigilancia, b) el sistema de atención anterior y, c) el sistema de atención posterior (Posner y Petersen, 1990).

El sistema de vigilancia lo asocian con el incremento y el mantenimiento del nivel de alerta. Es el responsable de generar un nivel de alertamiento óptimo para permitir el procesamiento de señales relevantes. El sistema de atención anterior permite la detección de señales para el procesamiento consciente. El sistema de atención posterior participa en la orientación hacia los estímulos sensoriales que se presentan en el ambiente (Cohen, 1995; Meneses, 2006).

Posner y Petersen (1990), proponen que el sistema de atención posterior está constituido por tres estructuras: la corteza parietal posterior, el núcleo pulvinar del tálamo y el colículo superior. En conjunto estas estructuras están relacionadas con la orientación hacia estímulos visuales que resultan de interés para las personas (Ver Figura 2.3).

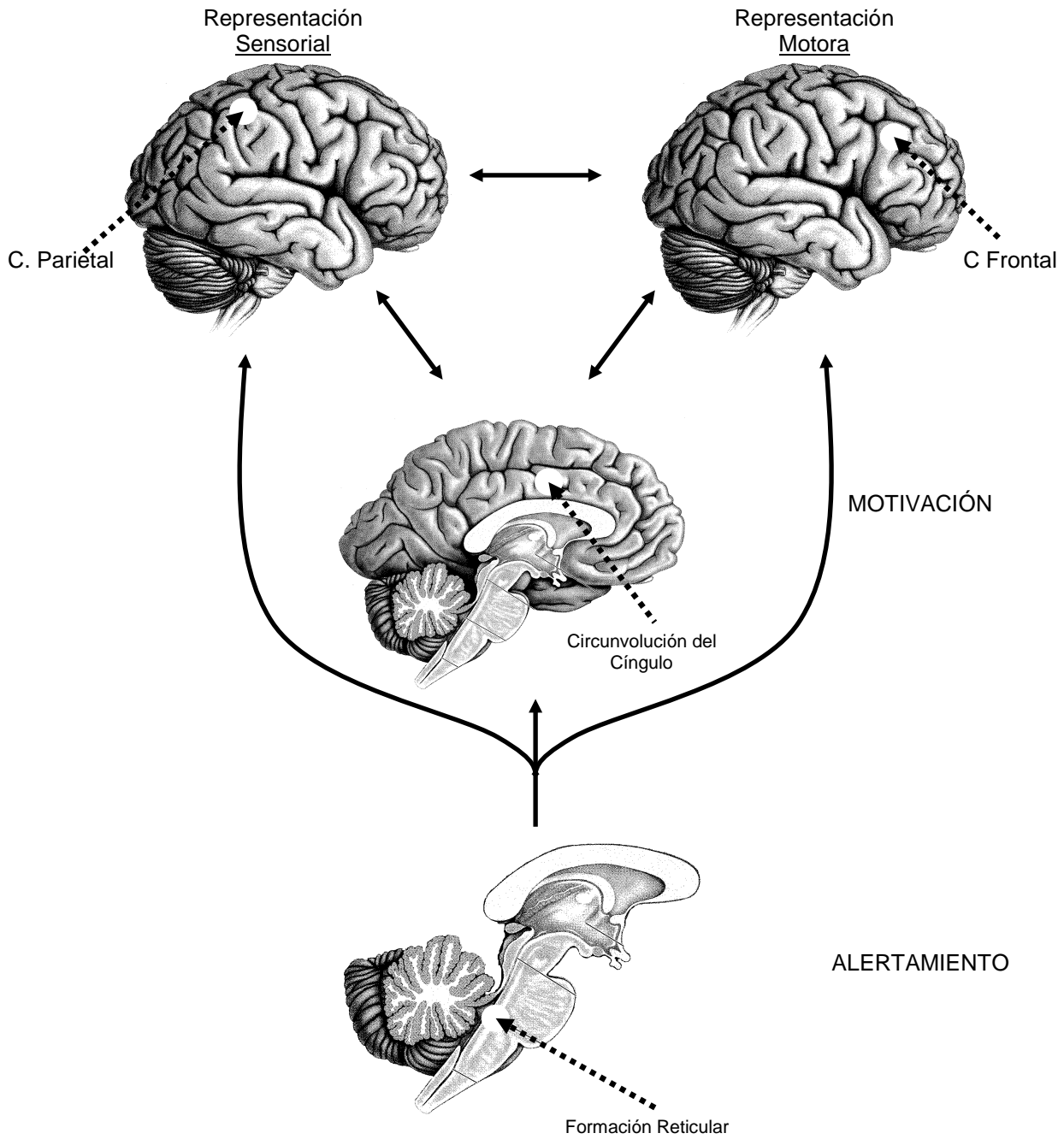
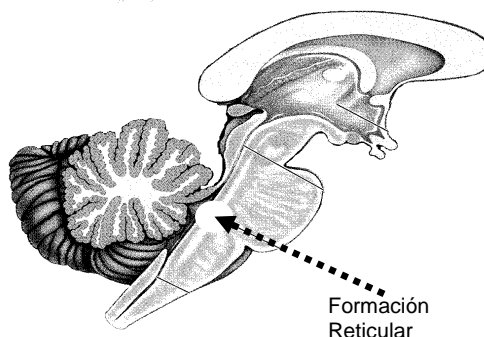
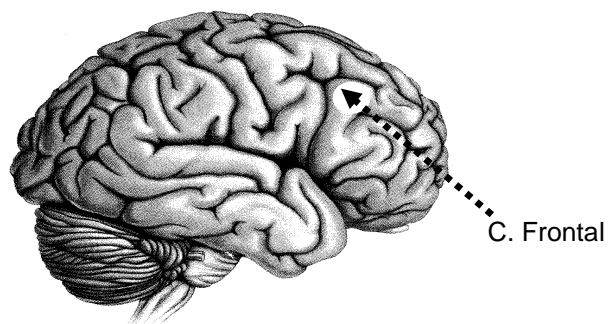
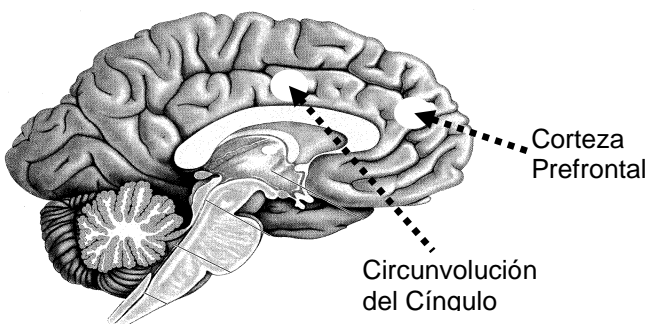


Figura 2.2. De acuerdo con Mesulam (1981), la red neuronal que participa en la atención visuoespacial está constituida por 4 regiones cerebrales, que tienen asociadas las siguientes funciones: (1) La formación reticular es la encargada de regular los niveles de alertamiento; (2) La circunvolución del cíngulo influye en la selección de aquellos elementos del ambiente que son relevantes para el sujeto; (3) La corteza parietal posee una representación sensorial del ambiente y participa en la orientación espacial de la atención; (4) La corteza frontal posee los programas motores requeridos para la orientación.

## SISTEMA DE VIGILANCIA



## SISTEMA ANTERIOR



## SISTEMA POSTERIOR

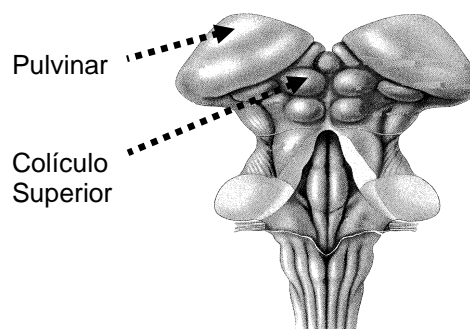
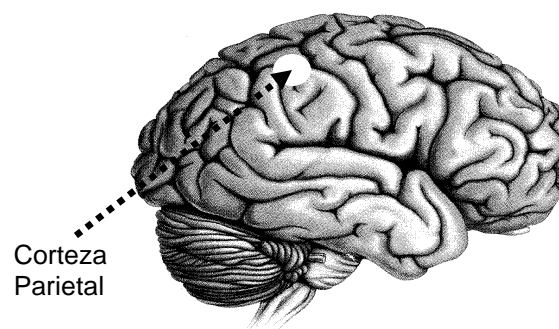


Figura 2.3. El modelo de Posner y Petersen (1990) propone tres sistemas implicados en la atención. El sistema de vigilancia lo asocia con la formación reticular del tallo cerebral y la corteza frontal del hemisferio derecho; el sistema de atención anterior, asociado con la detección de señales, está constituido por la corteza prefrontal, la circunvolución del cíngulo y el área motora suplementaria. Finalmente, el sistema de atención posterior, que participa en la orientación de la atención hacia los estímulos relevantes, estaría constituido por la corteza parietal posterior, el núcleo pulvinar del tálamo y el colículo superior.

## **2.4 Técnicas electrofisiológicas para el estudio de la atención**

Los métodos que existen para el estudio de la atención pueden clasificarse en cuatro tipos:

- a) Métodos conductuales, que permiten el diseño de tareas para evaluar de forma controlada algún subproceso de la atención;
- b) Métodos neuroanatómicos y funcionales (tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear dinámica o técnicas de marcaje radiactivo), que permiten determinar los niveles de activación de distintas regiones del cerebro durante la ejecución de tareas;
- c) Métodos bioquímicos, tienen la finalidad de determinar la función de los distintos sistemas de neurotransmisores en los procesos de atención;
- d) Métodos electrofisiológicos, que permiten evaluar la relación entre la actividad eléctrica cerebral y los distintos procesos cognoscitivos.

A su vez, las técnicas electrofisiológicas pueden ser divididas en: 1) El registro de actividad unitaria, que consiste en registrar la actividad eléctrica de una neurona durante la ejecución de tareas de detección o discriminación de estímulos. Debido a que es un método invasivo es sólo usado en animales; 2) El registro de la actividad eléctrica espontánea (registrada con el electroencefalograma, EEG), que registra la actividad eléctrica cerebral en humanos y animales durante la ejecución de tareas; y 3) El registro de los potenciales relacionados con eventos (PREs), que consiste en la extracción de la señal del EEG relacionada a un evento (Meneses, 2001).

La distinción entre la actividad “espontánea” o “de fondo” y la respuesta evocada por cambios ambientales es arbitraria, debido a que varios componentes de la actividad intrínseca son respuestas a eventos externos o procesos endógenos (como, eventos mentales). Sólo las respuestas que pueden ser claramente relacionadas en tiempo a un evento, son consideradas respuestas evocadas.

Los mecanismos fisiológicos de la atención selectiva pueden ser investigados mediante el registro de los PREs, que reflejan la actividad sincrónica neural asociada con eventos sensoriales, motores o cognoscitivos. Estos métodos



electrofisiológicos se aplican satisfactoriamente en el estudio de atención visuoespacial en humanos.

Para el registro de los PREs, se colocan electrodos sobre la superficie de la cabeza. La ubicación se determina con un procedimiento estandarizado, llamado el Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958). La señal que se registra con estos electrodos es llevada a un polígrafo, en el cual se puede ajustar la amplitud y frecuencia de las señales que se reciben. El número de regiones cerebrales que puede analizarse de manera simultánea depende de la capacidad del polígrafo, la cual puede ir desde 1 hasta 128 o más derivaciones.

Los PREs consisten en oscilaciones de voltaje, que usualmente son enmascaradas por la actividad electrofisiológica espontánea (Harmony, 1984). Uno de los procedimientos más ampliamente aplicado para extraer la señal asociada con el procesamiento de un estímulo es la promediación. Este procedimiento consiste en tomar una serie de muestras del EEG que ocurren después de presentar un estímulo. Cada muestra presenta una relación temporal específica respecto al estímulo que se presenta y contiene dos tipos de actividad: a) la oscilación que constituye la respuesta evocada, llamada “señal” y b) la actividad de fondo, que refleja otros procesos neuronales, es llamada “ruido”. El proceso de eliminación del “ruido” consiste en promediar la respuesta que ocurre ante un estímulo determinado y así poder obtener la “señal” de la respuesta eléctrica producida por el estímulo.

La presentación de estímulos debe repetirse un suficiente número de veces para que, mediante la obtención del promedio, se elimine la actividad eléctrica espontánea y se pueda observar sólo la actividad asociada con el estímulo (Meneses, 2001).

Los PREs tienen una alta definición temporal, no produce daños en el sistema nervioso central y permite correlacionar los patrones eléctricos de actividad cerebral con procesos cognoscitivos complejos.

Los PREs están constituidos por distintos componentes que representan procesos sensoriales o cognoscitivos que ocurren a una determinada latencia

debido al tiempo de transmisión en el sistema sensorial que fue estimulado (Harmony, 1984).

Los componentes asociados a los PREs producidos por estímulos auditivos, se pueden dividir en tres rangos de latencia. Componentes de tallo cerebral (1.5-10 msec), que reflejan la transmisión de información aferente en el sistema sensorial; componentes de latencia media (50-200 msec), que reflejan el procesamiento inicial de información aferente en la corteza, y proveen información respecto al procesamiento sensorial y la atención; componentes de latencia larga (200-500 msec), particularmente llamados componentes tardíos, asociados a una variedad de procesos cognoscitivos complejos (ver Figura 2.4).

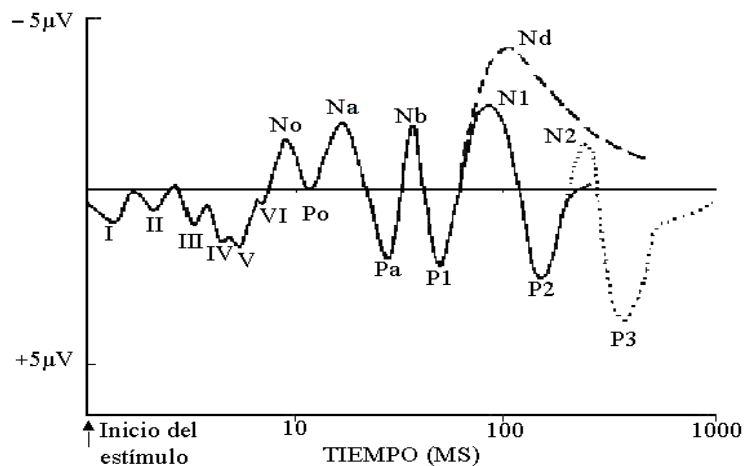


Figura 2.4. Componentes de los Potenciales Relacionados con Eventos producidos por la aplicación de estímulos auditivos (Kutas & Hillyard, 1980).

## 2.5 Componentes asociados a la atención visuoespacial

Como mencionamos anteriormente, la atención puede ser dirigida voluntariamente hacia locaciones particulares en la campo visual, esto da como resultado un procesamiento más eficiente de estímulos que se presentan en el sitio atendido (Mangun & Hillyard, 1995).

La tarea experimental que se emplea con mayor frecuencia para estudiar la atención visuoespacial consiste en lo siguiente:

- a) Los sujetos deben mantener fija su vista en un punto que se encuentra en el centro de la pantalla.

- b) Mientras los sujetos mantienen su vista en el punto de fijación, se presentan estímulos a la izquierda o derecha del campo visual. Usualmente se presentan dos tipos de estímulos, que difieren en alguna característica, por ejemplo, el tamaño, el color o la forma. Estos estímulos se presentan a una tasa alta (2 a 3 por segundo) y de manera aleatoria, de modo que el sujeto no puede predecir el sitio en el que se presentarán.
- c) Previamente se instruye a los sujetos a que respondan ante la presencia de uno de los estímulos, cuando éste se presente en uno de los campos visuales (el lado atendido).
- d) Se registran los potenciales relacionados con eventos (PREs) ante los estímulos presentados en el lado atendido y en el lado no atendido.
- e) Se comparan los PREs registrados por los estímulos presentados en el sitio atendido, con los PREs registrados por los estímulos presentados en el mismo sitio, cuando la atención del sujeto es dirigida hacia la región contralateral del campo visual.

La aplicación de la técnica de los PREs ha mostrado que el locus de selección opera en estadios tempranos del procesamiento, ya que los componentes tempranos muestran una mayor amplitud cuando los estímulos son atendidos.

Durante la ejecución de esta tarea se presentan distintos componentes, en un rango de latencia de 50 a 300 mseg después de la presentación de los estímulos. Los componentes de los PREs que se han estudiado en este tipo de tareas son, el P1 (entre 90 y 140 mseg), el N1 (entre 160 y 190 mseg), el P2 (200-250 mseg) y el N2 (260-300 mseg) (Di Russo *et al.*, 2003; Hillyard & Mangun, 1993; Luck *et al.*, 2000) (ver Figura 2.5).

Cuando los estímulos son atendidos los PREs muestran un incremento en las ondas P1, N1 y N2 (y en algunos trabajos se reporta también el incremento de la onda P2) comparados con los componentes registrados ante los mismos

estímulos cuando éstos fueron ignorados. El efecto en la atención se manifiesta como una modulación en la amplitud de los componentes, sin cambio en su latencia, polaridad o forma de la onda. Debido a que el resultado es consistente con un mecanismo de compuerta sensorial, se ha propuesto que el principal efecto de la atención sobre los generadores neurales de estos componentes evocados sensoriales es simplemente incrementar o decrementar su nivel de activación. Se ha sugerido que los cambios relacionados con la atención son el resultado de influencias neurales descendentes sobre las estructuras que generan los componentes tempranos de los PREs (Mangun & Hillyard, 1990).

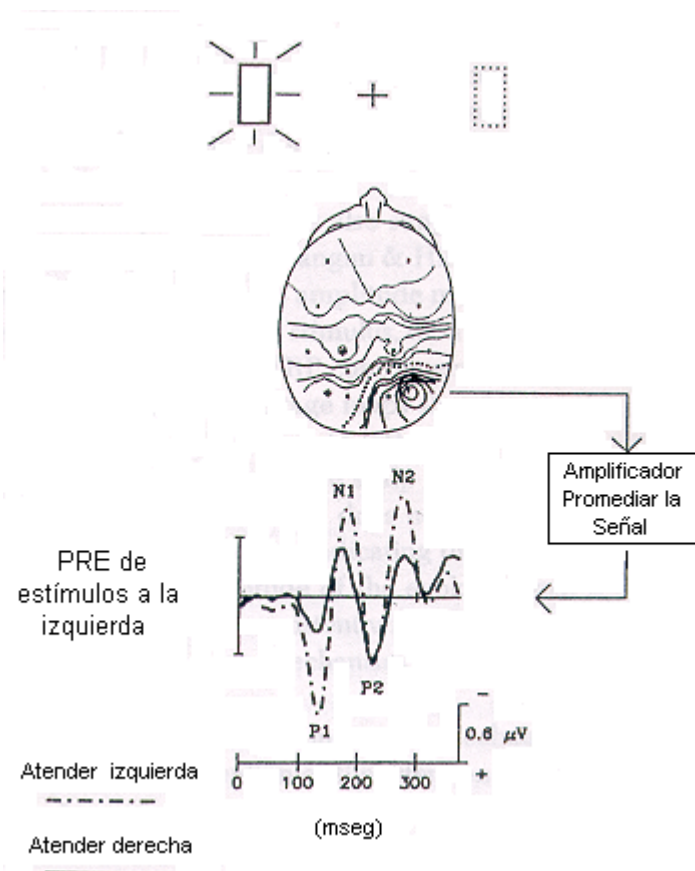


Figura 2.5. Componentes de los PREs registrados durante la ejecución de una tarea de atención visuoespacial. Ante los estímulos atendidos se presenta una mayor amplitud de varios componentes registrados en el lóbulo occipital contralateral (tomado de Mangun y Hillyard, 1990).

En experimentos de atención visuoespacial, se ha reportado que los componentes P1 y N1, son de mayor amplitud cuando los estímulos son atendidos. Existen varias razones para creer que la modulación en la amplitud del

componente P1, asociado con la atención espacial, refleja una modulación perceptual. Primero, el componente P1 se genera en regiones de la corteza occipital. Segundo, este efecto típicamente comienza entre los 70 y 90 mseg después de la presentación del estímulo, que refleja la activación en la modalidad sensorial. Tercero, los efectos de esta naturaleza han sido observados sólo en estudios de atención espacial y no han sido observados cuando los estímulos atendidos y no atendidos son presentados en la misma locación, y la cualidad sensorial a la que se atiende difiere en otras características, como el color. El efecto de la atención sobre el componente P1 es independiente de la relevancia de los estímulos, ya que la modulación en la amplitud del componente P1 es observada ante todos los estímulos (prueba no prueba), presentados en la región atendida y aún para los estímulos irrelevantes que son ocasionalmente presentados en esta locación (Luck & Hillyard, 2000).

## **2.6 Modulación hormonal de los potenciales cerebrales asociados con la atención**

Existen diversos factores que pueden tener una influencia en los procesos de atención como: el nivel de motivación de un individuo para atender o ignorar un estímulo, el nivel de alertamiento y diversas hormonas que pudieran participar en la modulación de los procesos de atención.

El efecto de las hormonas en los procesos de atención selectiva ha sido corroborado en estudios en donde se evalúan específicamente tareas de atención selectiva, mediante el empleo de técnicas electrofisiológicas y conductuales.

Las interpretaciones procedentes de los estudios sobre los cambios que inducen los glucocorticoides sobre los PREs en diferentes estudios son diversas. Por una parte, suponen que se trata de un efecto no específico relacionado con el umbral en la detección de estímulos y, por otro lado, efectos sobre la atención selectiva (Born, 1987).

Pacientes con insuficiencia adrenocortical muestran un incremento en el umbral de detección sensorial, y el tratamiento con esteroides regresa su umbral de detección a los límites normales (Henkin *et al.*, 1967). También se ha observado que este tipo de pacientes, sin tratamiento farmacológico, presentan latencias más cortas en los componentes tardíos de los PREs, en comparación con pacientes que han recibido tratamiento farmacológico (Ojemann & Henkin, 1967). La falta de glucocorticoides, que parece incrementar el umbral sensorial, ha sido asociada con un déficit en la integración de la información sensorial, por ejemplo, los pacientes con insuficiencia adrenocortical sin tratamiento fueron menos capaces para reconocer acústicamente palabras correctas, y su desempeño regresó a la normalidad después del tratamiento con glucocorticoides (Lupien & McEwen, 1997). La conclusión fue que la falta de glucocorticoides perjudican la agudeza sensorial (Henkin *et al.*, 1967).

En pacientes con enfermedad de Addison, los cuales presentan una disminución en la producción de glucocorticoides, la administración exógena de glucocorticoides produce cambios en los potenciales relacionados con eventos durante el umbral de detección, comparados con controles normales. Los resultados se interpretan como un efecto no específico relacionado con el alertamiento o un efecto sobre la atención selectiva (Beckwith *et al.*, 1983; Born *et al.*, 1988; Fehm-Wolfsdor *et al.*, 1989; Henkin *et al.*, 1967; Kopell *et al.*, 1970).

Los primeros trabajos publicados sobre el efecto de la administración aguda de corticosteroides en humanos sanos encontraron una influencia negativa con la infusión aguda de cortisol (3 mg/Kg. peso corporal) sobre la latencia de los potenciales evocados visuales y sobre la estimación del tiempo (Kopell *et al.*, 1970). La conclusión de estos resultados es que el cortisol podría hacer más lento el reloj interno (hipoalertamiento) y decrementar la habilidad de los sujetos de atender diferencialmente a ciertos estímulos visuales (atención selectiva) (Lupien & McEwen, 1997). Estas sugerencias después fueron apoyadas por estudios usando potenciales evocados auditivos (Beckwith *et al.*, 1983; Born *et al.*, 1988) y en tareas de detección de sabores (Fehm-Wolfsdor *et al.*, 1989).

Otros autores, observaron los efectos del incremento fisiológico de los niveles de glucocorticoides en plasma sobre el procesamiento de estímulos, y encontraron que los glucocorticoides reducen la amplitud del componente N1 de los PREs, asociándolo como una reducción en el alertamiento (Lupien & McEwen, 1997).

Born y sus colaboradores (1987), estudiaron la influencia de los glucocorticoides sobre diferentes aspectos del procesamiento de estímulos en sujetos sanos, evaluando los componentes de los PREs en un paradigma de escucha dicótica. Encontraron que la administración de glucocorticoides disminuye la amplitud del componente N1, que se ha relacionado con el grado de reactividad cortical ante la detección de los estímulos; también disminuye la negatividad de desigualdad (MMN), onda que ocurre sólo cuando un estímulo difiere de otro y es precedido por una secuencia de estímulos homogéneos. Estos resultados sugieren que los glucocorticoides no sólo actúan sobre estímulos que inducen alertamiento (N1), sino que también disminuyen la sensibilidad al cambio de estímulos en el ambiente (MMN). También proponen que la acción de los glucocorticoides sobre los PREs refleja una alteración en el procesamiento automático de los estímulos y la detección del cambio de los estímulos en el ambiente, presumiblemente indicando una reducción en la sensibilidad de los sistemas sensoriales (Born *et al.*, 1987).

Por otra parte, la administración aguda de corticosteroides en sujetos sanos produce un incremento en la latencia de los potenciales evocados visuales y sobre la estimación del tiempo. La conclusión de estos resultados fue que el cortisol puede haber retrasado el ritmo del reloj interno causando un hipoalertamiento y un decremento en la habilidad de los sujetos para atender diferencialmente a ciertos estímulos visuales causando un decremento sobre la atención selectiva (Kopell *et al.*, 1970).

En un intento por diferenciar entre dos procesos, el alertamiento y la atención selectiva, y su relación con los glucocorticoides, se estudiaron diferentes aspectos del procesamiento de estímulos y, como indicadores, se registraron los componentes de los potenciales relacionados con eventos en un paradigma de escucha dicótica. Los resultados muestran una reducción en la amplitud de los componentes que se han relacionado con la sensibilidad cortical y el estado de alerta, aunque no encontraron diferencias en los componentes relacionados con la atención selectiva. La conclusión fue que el incremento en los niveles de cortisol en plasma produce una acción inhibitoria sobre el procesamiento de los estímulos producido por un bajo nivel de alerta (Born *et al.*, 1987).

También se estudió si las respuestas auditivas del tallo cerebral (ABRs) en humanos, las cuales reflejan la activación de los distintos relevos de la vía auditiva, son sensibles a cambios en las concentraciones de cortisol. Para ello se registraron los ABRs después de la administración de 50 mg de hidrocortisona en hombres adultos. La administración de hidrocortisona produjo una reducción significativa en la latencia de las ondas III, V y VI cuando se usaron estímulos de baja intensidad. Los resultados indican que la administración de glucocorticoides decrementa los umbrales auditivos (en particular a los estímulos de baja intensidad presentados a una tasa lenta), al ejercer una influencia excitatoria sobre las neuronas auditivas del tallo cerebral (Born *et al.*, 1989).

Por otro lado, pareciera que las variaciones en el ciclo circadiano tienen relación con los procesos cognoscitivos. En un estudio se midió el efecto de la administración oral de 50 mg de hidrocortisona en una tarea de recuerdo libre en sujetos jóvenes normales en la mañana, cuando los niveles de cortisol endógeno están en su pico, y en la noche, cuando se presenta la menor concentración. En un estudio preliminar, donde se administró un tratamiento placebo se encontró un alto desempeño cognoscitivo por la mañana, comparada con la noche. Los resultados de este estudio mostraron que la administración de hidrocortisona suprime el alto desempeño cognoscitivo que se observaba por la mañana, y no



tiene efecto sobre el desempeño cognoscitivo cuando es administrada por la noche. Esto sugiere una relación en forma de U-invertida entre los niveles de cortisol y el desempeño cognoscitivo. Por el contrario, la administración de la misma dosis de hidrocortisona en la noche, cuando los niveles endógenos de cortisol son muy bajos, no fueron suficientes para incrementar el desempeño cognoscitivo (Fehm-Wolfsdor *et al.*, 1993; Lupien & McEwen, 1997). Sería importante repetir el mismo estudio con diferentes dosis de hidrocortisona por la mañana y por la noche para aclarar la relación entre las variaciones endógenas de los niveles de cortisol y el desempeño cognoscitivo.

De esta manera, podemos observar que tanto la ausencia de cortisol, como su incremento por arriba de los niveles fisiológicos, produce un deterioro en la detección de estímulos, sin embargo, no se han evaluado las variaciones que ocurren dentro de los rangos fisiológicos a lo largo del ciclo circadiano.

### 3. Planteamiento del problema

Los glucocorticoides, modulan diversos procesos metabólicos, por ejemplo, a nivel periférico afectan el metabolismo de las grasas y la glucosa (Stone *et al.*, 2001), también modulan la respuesta inmune y son un potente inhibidor de las respuestas inflamatorias (Benjamini *et al.*, 1996). Además, se ha propuesto que participan en la regulación de funciones en el sistema nervioso central (Born *et al.*, 1987). Los niveles de glucocorticoides sirven como indicadores de estados fisiológicos como el estrés (Kirschbaum & Hellhammer, 1989), y además modulan las respuestas emocionales, el estado de ánimo y las funciones cognoscitivas (Schmidt-Reinwald *et al.*, 1999). Se ha reportado que el incremento en los niveles de glucocorticoides, pueden afectar tanto a los procesos de memoria (Newcomber *et al.*, 1991) como a la atención selectiva (Born *et al.*, 1989; Monk & Nelson, 2002).

Estos efectos se han explicado por la presencia de receptores a glucocorticoides en el cerebro, los cuales se han encontrado en la corteza frontal, el cerebelo, el hipotálamo, el hipocampo, el septum, la amígdala y el tallo cerebral (McEwen, 1988; McEwen *et al.*, 1986; Seckl *et al.*, 1991; Watzka *et al.*, 2000). Algunas de estas estructuras participan en los procesos de atención (Meneses, 2001; Mesulam, 1981; Posner & Petersen, 1990).

Se ha encontrado que tanto la falta de glucocorticoides, en patologías como la enfermedad de Addison, y el incremento por encima de los niveles fisiológicos, con la administración exógena de glucocorticoides o inducida por el estrés, producen un deterioro en el desempeño de tareas cognoscitivas, reflejándose este deterioro tanto en parámetros conductuales como fisiológicos. (Beckwith *et al.*, 1986; Born *et al.*, 1988; Brown, 1994; Fehm-Wolfsdor *et al.*, 1989; Henkin *et al.*, 1967; Kopell *et al.*, 1970; Lupien & McEwen, 1997; McEwen, 1988).

Por otra parte, se ha reportado que la liberación de hormonas del eje HPA dependen de un ritmo circadiano, mediado por el núcleo supraquiasmático del

hipotálamo (Posener *et al.*, 1996). En individuos sanos, los niveles de cortisol son usualmente altos al despertar y se produce un aumento abrupto en las primeras horas del día, posteriormente los niveles de cortisol disminuyen notoriamente por la tarde (Stone *et al.*, 2001).

Tanto la ausencia de cortisol como el incremento en los niveles fisiológicos, produce un deterioro en la detección de estímulos, sin embargo sería importante evaluar si las variaciones dentro del rango fisiológico que se producen durante el ciclo circadiano, afectan los procesos de atención selectiva evaluados a través del registro de los potenciales relacionados con eventos y la ejecución conductual.

## 4. Objetivos

### **Objetivo general.**

El objetivo de este trabajo fue conocer la relación entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol en saliva y los procesos de atención selectiva en sujetos sanos.

### **Objetivos específicos.**

- Observar si los niveles de cortisol se relacionan con la ejecución de una tarea de atención visuoespacial, a través del análisis del tiempo de reacción y el número de aciertos.
- Determinar si las variaciones circadianas en los niveles de cortisol en saliva se relacionan con la amplitud y latencia de los componentes P1, N1, P2 y N2, registrados durante una tarea de atención visuoespacial.

### **Hipótesis**

- a) Las variaciones en los niveles de cortisol en saliva se correlacionarán en forma positiva con el número de aciertos y en forma negativa con el tiempo de reacción.
- b) A mayor concentración en los niveles de cortisol en saliva, se presentará una mayor amplitud en los componentes relacionados con los procesos de atención selectiva (P1, N1, P2 y N2).
- c) La latencia en la cual se presentarán los componentes de los potenciales no tendrá cambios asociados con las variaciones en los niveles de cortisol.

## 5. Trabajo Experimental

### 5.1 Sujetos

En el estudio participaron 14 sujetos voluntarios del sexo masculino, con edades comprendidas entre 18 y 31 años. Los sujetos evaluados tenían que cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Debían tener un promedio de 7 horas de sueño la semana anterior al estudio.
- No debieron consumir alcohol ni café en las 48 horas previas al estudio.
- No debían fumar tabaco durante el experimento, ya que la nicotina activa el eje HPA (Kirschbaum *et al.*, 1997)
- Además, no debían estar consumiendo ningún tipo de fármaco que pudiera interferir con los niveles de cortisol, como por ejemplo metilfenidato, el cual se ha demostrado que incrementa los niveles de cortisol (Kariyawasam *et al.*, 2002).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Que presentaran un gran número de artefactos en el registro electrofisiológico; al menos debían tener 90 segmentos libres de artefactos por cada condición experimental (atender al lado izquierdo y derecho), ya que con ese número de segmentos se obtiene una buena morfología de los PREs.
- Que no completaran el número de evaluaciones.

### 5.2 Muestras de saliva

Para determinar el ciclo circadiano en los niveles de cortisol, obtuvimos 8 muestras de saliva durante dos días consecutivos en los siguientes tiempos: una muestra antes de irse a dormir (22 hrs.), otra al momento de despertar (8 hrs.) y a partir de ese momento, cada media hora durante 2 horas; posteriormente se tomaron muestras cada cuatro horas (14, 18 y 22 horas) (Figura 5.1).



Figura 5.1. Tiempo en el que se tomaron las 16 muestras de saliva durante los dos días consecutivos, suponiendo en este caso que el sujeto despertó a las 8 am. Las flechas indican los momentos del día en que se tomaron las muestras.

Antes de tomar cada muestra los sujetos se enjuagaron la boca con agua dos veces para remover partículas de comida; además no consumieron alimentos ni se lavaron los dientes una hora antes de cada toma. Colectamos las muestras en un tubo de plástico de polipropileno de 1.7 ml. y éstas se mantuvieron congeladas a  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta que se analizaron.

### 5.3 Tarea de atención visuoespacial

Aplicamos una tarea de atención visuoespacial solamente durante el segundo día experimental, de modo que el primer día pudimos registrar el ritmos circadiano de cortisol en ausencia del estrés que pudiera haber sido inducido por la tarea, aunque en el segundo día experimental las muestras de saliva siempre se obtuvieron antes de la aplicación de la tarea.

Los estímulos que constituyen la tarea de atención visuoespacial los presentamos en una pantalla de una computadora, utilizando el programa EsVis 2004\_1 (Zarabozo, 2001). Los estímulos que presentamos fueron triángulos, localizados a 5 grados a la derecha o la izquierda del punto de fijación y 5 grados por encima del plano horizontal (Figura 5.2). La duración de los estímulos fue de 100 msec, con un intervalo interestímulo (IIE) aleatorio entre 300 y 600 msec. Se presentaron dos tipos de estímulos: un triángulo con el vértice hacia arriba, que se

presentó en el 90% de los ensayos y un triángulo con el vértice invertido, que se presentó en el 10% de los ensayos que constituyeron la tarea.

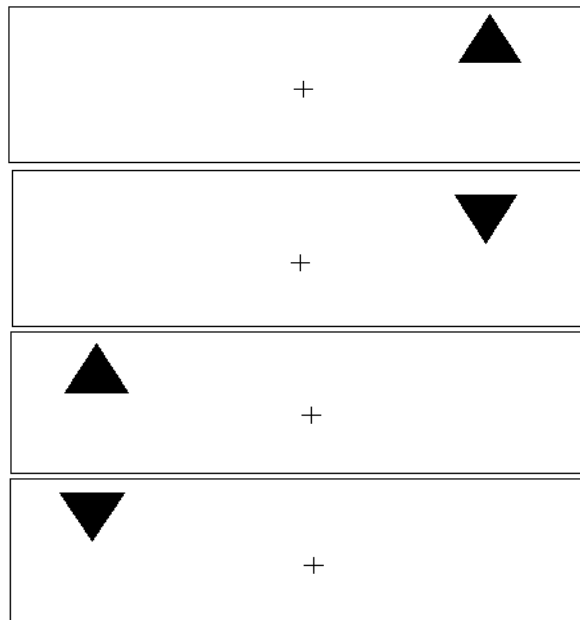


Figura 5.2. Ejemplo de los cuatro estímulos que se presentaron durante la tarea de atención visuoespacial.

Previo a la aplicación de la tarea, a los sujetos se les dio la instrucción de que mantuvieran la vista en el punto de fijación localizado en el centro de la pantalla, que dirigieran su atención (sin mover sus ojos) hacia los estímulos que aparecieran a uno de los lados del campo visual y que oprimieran un botón cuando apareciera el triángulo con el vértice hacia abajo (estímulo prueba), en la locación a la que estaba atendiendo.

En cada una de las muestras obtenidas a lo largo del día, a los sujetos les presentamos 3 secuencias de estímulos en cada condición (atender izquierda y atender derecha) en orden contrabalanceado. En cada secuencia les presentamos 180 estímulos. La duración de una secuencia fue de 1.5 minutos. Entre cada secuencia le dimos a los sujetos aproximadamente 1 minuto de descanso.

Se enfatizó a los sujetos la importancia de mantener la vista en el punto de fijación durante la tarea. Se les dio por escrito las siguientes instrucciones:

*Se te presentará una cruz en el centro de la pantalla (+). Deberás mantener todo el tiempo la vista fija en la cruz. Deberás atender a los estímulos que se presenten en uno de los campos visuales izquierdo*

*o derecho (se te indicará al inicio de la sesión a que lado atender). Deberás oprimir un botón del ratón cada vez que se presente un triángulo con el vértice apuntando hacia abajo, solamente en el lado del campo visual al que estás atendiendo, nunca cuando se presente en el lado que NO estás atendiendo. Debes mantener tu vista fija en el centro de la pantalla (+). Trata de no moverte mucho ni parpadear durante la presentación de los estímulos y de responder lo más rápido y preciso que puedas al estímulo prueba.*

#### **5.4 Registro electrofisiológico**

Para el registro de los PREs colocamos electrodos de oro en las regiones Fz, Cz, Pz, Oz, O1 y O2, de acuerdo al Sistema Internacional 10/20 (Jasper, 1958). Como referencia colocamos electrodos cortocircuitados en los mastoides y, para el registro de los movimientos oculares, colocamos electrodos en el canto superior externo del ojo derecho y en el canto inferior externo del ojo izquierdo.

Para el registro electroencefalográfico utilizamos un Polígrafo Grass modelo 79 con 8 canales, empleando filtros analógicos en 1 y 100 Hz. Utilizamos una computadora Pentium II para capturar la señal, a través de un convertidor A/D de 12 bits. Las señales fueron capturadas con una frecuencia de muestreo de 256 Hz, capturando 300 mseg posteriores al estímulo.

#### **5.5 Cuestionario para determinar el desempeño diurno o nocturno**

Se aplicó el cuestionario elaborado por Horne y Österberg (1976) a cada uno de los sujetos para determinar en que momento del día consideran que era mejor su nivel de ejecución y desempeño (ANEXO 1). Dependiendo del puntaje que obtuvieron en el cuestionario de 18 ítems se clasificó a los sujetos como: definitivamente tipo nocturno (12-26 puntos), moderadamente tipo nocturno (27-37 puntos), ningún tipo (38-54 puntos), moderadamente tipo matutino (55-65 puntos) o definitivamente tipo matutino (66-85 puntos). Los sujetos respondieron el cuestionario al final del experimento.



## 5.6 Procedimiento

Se les explicó a los sujetos el objetivo y los procedimientos del experimento y, en caso de que aceptaran participar se les aplicó un cuestionario para evaluar si cubrían los criterios de inclusión, finalmente, firmaron una carta de consentimiento.

Con la finalidad de registrar el nivel de cortisol en saliva a lo largo del día y con el objetivo de controlar factores que pudieran influir en los niveles de cortisol como el estrés, los sujetos permanecieron en el laboratorio dos días y dos noches consecutivas. Además, estas condiciones nos permitieron aplicar la tarea de atención espacial justo después del momento de despertar.

Con el fin de determinar en cada sujeto el ritmo circadiano en la secreción de cortisol, durante el primer día del experimento obtuvimos ocho muestras de saliva (Ver figura 5.1), sin aplicar la tarea conductual.

Posteriormente, a las 21 hrs. de ese mismo día le colocamos los electrodos al sujeto, para reiniciar con la recolección de muestras de saliva a las 22 hrs. Desde este momento le aplicamos la tarea conductual y registramos los potenciales relacionados con eventos inmediatamente después de la obtención de las muestras de saliva, las cuales fueron obtenidas en las mismas condiciones que las del primer día experimental (Ver Figura 5.1).

Con la finalidad de controlar el efecto de aprendizaje de la tarea, aplicamos un diseño de cuadrado latino, para ello, dividimos la muestra en 3 subgrupos y en cada uno de ellos iniciamos con la aplicación de la tarea de atención visuoespacial en horas diferentes. Un grupo empezó la tarea a las 22 hrs. (n=5), otro grupo empezó la tarea a las 14 horas (n=4) y un último grupo empezó la tarea al despertar (n=5) (Figura 5.3).

Orden de la tarea por grupos

	22 hrs	8 hrs	8:30	9 hrs	9:30	10 hrs	14 hrs	18 hrs
Grupo 1 (n=5)	1	2	3	4	5	6	7	8
Grupo 2 (n=4)	3	4	5	6	7	8	1	2
Grupo 3 (n=5)	8	1	2	3	4	5	6	7

Figura 5.3. Orden en la que presentó la tarea cada uno de los grupos. El grupo 1 comenzó a las 22 hrs., el grupo 2 a las 14 hrs. y el grupo 3 al despertar.

## 5.7 Análisis de datos

### a) Análisis de los niveles de cortisol

Para el análisis de los niveles de cortisol en saliva utilizamos el método de ELISA (Gould & Stephano, 2005), utilizando un kit comercial (DSL Salivary Cortisol EIA DSL-10-67100). La variabilidad intraensayo e interensayo de este kit es menor de 4.8% y 7.2%, respectivamente.

Con el fin de calcular la media de absorbancia de cada una de las muestras de saliva llevamos a cabo el siguiente procedimiento:

- Para separar partículas sólidas de la saliva, centrifugamos las muestras durante 3 minutos a 1000 X g.
- Colocamos 25 microlitros de cada muestra en los pozos, así como también los controles estándar.
- Para poder crear el complejo antígeno – anticuerpo, agregamos 100 microlitros de solución de enzima conjugado a cada pozo.
- Agregamos 100 microlitros de cortisol anti–suero a cada pozo.
- Incubamos los pozos a temperatura ambiente (25 grados centígrados), agitando a 500 rpm, por 45 minutos.
- Con el objetivo de remover las partículas que no se unieron al fondo de los pozos, aspiramos y lavamos cada pozo 5 veces con la solución de lavado.
- Para pigmentar el complejo antígeno – anticuerpo y así poder leer la absorbancia que produjo la reacción química, agregamos a cada pozo 100 microlitros de una solución de tetramethylbenzidina (TMB cromogen).
- Incubamos los pozos a temperatura ambiente por 10 o 15 minutos agitando a 500 rpm.
- Para detener la reacción agregamos 100 microlitros de solución de parado a cada pozo.
- Agitamos los pozos por 5 o 10 segundos.
- Para leer la absorbancia de la solución en los pozos, usamos un lector de microplatos marca STAT FAX 2100, con un filtro de luz de 450 nanómetros y un filtro diferencial de 630 nm.

Una vez que se obtuvo la absorbancia de cada pozo generamos una curva de calibración con las muestras estandarizadas que se proporcionan con el kit para determinar la concentración de cortisol (mcg/dL) de cada muestra de saliva, utilizando un programa desarrollado para este proyecto por el Ing. David Ochoa en el Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Occidente (Ochoa, 2005). Posteriormente calculamos las concentraciones de cada una de las muestras con la siguiente fórmula:

$$\text{nmol/L} = \text{mcg/dL} \times 27.6$$

#### b) Tarea conductual

Las variables que analizamos fueron: el tiempo de reacción y el número de respuestas correctas en cada condición de atención (atención al lado izquierdo y derecho).

#### c) Datos electrofisiológicos

Para el análisis de los potenciales relacionados con eventos, separamos los segmentos electroencefalográficos relacionados con los estímulos presentados en el lado izquierdo y derecho. Seleccionamos los tramos libres de artefactos y obtuvimos los promedios para cada condición experimental (atender al lado derecho o izquierdo), utilizando el programa CAPTUTAR (Guevara *et al.*, 2000).

En los promedios individuales identificamos los componentes C1 (onda de polaridad negativa que se presenta entre los 50 y 100 msec), P1 (la onda de polaridad positiva, de mayor amplitud entre los 100 y 200 msec), la onda N1 (onda negativa que se presente entre los 150 y 250 ms), la onda P2 y N2 (ondas que se presentaron después de los 200 ms). Medimos la latencia y amplitud de estos componentes en cada una de las zonas que registramos.

Analizamos los datos electrofisiológicos que registramos durante el segundo día experimental (Ver Figura 5.1) en cada una de las condiciones experimentales.

### **3.4.8 Análisis estadístico**

Para ver si había diferencias entre los dos días en el que se registraron los niveles de cortisol, hicimos un análisis de varianza (ANDEVA) de dos factores (Factor A: día, Factor B: hora del día).

Para poder observar si había diferencias en la condición de atención (atender al lado izquierdo y atender al lado derecho) y en las diferentes horas del día en el que se registraron los PREs, realizamos un ANDEVA de dos factores (Factor A: condición de atención, Factor B: hora del día) para la amplitud y latencia de los componentes: C1, P1, N1, P2, N2, de los potenciales relacionados con eventos. Finalmente, para ver si había diferencias en la ejecución de la tarea a lo largo del día, realizamos un ANDEVA de un factor (hora del día) para el promedio de los aciertos y el tiempo de reacción durante el día.

Se hizo un análisis de correlación de Pearson entre los niveles de cortisol a lo largo del día y la ejecución conductual (el número de aciertos y el tiempo de reacción). Así como también entre los niveles de cortisol con la amplitud y latencia de los componentes C1, P1, N1, P2 y N2 de los PREs.

## 6. Resultados

### 6.1 Ritmos circadianos en los niveles de cortisol

Durante dos días consecutivos obtuvimos muestras de saliva con el objetivo de determinar los niveles de cortisol. El primer día sólo recolectamos las muestras de saliva mientras que en el segundo día experimental, además de obtener las muestras de saliva aplicamos la tarea de atención visuoespacial.

El objetivo de registrar dos días los niveles de cortisol fue para evaluar, durante el primer día, el ritmo circadiano en los niveles de cortisol sin que éste fuese afectado por la aplicación de la tarea de atención visuoespacial. Mientras que la medición de los niveles de cortisol durante el segundo día fue para relacionarlos con la ejecución de la tarea de atención visuoespacial.

Los resultados mostraron que el ritmo circadiano en los niveles de cortisol se presentó durante los dos días con un patrón similar.

En la Figura 6.1, se puede observar el ritmo circadiano “típico” del cortisol, mostrando los niveles de cortisol más bajos durante la tarde y noche, y un incremento al despertar. En el promedio de todos los sujetos se puede observar que la acrofase de los niveles de cortisol se presenta media hora después de despertar. Durante el segundo día experimental, podemos observar que los sujetos presentan también el ritmo circadiano de cortisol.

El análisis de varianza de dos factores (días / horas) no mostró diferencias significativas entre los días ( $F_{(1,195)}=0.12$ ;  $p=0.7266$ ). El mismo análisis indicó diferencias en el factor hora del día ( $F_{(7,195)}=50.86$ ;  $p=0.00001$ ), que refleja las variaciones asociadas al ritmo circadiano. La interacción entre los dos factores mostró una diferencia significativa ( $F_{(7,195)}=2.92$ ;  $p=0.0065$ ), aunque el análisis *a posteriori* (Tukey) no mostró ningún efecto específico.

En conclusión, la tarea de atención visuoespacial no tuvo un efecto sobre los ritmos circadianos en los niveles de cortisol y pudimos observar una variación circadiana que fue similar en ambos días.

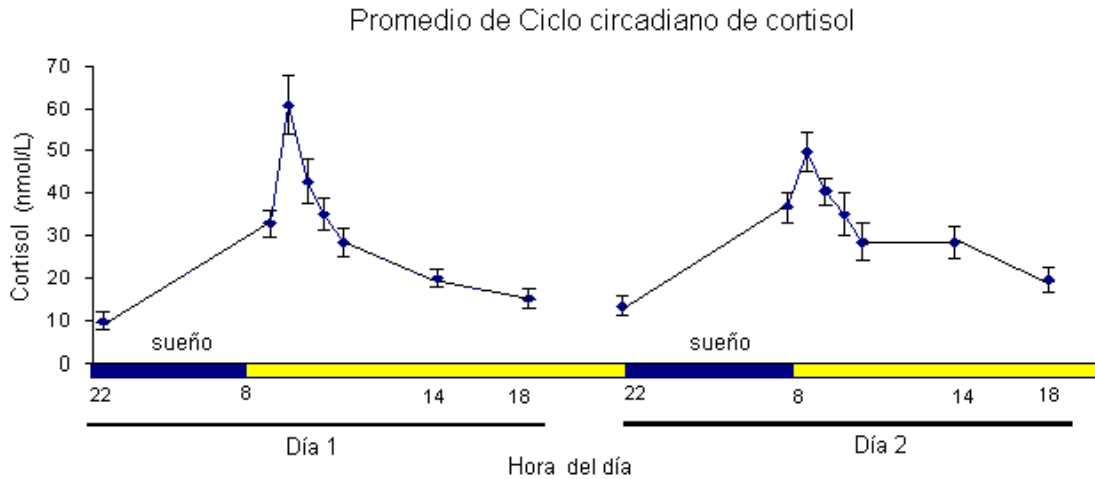


Figura 6.1. Promedio del ciclo circadiano de los niveles de cortisol +/- el error estándar de los 14 sujetos que registramos. En el eje X la barra oscura indica los periodos de oscuridad mientras que la barra clara los periodos de luz en los dos días que registramos.

## 6.2. Cuestionario para determinar el desempeño diurno o nocturno

De acuerdo con los datos obtenidos al aplicar el cuestionario de Horne & Österberg (1976), en la muestra estudiada encontramos las tres clasificaciones de sujetos: moderadamente diurnos (n=2), moderadamente nocturnos (n=2) y ningún tipo (n=10). También encontramos un patrón similar entre cada uno de los subtipos en los ciclos circadianos de cortisol, con variaciones en la amplitud de los ritmos, que posiblemente estén asociadas con el número de sujetos de cada grupo, aunque no hay posibilidad de un análisis estadístico por la diferencia y el número reducido en el número de sujetos por grupo (Ver Figura 6.2).

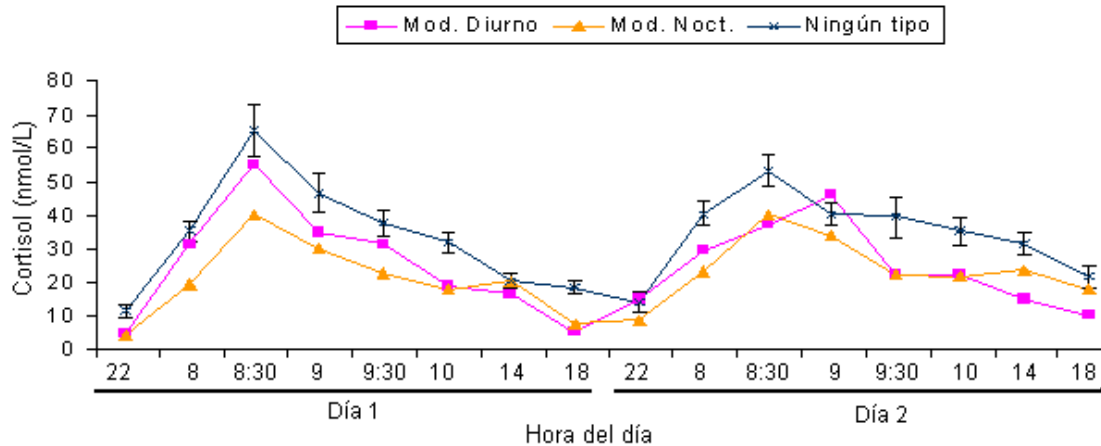


Figura 6.2. Promedio (+/- error estándar) del ciclo circadiano de los niveles de cortisol en las tres clasificaciones: modo diurno (cuadrado), modo nocturno (triángulo) y ningún tipo (cruz).

### 6.3. Ejecución de la tarea de Atención Visuoespacial

En la figura 6.3 se puede observar el número de aciertos que presentaron cada uno de los sujetos en la tarea de atención visuoespacial a lo largo del día. El número de aciertos fue muy alto, en ninguno de los sujetos se observaron menos de 14 respuestas correctas de las 18 posibles.

Con el objetivo de analizar los cambios en el número de aciertos a lo largo del día, en las condiciones de atención al campo visual izquierdo o derecho aplicamos un análisis de varianza de dos factores (hora del día / lado atendido). Encontramos diferencias significativas en el nivel de ejecución a lo largo del día ( $F_{(7,195)} = 2.13$ ;  $p=0.042$ ), el análisis *a posteriori* reveló que a las 9 horas se presentó un mayor nivel de ejecución, respecto al observado a las 18 horas (Tukey 0.05%). También encontramos que se presentaron un mayor número de aciertos cuando se atendía al lado izquierdo ( $F_{(1,195)} = 5.13$ ;  $p=0.0232$ ). La interacción de ambos factores (lado atendido / horas) no mostró diferencias significativas ( $F_{(7,195)} = 0.65$ ;  $p=0.7191$ ).

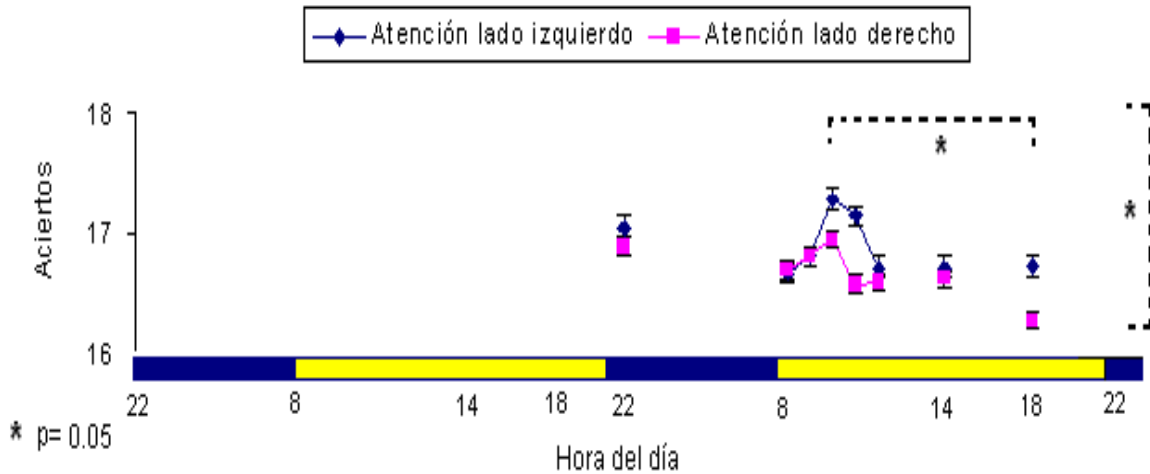


Figura 6.3. Número de aciertos en la tarea de atención visuoespacial a lo largo del día (+/- error estándar). Se observa una variación a lo largo del día. Encontramos diferencias significativas entre las 9 y las 18 horas y un mayor número de aciertos cuando los sujetos atendieron al lado izquierdo.

En la figura 6.4 se puede observar el tiempo de reacción en la tarea de atención visuoespacial a lo largo del día, en las condiciones de atención al lado derecho e izquierdo. El tiempo de reacción osciló entre 431 y 606 milisegundos a lo largo del día.

Con el objetivo de analizar si se presentan diferencias en el tiempo de reacción a lo largo del día aplicamos un análisis de varianza y éste mostró diferencias significativas en el factor hora del día ( $F_{(7,195)} = 2.22$ ;  $p=0.034$ ); el análisis *a posteriori* reveló diferencias entre las 8 horas y las 22 horas mostrando el menor tiempo de reacción a las 22 horas (Tukey 0.05%). No se encontraron diferencias entre las condiciones de atención al lado izquierdo o derecho ( $F_{(1,195)} = 0.88$ ;  $p=0.6471$ ). La interacción de ambos factores (lado atendido / horas) no mostró diferencias significativas ( $F_{(7,195)} = 0.3$ ;  $p=0.9515$ ).



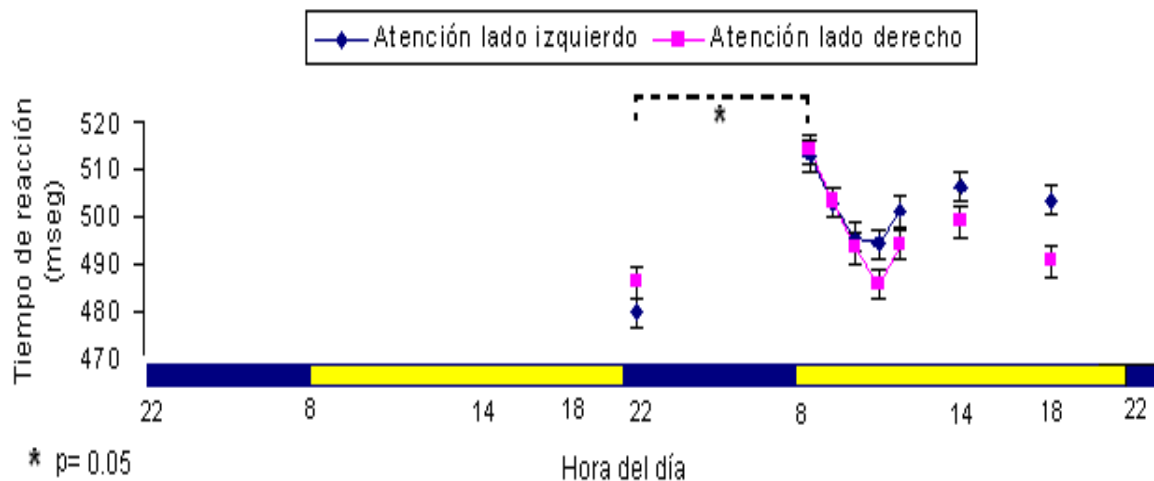


Figura 6.4. Tiempo de reacción (+/- el error estándar) de la tarea de atención visuoespacial a lo largo del día. Se observa una variación a lo largo del día y encontramos diferencias significativas entre las 8 y las 22 horas (Tukey 0.05%).

Relativo a la ejecución de la tarea se pudo observar una variación a lo largo del día donde observamos un mayor número de aciertos una hora después de despertar y un menor tiempo de reacción a las 22 horas. Encontramos también una correlación negativa ( $r=-0.477$ ;  $p=0.2315$ ) entre el número de aciertos y el tiempo de reacción.

#### 6.4 Potenciales Relacionados con Eventos durante la tarea de atención visuoespacial

El segundo día del experimento registramos los PREs durante la ejecución de la tarea de atención visuoespacial. En las dos condiciones experimentales (atender al lado izquierdo y atender al lado derecho). Pudimos registrar los componentes C1, P1, N1, P2 y N2. Todos los componentes presentaron una mayor amplitud en el lóbulo occipital contralateral al sitio en que se presentó el estímulo (Figura 6.5). Se encontró la misma morfología en los componentes cuando el estímulo se presentó en el campo visual izquierdo (Figura 6.6).

Se ha reportado que los generadores de los componentes de los PREs asociados con la detección de estímulos visuales, se localizan en las regiones occipitales, contralaterales al sitio de presentación de los estímulos. Nosotros observamos también una mejor morfología en los componentes de los PREs en el lóbulo occipital contralateral al sitio en que se presentaron los estímulos, por ello,

el análisis estadístico lo enfocamos en la zona O2 cuando los estímulos se presentaron en el lado izquierdo.

Para cada uno de los componentes de los PREs realizamos un análisis de varianza de medidas repetidas, con el fin de determinar las diferencias en la amplitud y en la latencia de los componentes del potencial (registrado en la zona O2 ante la presentación de estímulos en el campo visual izquierdo) de acuerdo al sitio al que estaban atendiendo los sujetos (izquierdo o derecho). Nuestra hipótesis era que la amplitud de los componentes P1, N1, P2 y N2 sería mayor cuando los estímulos se presentaran en el campo visual que era atendido por los sujetos, respecto a la registrada ante la presentación de los mismos estímulos, pero cuando la atención de los sujetos se enfocara en el otro campo visual.

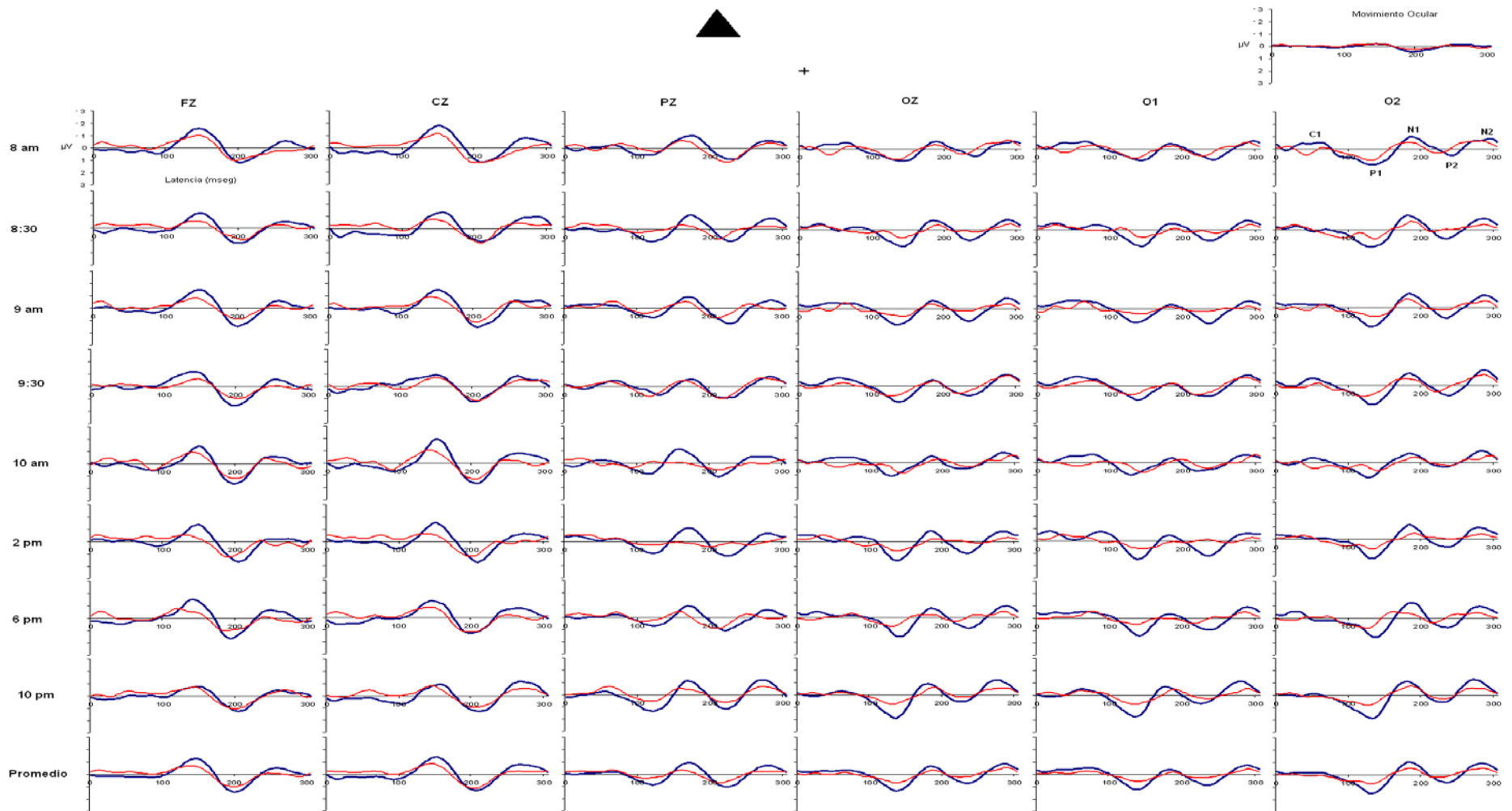


Figura 6.5. Potenciales relacionados con eventos registrados en las zonas Fz, Cz, Pz, Oz, O1 y O2 cuando el estímulo se presentó en el campo visual izquierdo en las diferentes horas del día. La línea oscura indica cuando el sujeto atendía al lado izquierdo y la línea clara indica cuando el sujeto atendía al lado derecho.

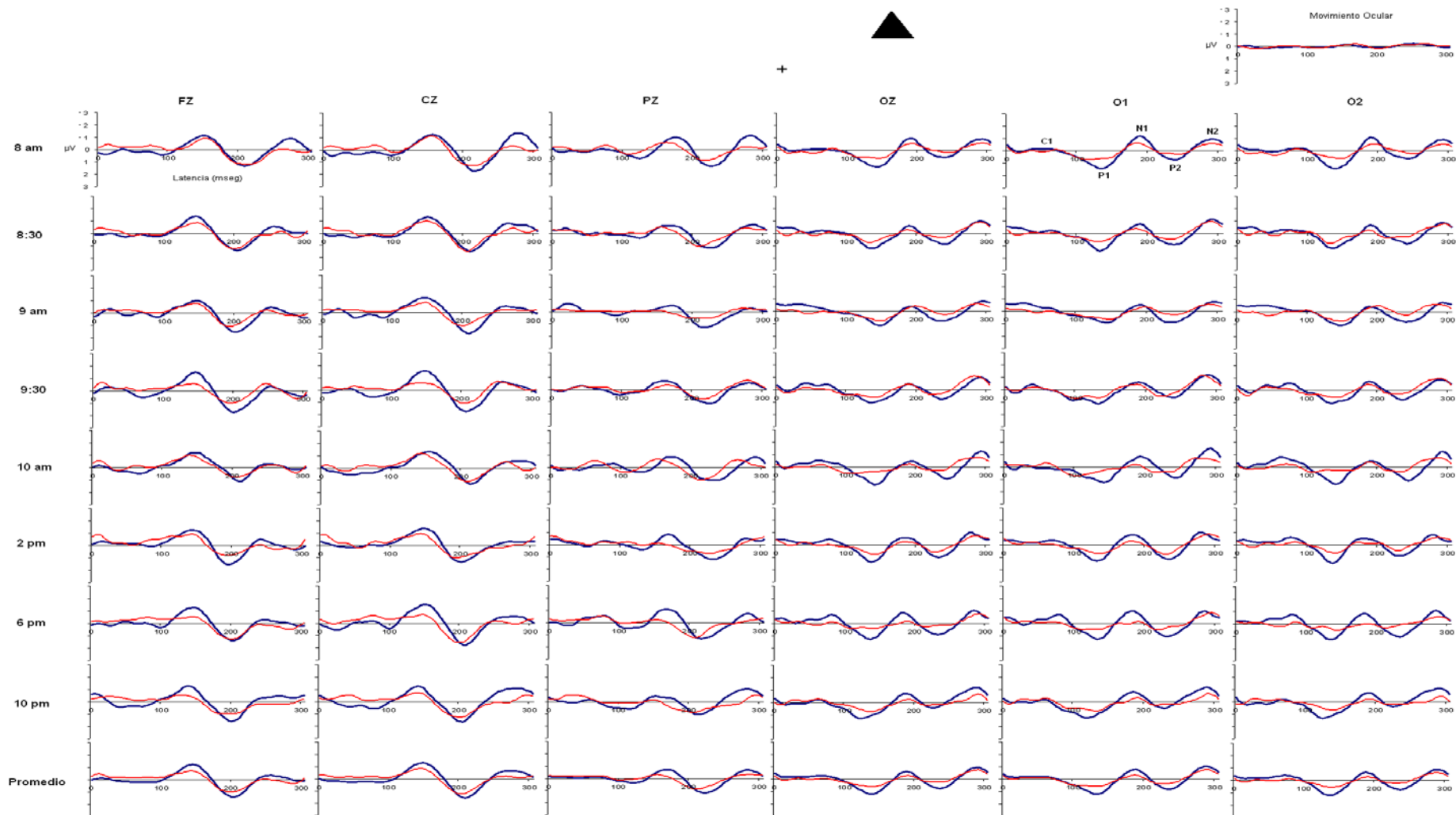


Figura 6.6. Potenciales relacionados con eventos registrados en las zonas Fz, Cz, Pz, Oz, O1 y O2 cuando el estímulo se presentó en el campo visual derecho en las diferentes horas del día. La línea oscura indica cuando el sujeto atendía al lado derecho y la línea clara indica cuando el sujeto atendía al lado izquierdo.

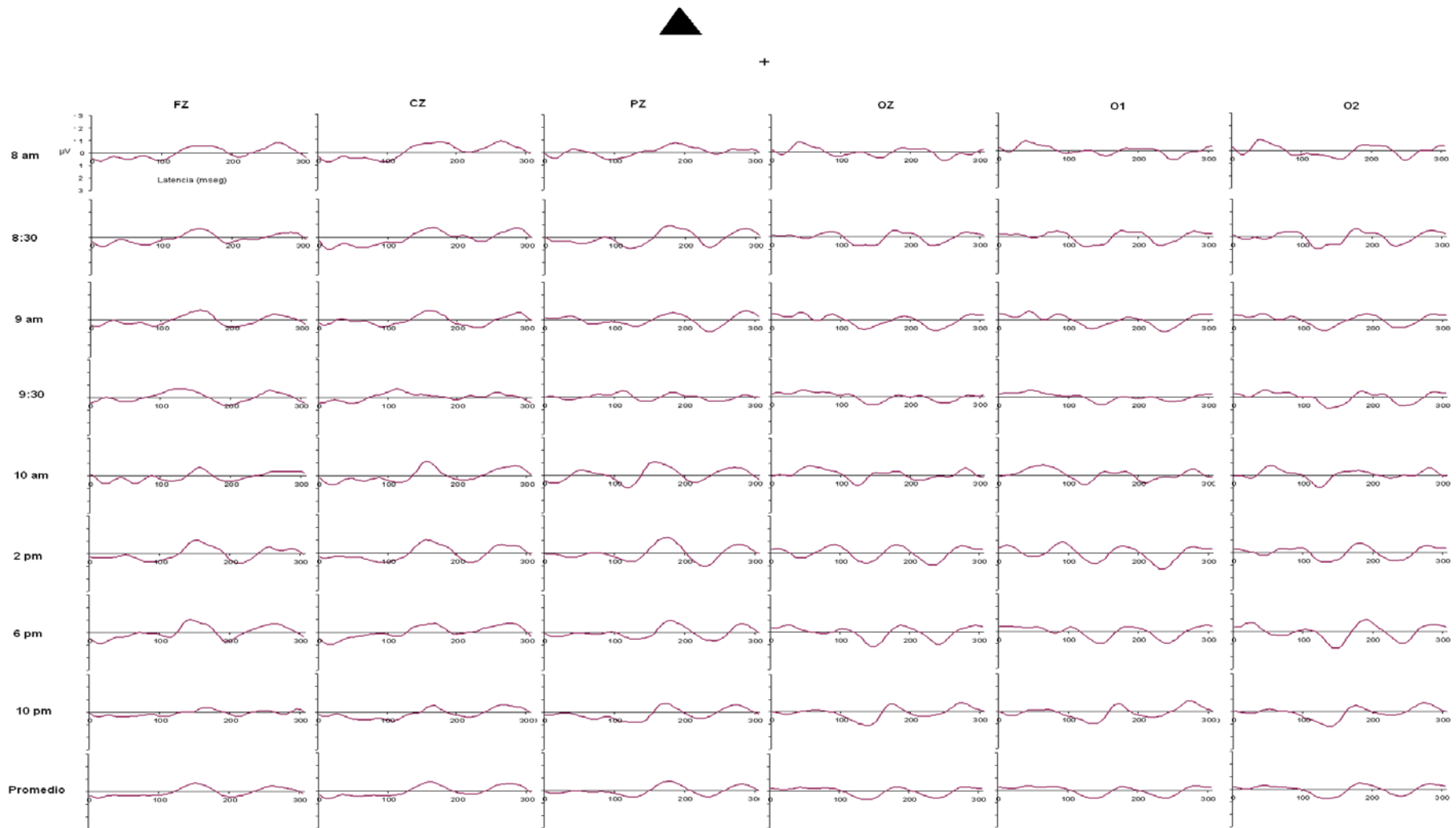


Figura 6.9. Ondas de diferencia de los Potenciales relacionados con eventos, registrados en las zonas Fz, Cz, Pz, Oz, O1 y O2, cuando el estímulo se presentó en el campo visual izquierdo en las diferentes horas del día.

Tabla 6.1. Resultados del análisis de varianza de la amplitud y latencia de todos los componentes, en la condición de atención, cuando el estímulo estaba en el lado izquierdo. Los cuadros oscuros indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ).

### Amplitud

	Estímulo lado izquierdo			
	Atención lado izquierdo	Atención lado derecho	F	p(F)
C1	-0.658	-0.556	1.27	0.261
P1	1.878	1.116	68.11	0.000
N1	-1.451	-0.953	28.22	0.000
P2	0.977	0.716	7.72	0.006
N2	-1.498	-0.909	36.86	0.000

### Latencia

	Estímulo lado izquierdo			
	Atención lado izquierdo	Atención lado derecho	F	p(F)
C1	58.821	56.893	1.17	0.280
P1	131.536	122.321	36.89	0.000
N1	185.821	181.286	8.68	0.003
P2	234.179	227.286	16.11	0.000
N2	283.286	282.821	0.09	0.759

Esta hipótesis se vio confirmada ya que encontramos que en los componentes P1, N1, P2 y N2 se presentó una mayor amplitud cuando los estímulos se presentaron en el sitio en el que los sujetos enfocaban su atención. En la tabla 6.1 y en la figura 6.7 presentamos los resultados de este análisis. También encontramos diferencias estadísticamente significativas en la latencia de los componentes P1, N1 y P2 asociadas con la atención visuoespacial (factor lado atendido). La latencia de estos componentes fue mayor cuando los estímulos se presentaron en el sitio atendido (Fig. 6.7).

En la latencia de los componentes, observamos diferencias asociadas con la atención visuoespacial (Factor lado atendido) en los componentes P1, N1 y P2.

### Estímulos presentados en el campo visual izquierdo

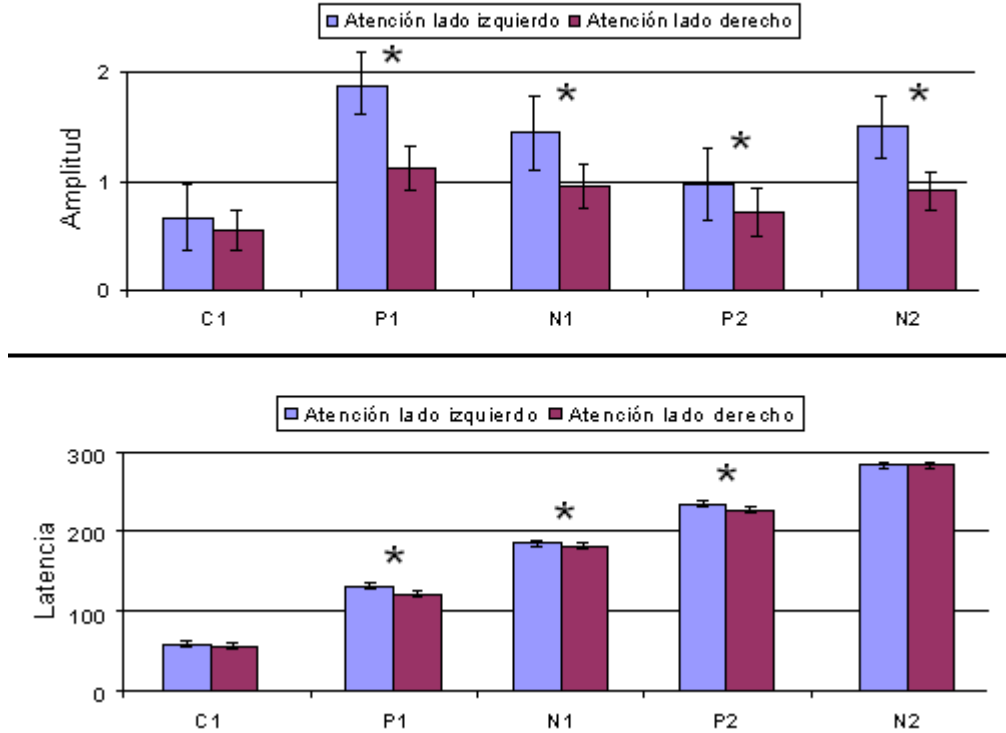


Figura 6.7. Se muestra el promedio (+/- error estándar) de la amplitud y latencia de los componentes de los PREs registrados en la zona O2, ante la condición experimental de atender al campo visual izquierdo. La barra clara muestra la condición de atención al lado izquierdo, la barra oscura muestra la condición de atención al lado derecho (\*  $p < 0.05$ ).

Con el fin de evaluar las variaciones en la amplitud y latencia de estos componentes a lo largo del día, realizamos un ANOVA de medidas repetidas en forma independiente para cada uno de los componentes del potencial. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la amplitud registrada a lo largo del día en todos los componentes del potencial, sin embargo, las pruebas *a posteriori* no revelaron efectos específicos.

Para el caso de las variaciones en la latencia a lo largo del día, el análisis de varianza reveló diferencias significativas en los componentes P1, N1, P2 y N2, sin embargo, el análisis *a posteriori* sólo confirmó efectos específicos en los componentes P2 y N2 (Tabla 6.2 y Fig. 6.8). El análisis *a posteriori* reveló que los componentes P2 y N2 mostraron una mayor latencia en las primeras horas de la mañana. Para el caso del componente P2 se mostraron diferencias estadísticamente significativas en la latencia registrada a las 8:00 contra la

registrada a las 22:00 horas (Tukey < 0.05), mientras que para el caso del componente N2 se presentaron diferencias entre el registro de las 22 horas y los registros de las 8:00, 8:30 y 9:00 horas, siendo mayor la latencia en éstos últimos (Tukey < 0.01, en todos los casos).

Tabla 6.2. Resultados del análisis de varianza de la amplitud y latencia de todos los componentes, en las variaciones a lo largo del día, cuando el estímulo estaba en el lado izquierdo. Los cuadros oscuros indican diferencias significativas (p<0.05).

Estímulo lado izquierdo				
	Amplitud		Latencia	
	Hora del día		Hora del día	
	F	p(F)	F	p(F)
C1	17.71	0.000	0.93	0.530
P1	8.84	0.000	7.56	0.000
N1	24.76	0.000	2.92	0.001
P2	21.35	0.000	2.38	0.009
N2	12.27	0.000	10.06	0.000

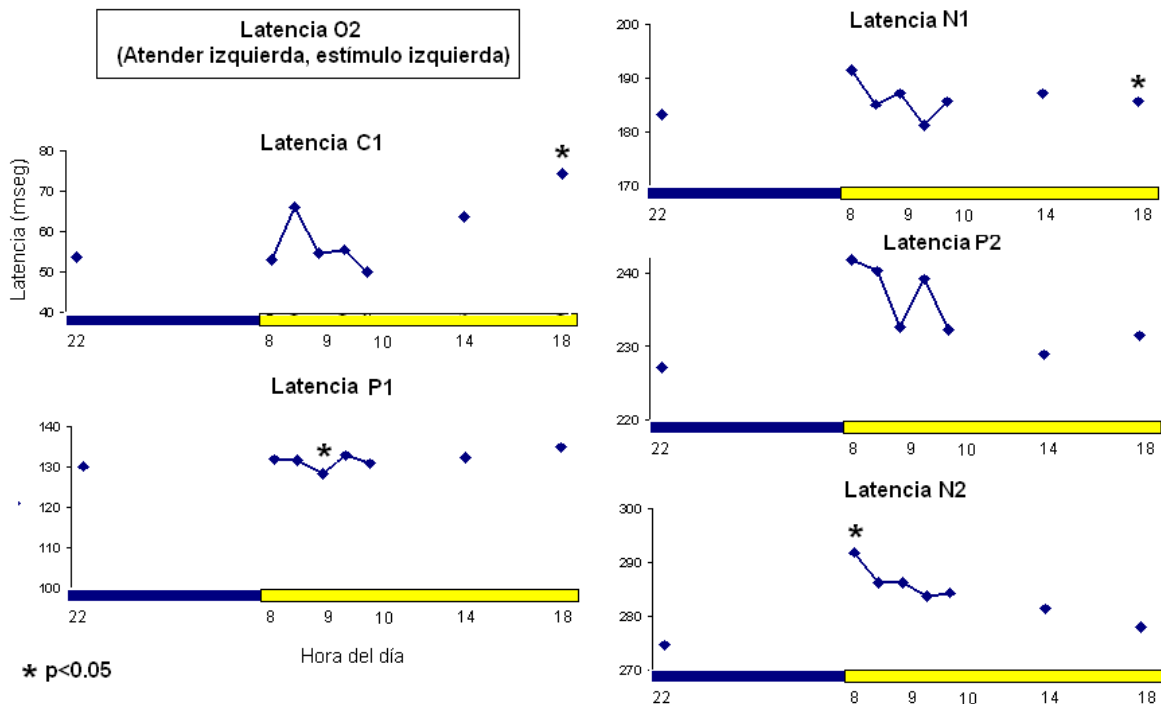


Figura 6.8. Se muestran las variaciones en la latencia de los PREs, en la zona O2, a lo largo del día. Las barras oscuras indican los periodos de oscuridad, las barras claras los periodos de luz (\* p<0.05).



Debido a que el efecto de la atención puede ser visualizado en forma más clara cuando se resta, al potencial producido por los estímulos atendidos, el potencial producido por los mismos estímulos cuando éstos son ignorados, realizamos este procedimiento, obteniendo las ondas de diferencia (ver Figura 6.9).

En las ondas de diferencia encontramos cambios a lo largo del día solamente en el componente C1 ( $F_{(7,91)} = 2.1$ ;  $p < 0.05$ ). Aunque, al realizar el análisis *a posteriori* no encontramos diferencias significativas (Tabla 6.3).

Tabla 6.3. Análisis de varianza de las ondas de diferencia de un factor (hora del día) de cada uno de los componentes. El cuadro oscuro indica diferencia significativa ( $p < 0.05$ ).

	Amplitud	
	F	p(F)
C1	2.10	0.050
P1	0.45	0.865
N1	0.44	0.874
P2	0.67	0.702
N2	0.71	0.664

En resumen obtuvimos los siguientes resultados:

- a) Durante la ejecución de la tarea de atención visuoespacial se generaron los componentes C1, P1, N1, P2 y N2, asociados con este tipo de tareas.
- b) Todos los componentes del potencial, a excepción de C1, mostraron una mayor amplitud ante la presentación de estímulos en el campo visual atendido.
- c) Contrario a lo planteado en las hipótesis, también se presentó un incremento en la latencia de los componentes P1, N1 y P2 ante la presentación de estímulos en el lado atendido.
- d) Aunque el análisis de varianza indicó variaciones en la amplitud a lo largo del día en todos los componentes del potencial, éstos no se confirmaron con las pruebas *post hoc*.
- e) Los componentes P2 y N2 mostraron una mayor latencia en las primeras horas de la mañana.

## 6.5 Relación entre los niveles de cortisol y la tarea de atención visuoespacial

El objetivo principal de este trabajo fue conocer la relación entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol y la atención selectiva. Para ello, tomamos muestras de saliva antes de la aplicación de una tarea de atención visuoespacial.

Obtuvimos los valores de correlación entre los niveles de cortisol en saliva a lo largo del día, con los parámetros conductuales (aciertos y tiempo de reacción), y electrofisiológicos (amplitud y latencia de los PREs), obtenidos en la tarea de atención visuoespacial.

No se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de cortisol y el número de aciertos ( $r=0.20$ ;  $p=0.6378$ ), ni con el tiempo de reacción ( $r=0.52$ ;  $p=1820$ ). Tampoco encontramos correlaciones significativas entre los niveles de cortisol y la amplitud de los componentes C1, P1, N1, P2 y N2; ni entre los componentes de los PREs con los parámetros conductuales (Tabla 6.3).

Tabla 6.3. Correlación entre las variables: niveles de cortisol, aciertos, tiempo de reacción y los componentes de los PREs de las ondas de diferencia cuando el estímulo estaba en el campo visual izquierdo. No se observó ninguna correlación significativa.

Correlación entre las Variables				Amplitud (Ondas de diferencia)				
Variable	Niveles de Cortisol	Aciertos	Tiempo de Reacción	C1	P1	N1	P2	N2
Niveles de Cortisol		0.2	0.52	0.09	-0.45	0.24	0.52	0.47
Aciertos			-0.48	-0.04	0.41	0.40	0.18	-0.19
Tiempo de Reacción				-0.02	-0.21	-0.07	0.20	0.67

## **7. Discusión**

El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol y la ejecución de una tarea de atención selectiva visuoespacial. Los resultados obtenidos muestran lo siguiente: a) los sujetos presentaron un ritmo circadiano en la secreción de cortisol, presentándose los niveles más bajos durante la noche y un incremento al despertar; b) cambios asociados con la hora del día en el número de aciertos y en el tiempo de reacción en la ejecución de la tarea; c) los componentes P2 y N2 de los potenciales relacionados con eventos, registrados durante la ejecución de la tarea, presentaron variaciones en su latencia a lo largo del día, mostrando una mayor latencia en las primeras horas de la mañana; no encontramos variaciones en la amplitud a lo largo del día en ninguno de los componentes; d) por último, no encontramos relaciones estadísticamente significativas entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol con la ejecución de la tarea de atención visuoespacial, ni con los componentes de los PREs asociados con este tipo de tareas.

Discutiremos cada uno de estos resultados por separado.

### **7.1 Ritmos en los niveles de cortisol**

En virtud de que el objetivo principal del trabajo se centró en analizar la relación entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol y los procesos de atención visuoespacial, resultaba indispensable determinar, en primera instancia, la presencia del ritmo circadiano del cortisol en los sujetos evaluados, así como también analizar si las condiciones experimentales a las que fueron sometidos los sujetos no generaban un incremento en los niveles de cortisol en saliva o cambios en la ritmicidad circadiana de esta hormona.

Para ello, obtuvimos muestras de saliva durante dos días consecutivos con el fin de analizar las variaciones en los niveles de cortisol. El primer día, obtuvimos las muestras en condiciones de reposo, sin que los sujetos ejecutaran la tarea de

atención visuoespacial, y el segundo día, tomando las muestras de saliva inmediatamente antes de la ejecución de la tarea.

Observamos el ritmo circadiano característico del cortisol, presentándose los niveles más bajos durante la noche y un incremento al despertar. La acrofase se presentó a los 30 minutos después de despertar, tal y como se menciona en la literatura (Bartels *et al.*, 2003; Castro *et al.*, 2000; Federenko *et al.*, 2004; Kirschbaum & Hellhammer, 1989, 1994, 2000; Kirschbaum *et al.*, 1999; Kudielka & Kirschbaum, 2003, 2005; Pruessner *et al.*, 1997; Schmidt-Reinwald *et al.*, 1999; Smyth *et al.*, 1997b; Wüst *et al.*, 2000b).

Aunque pudimos observar el ritmo circadiano característico del cortisol, encontramos que los niveles registrados en saliva estuvieron por arriba de lo que se ha reportado en otros trabajos. Esto puede deberse a las diferencias metodológicas en la obtención de las muestras. En algunos protocolos (Salivettes<sup>R</sup>), las muestras de saliva son obtenidas con algodón y, debido a que el cortisol es un lípido, puede quedarse adherido al algodón y, por lo tanto, revelar menores niveles de la hormona en saliva (Cook *et al.*, 1992). Nosotros utilizamos para la recolección de las muestras tubos de polipropileno que, como se reporta en la literatura, presentan menos del 5% de absorción de hormonas lipídicas (IBL-America, 2006).

En lo que respecta al porcentaje de sujetos que presentaron la ritmicidad circadiana, en otros trabajos se reporta que el 31% de las personas presentan un ritmo circadiano inconsistente (se presenta el ciclo sólo algunos días), mientras que el 17% no presentan el ritmo circadiano en los niveles de cortisol (Smyth *et al.*, 1997b; Stone *et al.*, 2001), Nosotros encontramos que el 14% de los sujetos de la muestra no presentó un ritmo circadiano en los niveles de cortisol. Esto probablemente se debió al control de variables que se tuvo durante el experimento.

En virtud de que los niveles de cortisol dependen también de una variedad de tipos de estresores de la vida cotidiana, tratamos de que los sujetos no estuvieran sometidos a situaciones estresantes durante su estancia en el

laboratorio y controlamos diversos factores que pudieran modificar las variaciones circadianas del cortisol, entre los que podemos citar los siguientes:

1. Los sujetos no consumían tabaco, ya que se ha observado que la nicotina incrementa los niveles de cortisol (Kirschbaum *et al.*, 1997)
2. Se tenía un control para la obtención precisa de las muestras de saliva, por ello los sujetos permanecieron durante dos días y dos noches consecutivas en el laboratorio. Otros trabajos reportan que el recolectar las muestras de saliva fuera del laboratorio o imprecisiones en la hora de registro en la que los sujetos reportan que tomaron las muestras podría alterar la cuantificación de los niveles de cortisol (Broderick *et al.*, 2004; Kudielka *et al.*, 2003). Además, se ha reportado que, permitirle a los propios sujetos que registren la hora en la cual obtuvieron las muestras de saliva, no es un procedimiento confiable (Kirschbaum *et al.*, 1997);
3. Controlamos las horas de alimentación, de modo que las muestras de saliva se tomaban por lo menos una hora después de haber consumido algún tipo de alimento, ya que se ha reportado que la glucosa aumenta los niveles de cortisol (Kirschbaum *et al.*, 1997).
4. Los participantes no realizaron ningún tipo de actividad física antes de la toma de las muestras de saliva, debido a que se ha reportado que la actividad física incrementa los niveles de cortisol (Cook *et al.*, 1992; Deuster *et al.*, 1998).

Además, pudimos observar que la tarea no tuvo efectos sobre los niveles de cortisol ya que no hubo diferencias entre los dos días que se registraron los niveles de cortisol. Por lo tanto, podemos afirmar que la situación experimental no tuvo un efecto estresante ya que se ha reportado que el estrés tienen un efecto directo sobre el incremento en los niveles de cortisol, encontrándose un nivel máximo de cortisol a los 30 minutos después del evento estresor y regresa a los niveles basales después de 40 a 60 minutos (Kirschbaum *et al.*, 1997; Kirschbaum & Hellhammer, 2000; Kirschbaum *et al.*, 1999; Kirschbaum *et al.*, 1992; Wüst *et al.*, 2000a).

En resumen, al tener un control metodológico sobre la selección de los sujetos y del control sobre la obtención de las muestras de saliva pudimos registrar en una forma más confiable el ritmo circadiano en los niveles de cortisol. Asimismo pudimos observar que la tarea no tuvo un efecto sobre el incremento en los niveles de cortisol, de modo que esto nos permite analizar en forma confiable la relación entre las variación a lo largo del día en los niveles de cortisol con las variables asociadas con la ejecución de la tarea y los componentes de los potenciales relacionados con eventos registrados durante la tarea de atención visuoespacial.

## **7.2 Variaciones en la ejecución conductual a lo largo del día**

Registramos el desempeño conductual (aciertos y tiempo de reacción) durante la ejecución de una tarea de atención visuoespacial a lo largo del día.

Durante la ejecución de la tarea de atención selectiva visuoespacial pudimos observar que el número de aciertos fue muy alto, a pesar de que se ha reportado que este tipo de tarea es muy demandante, en virtud de que la tasa de presentación de los estímulos es muy alta (3 estímulos por segundo). Ninguno de los sujetos presentó menos de 14 respuestas correctas durante las sesiones, siendo 18 el número máximo de aciertos que se podía obtener.

También encontramos que se presentó un mayor número de aciertos cuando se atendía a los estímulos presentados en el lado izquierdo, que cuando se atendía al lado derecho. Esto podría estar asociado al papel preponderante que tiene el lóbulo parietal derecho en los procesos de orientación de la atención (Posner & Petersen, 1990),

Se ha propuesto que la corteza parietal posterior, es parte de una red de estructuras que participan en los procesos de atención. Esta estructura posee una representación espacial del mundo externo, que permite la orientación hacia los

estímulos relevantes (Mesulam, 1981). Esto ha podido ser comprobado al analizar a pacientes con lesiones cerebrales que presentan el síndrome de hemi-inatención. Este síndrome se caracteriza porque los pacientes manifiestan una ausencia de respuestas ante estímulos que se presentan en la región contralateral al sitio en el que se presentó la lesión. Esta alteración no se acompaña por déficits sensoriales o motores primarios y se manifiesta de una forma más severa cuando la lesión compromete a la región de la corteza parietal del hemisferio derecho, aunque también se ha podido observar después de lesiones en la corteza frontal, el colículo superior, el estriado y el hipotálamo (Levine *et al.*, 1986).

Cuando se estudia a pacientes que presentan lesiones en la corteza parietal, en uno u otro de los hemisferios cerebrales, se ha encontrado que, cuando la lesión se localiza en el hemisferio derecho, el déficit se presenta de una forma más severa y se produce inatención hacia ambos campos sensoriales, en cambio, en los pacientes con lesiones ubicadas en el hemisferio izquierdo, el déficit es menos severo y se presenta solamente ante la presencia de estímulos en la región contralateral a la lesión (Weintrauch & Mesulam, 1987).

Estos resultados apoyan la propuesta realizada por Kinsbourne (1970), quien señaló que el hemisferio izquierdo posee los mecanismos cerebrales necesarios para la orientación espacial hacia el campo visual contralateral (el campo visual derecho), mientras que el hemisferio derecho controla la orientación de la atención hacia ambos hemicampos visuales.

Esto podría explicar porque, aún después de la hemisferectomía total en el lado derecho del cerebro, al cabo del tiempo se presenta mejoría en los síntomas de inatención, sin embargo, esta mejoría se ve lentificada por la lesión previa del hemisferio izquierdo (Levine *et al.*, 1986).

En resumen, en virtud de que el hemisferio derecho participa en forma preponderante en la atención visuoespacial y procesa los estímulos presentados en el hemicampo izquierdo, cabría esperar una mejor detección cuando los estímulos se presentaran en esa región del campo visual.

En el tiempo de reacción se pudo observar un mayor rango de variación a lo largo del día. Se ha reportado que el tiempo de reacción es más sensible que los aciertos para revelar variaciones relacionadas con la atención.

De modo que pudimos observar una variabilidad en la ejecución de la tarea a lo largo del día, tanto en el número de aciertos como en el tiempo de reacción. Pudimos observar la acrofase de los aciertos a las 9 am, mientras que el menor tiempo de reacción se presentó a las 9:30 am.

En diversos trabajos se ha podido demostrar que una gran cantidad de funciones presentan variaciones a lo largo del día, las cuales no se manifiestan de manera aleatoria sino que reflejan patrones temporales específicos. Estas variaciones se han podido demostrar en diversas funciones que incluyen: desde el metabolismo celular, hasta la secreción de distintas hormonas y neurotransmisores o la síntesis de diversos tipos de receptores, lo cual puede verse reflejado en la ejecución conductual.

Se ha reportado la presencia de ritmos en la ejecución conductual que pueden presentarse con distinta periodicidad. En algunos trabajos se ha reportado la presencia de ritmicidad circadiana en diversos procesos cognoscitivos como diversos tipos de memoria (Monk *et al.*, 1978), alertamiento (Blake, 1967), desempeño en tareas (Colquhoun, 1971; Colquhoun & Folkard, 1978; Folkard & Monk, 1979; Palmer, 1976).

En otros trabajos se ha reportado también la presencia de ritmos de periodo corto (ultradianos) en diversas funciones cognoscitivas. Se han reportado estudios en humanos donde encuentran ciclos con un periodo de 96 minutos en conductas orales como comer, beber y fumar (Friedman & Fischer, 1967). Otros estudios encuentran que la ejecución de conductas operantes, en distintos programas de reforzamiento y en distintas especies, varían a lo largo del día con un periodo semejante al ciclo REM-NREM que manifiesta la especie en particular, por ejemplo, en gatos se ha encontrado que la tasa de respuesta para obtener comida o estimulación intracaneana varía con un periodo de 20 minutos, lo cual coincide con la duración del ciclo REM-NREM en esos animales (Delgado-García *et al.*, 1976; Sterman, 1970; Sterman *et al.*, 1972).



En resumen, durante la ejecución de la tarea de atención visuoespacial a lo largo del día encontramos un número elevado de aciertos y un rango de variación más amplio en el tiempo de reacción. Estas variaciones a lo largo del día se presentaron tanto en el número de aciertos como en el tiempo de reacción, encontrando una mejor ejecución por la mañana. Estas variaciones pudieran estar asociadas con la expresión de los relojes biológicos que gobiernan diversas funciones del organismo.

### **7.3 Variaciones en los potenciales relacionados con eventos**

Durante la ejecución de la tarea de atención visuoespacial registramos la actividad eléctrica cerebral, para así poder obtener los potenciales relacionados con eventos y analizar los componentes asociados con los procesos de atención que se registran ante este tipo de tareas.

Está bien establecido que la atención puede ser voluntariamente dirigida a locaciones particulares en el campo visual y que los estímulos presentados en esa locación (atendidos) son procesados más eficientemente (Mangun & Hillyard, 1990). Esa mejoría en el procesamiento se refleja tanto en los parámetros conductuales (menor tiempo de reacción y mayor número de aciertos) como en los parámetros electrofisiológicos (incremento en la amplitud de los potenciales relacionados con eventos).

Para poder llevar a cabo el objetivo del estudio era necesario registrar los componentes de los potenciales relacionados con eventos que se han asociado con este tipo de paradigmas de atención visuoespacial (Mangun & Hillyard, 1990), para posteriormente analizar las variaciones de estos componentes a lo largo del día y evaluar la relación que pudieran tener con los niveles de cortisol.

El paradigma básico usado para estudiar la atención visuoespacial consiste en registrar, en diferentes regiones cerebrales, la actividad eléctrica cerebral provocada por estímulos visuales que se presentan en diferentes regiones del campo visual. En este diseño los estímulos son presentados, uno a la vez, en

locaciones del campo visual izquierdo y derecho, en una secuencia rápida y en orden aleatorio. Los sujetos deben mantener su vista fija en un punto central, atendiendo exclusivamente a los estímulos que se presentan en uno de los campos visuales (Mangun & Hillyard, 1990).

La tarea del sujeto consiste en detectar la presencia de un estímulo prueba infrecuente que se presenta en el lado atendido; los estímulos que ocurren en el lado que no se está atendiendo voluntariamente deben ser ignorados. La atención debe ser sostenida en uno de los campos visuales durante uno o dos minutos, que es el tiempo que dura la tarea, y posteriormente se le pide a los sujetos que atiendan a los estímulos que se presentan en el otro campo visual. Se registran los PREs ante los estímulos presentados en ambos lados del campo visual (Mangun & Hillyard, 1990).

Como los ojos se mantienen fijos en la misma locación central, y los estímulos presentados en el lado izquierdo y en el derecho son idénticos, la diferencia en los componentes de los PREs cuando los estímulos son atendidos o ignorados, permiten evaluar los procesos implicados en la selección de estímulos (Mangun & Hillyard, 1990).

Los componentes de los PREs que se registran en estas condiciones consisten en una serie de fluctuaciones de voltaje positivo y negativo, con mayor amplitud en las regiones posteriores. Los componentes sensibles a los procesos de atención incluyen los siguientes componentes: onda P1 (entre los 100-140 milisegundos), onda N1 (160-200 msec), onda P2 (220-250 msec), y onda N2 (260-300 msec).

Cuando los estímulos son atendidos los PREs muestran un incremento en las ondas P1, N1 y N2 (y en algunos trabajos se reporta también el incremento de la onda P2) comparados con los componentes registrados ante los mismos estímulos cuando éstos fueron ignorados. El efecto en la atención se manifiesta

como una modulación en la amplitud de los componentes, sin cambio en su latencia, polaridad o forma de la onda. Debido a que el resultado es consistente con un mecanismo de compuerta sensorial, se ha propuesto que el principal efecto de la atención sobre los generadores neurales de estos componentes evocados sensoriales es simplemente incrementar o decrementar su nivel de activación.

Se ha sugerido que los cambios relacionados con la atención son el resultado de influencias neurales descendentes sobre las estructuras que generan los componentes tempranos de los PREs (Mangun & Hillyard, 1990).

La morfología de los potenciales relacionados con la tarea de atención visuoespacial que registramos en este estudio fue similar a la reportada en la literatura donde utilizan este tipo de paradigma.

En este estudio se presentaron los componentes C1, P1, N1, P2 y N2 asociados con este tipo de tareas, con una latencia y amplitud en el rango y en las zonas del cerebro reportadas por otros autores (Di Russo *et al.*, 2003; Di Russo *et al.*, 2001; Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Hopfinger *et al.*, en prensa; Luck *et al.*, 2000; Mangun & Hillyard, 1988, 1990; Martínez *et al.*, 2001; Martínez *et al.*, 2006).

Encontramos que los componentes de los PREs antes descritos se presentaron en todas las horas en las cuales registramos la actividad eléctrica del cerebro durante la ejecución de la tarea de atención visuoespacial.

Además, encontramos la misma morfología en los PREs cuando el estímulo se presentó en el campo visual izquierdo o en el campo visual derecho. Los PREs presentaron una mayor amplitud en el lóbulo occipital contralateral al sitio en que se presentó el estímulo, esto debido a que la información se decusa en el quiasma óptico y el procesamiento visual se lleva a cabo en el lóbulo occipital contrario al hemisferio visual en donde se presentó el estímulo (Bear *et al.*, 2001).

El componente más temprano C1 se presentó con un rango de latencia a lo largo del día entre los 44 y 72 milisegundos, y pudimos observarlo con una mejor morfología en áreas parietales y occipitales. Se ha reportado que este componente se presenta entre los 50 y 90 milisegundos, con una distribución parieto-occipital en la línea media y es generado por una fuente localizada en la corteza visual primaria; tiene la característica de invertir su polaridad en función a la localización del estímulo en el plano vertical de la retina (Hillyard & Anllo-Vento, 1998). Nosotros encontramos que este componente se presentó en el rango de latencia reportado y con una polaridad negativa ya que presentamos los estímulos por arriba del meridiano horizontal en el campo visual.

No encontramos diferencias en la amplitud de este componente temprano entre las diferentes condiciones de atención o no atención a los estímulos presentados en el mismo campo visual. Esto permite sugerir que el componente C1 participa en el procesamiento sensorial primario y no es modulado por procesos relacionados con la atención selectiva (Hillyard & Anllo-Vento, 1998).

El componente P1 lo registramos con una latencia a lo largo del día entre los 128 y 136 milisegundos. En otros trabajos se reporta que el componente P1 se presenta entre los 80 y 130 milisegundos posteriores a la presentación del estímulo, con una mayor amplitud en regiones contralaterales de la corteza occipito – temporal (Di Russo *et al.*, 2001).

A diferencia de C1, el componente P1 no invierte su polaridad con la posición del estímulo, y el modelo de dipolo de sus generadores neurales indica sus fuentes en el lóbulo occipital en la corteza extraestriada ventral – lateral (Hillyard & Anllo-Vento, 1998).

En el componente P1 encontramos una mayor amplitud en el hemisferio contralateral al campo visual en donde se presentaron los estímulos, cuando la atención de los sujetos se dirigía hacia esa región del campo visual, lo que refleja la facilitación asociada con los proceso de atención (Hillyard & Anllo-Vento, 1998). El incremento en la amplitud podría reflejar que un mayor número de elementos neuronales se activan ante la presencia de un estímulo que es atendido o bien que

se incremente el grado de sincronización de los elementos neuronales relacionados con el procesamiento del estímulo.

No existe una clara evidencia de la modulación temprana de la actividad en la corteza visual primaria (V1) asociada con la atención en humanos. Al parecer la selección de estímulos toma lugar en la corteza posterior extraestriada (V2), a un nivel donde sólo están representados rasgos y patrones visuales elementales, y previo a áreas del lóbulo temporal anterior, que es donde ocurre el reconocimiento del estímulo (Hillyard & Anllo-Vento, 1998).

Las propiedades espacio - temporales del componente P1 asociadas con los procesos de atención proveen evidencia a favor de las teorías de “selección temprana”, que sugieren que las entradas sensoriales son moduladas selectivamente durante el procesamiento sensorial / perceptual previo a la identificación de los estímulos. Esta explicación se ve apoyada por el hecho de que la amplitud de P1 se incrementa ante la presentación de todos los estímulos que ocurren en la locación atendida, aunque estos estímulos sean eventos relevantes o irrelevantes. En los estados más tempranos del procesamiento, la atención espacial parece modular las entradas sensoriales solamente según la locación, sin considerar su identidad (Hillyard & Anllo-Vento, 1998).

Por otra parte, no observamos variaciones a lo largo del día de este componente, ni en la amplitud ni en la latencia, lo que podría significar que la selección temprana del procesamiento visual no se modifica a lo largo del día, de modo que el filtro temprano estaría operando independientemente de la hora del día, de las variaciones hormonales y de otros subprocesos de la atención como el alertamiento. Esto indicaría que el filtro temprano, que refleja el componente P1, tiene una activación tónica a lo largo del día.

Para el caso del componente N1, lo encontramos en un rango de latencia a lo largo del día entre los 180 y 188 milisegundos. Otros autores han reportado que

el componente N1 se presenta entre los 140 y 200 milisegundos (Di Russo *et al.*, 2001).

Al parecer la onda N1 refleja la sobreposición de múltiples componentes con diversos generadores y asociados a diversos procesos (Di Russo *et al.*, 2001). Estos componentes no son sensibles a la modalidad sensorial ya que se observan en tareas donde se presentan estímulos visuales o auditivos. Se han propuesto diversos generadores para esta onda: la corteza auditiva en el plano supratemporal, las cortezas de asociación sobre la corteza parietal y temporal, la corteza motora y premotora, y un componente frontal (Näätänen & Picton, 1987). Los primeros tres generadores podrían ser considerados componentes de N1, que son controlados por aspectos físicos y temporales de los estímulos y por estados generales de los sujetos (Näätänen & Picton, 1987).

Nosotros encontramos una mayor amplitud en este componente cuando se presentaron los estímulos en el lado atendido, con un incremento en la latencia, lo que nos indica que este componente está relacionado con procesos de atención y no sólo con el procesamiento sensorial, lo cual ha sido reportado por otros autores (Hillyard & Anllo-Vento, 1998).

Al parecer los componentes P1 y N1 son sensibles a los procesos de atención, reflejándose esto en el incremento en la amplitud ante estímulos presentados en el campo visual atendido, sin embargo, sus generadores se localizan en distintas áreas del cerebro por lo que estarían relejando diferentes aspectos de la atención espacial.

Por otra parte, encontramos que la amplitud de los componentes P2 (latencia a lo largo del día entre 220 y 250 milisegundos) y N2 (latencia a lo largo del día entre 272 y 296 milisegundos) fue mayor cuando los estímulos se presentaron en la localización del campo visual que era atendida por los sujetos. Se ha reportado que ambos componentes incrementan su amplitud cuando se

atiende a la locación en donde se presenta el estímulo (Mangun & Hillyard, 1990; Di Russo *et al.*, 2001; Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Hopfinger *et al.*, en prensa; Mangun & Hillyard, 1990).

No encontramos variaciones a lo largo del día en la amplitud de los componentes P2 y N2, en cambio en la latencia sí encontramos diferencias significativas, presentándose una mayor latencia en las primeras horas después del despertar. El incremento en la latencia de los componentes de los PREs se ha asociado con un retardo en la activación de las neuronas implicadas en el procesamiento de información. Proponemos que estos cambios pudieran estar asociados con el nivel de alerta. Se ha propuesto que el estado de alerta y la atención selectiva presentan una estrecha relación, de modo que el nivel de alerta determina la capacidad de detección o discriminación de estímulos y, por otra parte, la detección de un estímulo relevante puede incrementar el nivel de alerta (Heilman *et al.*, 1987).

Existen datos en la literatura que estudian variaciones circadianas en el nivel de alerta, medido por variables derivadas del EEG, algunos reportan que los sujetos presentan una tendencia más fuerte a dormir por la mañana que por la tarde (Nakawa, 1980), otros postulan que el ritmo circádico en el EEG es controlado por el ciclo de sueño – vigilia, encontrando ritmos en la banda de delta (con picos a las 15 horas), así como una ritmicidad en la frecuencia pico de la banda de alfa cambiando a las 15 y 20 horas (Gundel & Witthoft, 1983). Por otro lado se ha encontrado que existen ritmos ultradianos en el estado de vigilia (evaluando la potencia de la banda beta), que fluctúa en periodos entre 60 y 110 minutos, observándose mucha variabilidad interindividual (Okawa *et al.*, 1984).

En resumen, ante la tarea de atención visuoespacial registramos los componentes C1, P1, N1, P2 y N2; estos componentes se presentaron en el rango de latencia que ha sido reportado en la literatura (Di Russo *et al.*, 2003; Di Russo *et al.*, 2001; Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Hopfinger *et al.*, en prensa; Luck *et al.*, 2000; Mangun & Hillyard, 1988, 1990; Martínez *et al.*, 2001; Martínez *et al.*, 2006),

y su mayor amplitud se presentó cuando los estímulos se presentaron en la región del campo visual que era atendida por los sujetos excepto el componente C1. Esto se ha explicado como una facilitación en el procesamiento de estímulos asociada con los mecanismos de la atención.

Por otro lado, encontramos diferencias significativas en la latencia de los componentes a lo largo del día presentándose una mayor latencia en la mañana en los componentes tempranos P2 y N2. Sugerimos que las variaciones que encontramos en la latencia de los componentes a lo largo del día reflejaría un diferente procesamiento de los estímulos durante el ciclo circadiano. Esta variabilidad pudiera reflejar el efecto modulador de las hormonas sobre los procesos de atención lo cual se discute a continuación.

#### **7.4 Relación entre las variaciones circadianas de cortisol, ejecución conductual y PREs**

El objetivo de este trabajo fue conocer la relación entre las variaciones circadianas en los niveles de cortisol en saliva y los procesos de atención selectiva. Para ello medimos los niveles de cortisol en saliva inmediatamente antes de la ejecución de una tarea de atención visuoespacial, al mismo tiempo que registramos los PREs asociados a este tipo de tareas, durante el ciclo circadiano de cortisol.

La hipótesis que postulamos sostenía que los niveles endógenos de cortisol presentarían: una correlación positiva con el número de aciertos y la amplitud de los componentes de los PREs asociados con la atención, y una correlación negativa entre los niveles de cortisol y el tiempo de reacción. Los resultados que obtuvimos demostraron la presencia de un ritmo circadiano en los niveles de cortisol, así como también, variaciones a lo largo del día en la ejecución de la conducta y en los componentes de los PREs. Sin embargo, no encontramos ninguna correlación estadísticamente significativa entre estas variables.



En diversos estudios se ha analizado la relación entre los niveles de cortisol y los procesos cognoscitivos. Se ha observado que, tanto la falta de glucocorticoides como su incremento provocan un deterioro en los procesos cognoscitivos. Estos estudios pueden dividirse en tres apartados:

a) Efecto del incremento en la concentración de glucocorticoides en sujetos sanos, ya sea por la administración exógena de glucocorticoides o incrementando la liberación endógena a través de la exposición a diversos estresores;

b) El estudio de pacientes con hipersecreción de glucocorticoides, como en el caso de los pacientes con trastornos depresivos o en pacientes con Cushing;

c) El estudio de pacientes que muestran una hiposecreción de glucocorticoides, como en el caso de los pacientes con insuficiencia adrenocortical, en donde se han evaluado diversas funciones cognoscitivas antes y después de la administración de glucocorticoides.

En estos estudios se han evaluado diversos procesos cognoscitivos y su relación con los niveles de glucocorticoides, entre ellos a la atención. Se ha observado que la administración exógena de glucocorticoides tiene diversos efectos sobre procesos cognoscitivos: se ha reportado que ejercen una influencia negativa sobre el nivel de alerta (Beckwith *et al.*, 1983; Born *et al.*, 1988; Kopell *et al.*, 1970; Lupien & McEwen, 1997), afectan la detección de estímulos novedosos (Born *et al.*, 1987); suprime el incremento en el desempeño cognoscitivo que se presenta por la mañana, y no tiene efecto sobre el desempeño cognoscitivo cuando es administrada por la noche (Fehm-Wolfsdor *et al.*, 1993; Lupien & McEwen, 1997); alteran el procesamiento de la información (Beckwith *et al.*, 1983; Born *et al.*, 1988; Born *et al.*, 1989); independientemente de la modalidad sensorial de la tarea (Fehm-Wolfsdor *et al.*, 1989).

Por otro lado se ha propuesto que el deterioro neuropsicológico en los pacientes con depresión podría ser causado por el efecto de la hipercortisolemia (McAllister-Williams & Rugg, 2002).

En los trastornos asociados con hiposecreción de los glucocorticoides se ha encontrado lo siguiente: en pacientes con insuficiencia adrenocortical, sin tratamiento, muestran un déficit cognoscitivo y su desempeño regresó a la normalidad después del tratamiento con glucocorticoides (Lupien & McEwen, 1997); también el tratamiento con esteroides mejora los umbrales de detección en pacientes con la enfermedad de Addison (Henkin *et al.*, 1967), aunque se ha observado que a pesar de que existe una mejoría en este tipo de pacientes con el tratamiento con glucocorticoides su desempeño es aún menor que el de los sujetos normales (Beckwith *et al.*, 1983; Born *et al.*, 1988; Fehm-Wolfsdor *et al.*, 1989; Kopell *et al.*, 1970).

En otro estudio encontraron que los sujetos con déficit de atención con hiperactividad (ADHD), con comorbilidad de un trastorno oposicional-desafiante, se observan niveles bajos de cortisol, lo cual refleja un hipoalertamiento, y un elevado umbral para la detección de estresores (Kariyawasam *et al.*, 2002).

Estos estudios sugieren que al parecer se requiere un rango “óptimo” de glucocorticoides para tener un buen desempeño cognoscitivo, ya que como se ha descrito en la literatura, tanto el incremento por encima de los niveles fisiológicos de glucocorticoides como la ausencia de esta hormona produce un deterioro sobre los procesos cognoscitivos.

De acuerdo a esta relación que se ha encontrado en la literatura entre los glucocorticoides y diversos procesos cognoscitivos, postulamos el estudio de la relación entre el ciclo circadiano de cortisol y la atención selectiva. En los resultados obtenidos, no encontramos ninguna relación entre las variables estudiadas.

Probablemente la falta de correlación entre las variables que estudiamos fue debido a lo siguiente: a) la modulación múltiple sobre los procesos de atención

y b) el desfase de los niveles de cortisol y la ejecución conductual. Explicaremos cada uno a continuación.

### **a) La modulación múltiple sobre los procesos de atención**

La atención es un proceso cognoscitivo constituido por varios subprocesos como el nivel de alerta y la atención selectiva, cada uno de estos subprocesos se relacionan con otros procesos cognoscitivos como la memoria y la motivación.

Las hormonas, como el cortisol, ACTH o insulina podrían actuar de manera específica sobre las estructuras implicadas en los procesos de atención o actuar de manera inespecífica sobre diversas estructuras cerebrales al proporcionar mayores nutrientes a las neuronas. Por otra parte, las hormonas que pudieran participar en forma directa sobre los procesos de la atención podrían actuar de manera diferencial sobre las diferentes estructuras que participan en subprocesos específicos de la atención. Finalmente, las hormonas pueden ejercer sus efectos al actuar a través de diversos mecanismos moleculares, dependiendo del receptor sobre el que actúen, genómico o membranal, o sobre receptores de otras hormonas o neurotransmisores.

Sin embargo, el sistema endocrino no es el único que participa en la modulación de los procesos de la atención. Los sistemas neuroquímicos “difusos” que emplean neurotransmisores como la acetilcolina, noradrenalina, serotonina y dopamina, también actúan sobre estructuras involucradas en los procesos de atención.

En este experimento evaluamos únicamente la relación entre las variaciones circadianas del cortisol y un subproceso de la atención (la atención selectiva), la cual involucra diversas estructuras cerebrales como: la formación reticular, la corteza frontal, la circunvolución del cíngulo, la corteza prefrontal, la corteza parietal posterior, el núcleo pulvinar del tálamo y el colículo superior (Meneses, 2001, 2006; Mesulam, 1981; Posner & Petersen, 1990; Posner *et al.*, 1980). La mayoría de estas estructuras involucradas en los diversos subprocesos de la atención selectiva visuoespacial poseen receptores a glucocorticoides, lo que

podría facilitar o inhibir los procesos, dependiendo de los niveles de glucocorticoides y su acción molecular en las neuronas.

La atención selectiva es modulada y está relacionada con otros subprocesos de la atención como el alertamiento, lo que indirectamente pudo hacer que se observara una variación a lo largo del día en la ejecución de la conducta y en la latencia de los componentes estudiados.

Se ha asumido que los glucocorticoides tienen un efecto relacionado con aspectos de alertamiento, y en el procesamiento de los estímulos (Lupien & McEwen, 1997). Parece que el efecto de los glucocorticoides se presenta sobre subprocesos de la atención como el alertamiento, más que sobre la detección de estímulos, en donde estaría implicada la atención selectiva.

Chapotot y sus colaboradores (1998), investigaron la secreción de cortisol durante el día y su relación con el alertamiento, midiendo la actividad eléctrica cerebral en sujetos humanos. Encontraron una relación entre la potencia en la banda Beta (13-35 Hz) del EEG en vigilia y los niveles de cortisol. El incremento en la actividad Beta del EEG se asoció, con 10 minutos de retraso, con el incremento de los niveles de cortisol. La dinámica temporal de la banda Beta del EEG y la secreción de cortisol, mostrando cambios paralelos, enfatiza la importancia de la fluctuación en los estados de vigilancia con una posible participación de los sistemas endocrinos. Estos resultados sugieren que las hormonas del eje HPA y las variaciones en la secreción de cortisol durante el día, están involucradas en la regulación de los niveles de activación del cerebro los cuales varían a lo largo del día (Chapotot *et al.*, 1998).

La revisión de los datos obtenidos sobre los efectos de la administración aguda de corticosteroides, en animales y humanos, sobre la cognición permite concluir que los receptores Tipo I y Tipo II participan en diferentes procesos cognoscitivos, sin embargo, estos procesos cognoscitivos no son completamente independientes uno de otro, como la atención y la memoria, por ejemplo. Se ha observado que el bloqueo o deficiencia de receptores Tipo I podría resultar en una deficiencia de las funciones básicas de la atención selectiva y la integración sensorial, haciendo más difícil para un individuo la discriminación de pistas

relevantes. En contraste, una deficiencia o bloqueo de receptores Tipo II, podrían dejar el procesamiento de la integración sensorial y la atención selectiva intactos, aunque afectaría la consolidación y la recuperación de la información. Con la deficiencia de receptores a glucocorticoides, un individuo podría aún aprender nueva información y retener experiencias pasadas durante un tiempo limitado, pero podría ser muy susceptible a olvidar y tener interferencias al adquirir otra información (Lupien & McEwen, 1997).

Se ha encontrado que altos niveles de glucocorticoides producen un déficit cognoscitivo en ratas y en humanos, particularmente en procesos de memoria, y estos déficits podrían estar relacionados con los cambios inducidos por los glucocorticoides en la morfología de las neuronas del hipocampo (Jöels & De Kloet, 1992; Orchinik *et al.*, 2002).

La administración aguda de glucocorticoides podría afectar adversamente la adquisición de información e impactar otros aspectos de la memoria, incluyendo la consolidación y la recuperación de la información. Con todo esto un individuo podría mostrar déficits globales sobre el aprendizaje y la memoria.

Debemos tener en cuenta que el efecto de las hormonas sobre sus órganos blanco, puede ser afectado no sólo por la concentración de la hormona sino también por la interacción entre las hormonas, las cuales producen diferentes efectos como: antagonizar o trabajar en conjunto con otras hormonas, produciendo efectos que son sumados o complementarios (Fox, 1996). También es importante tener en cuenta, además de las variaciones circadianas del cortisol y sus receptores, los cambios en otras hormonas, neurotransmisores y sus receptores que podrían participar de manera directa o indirecta sobre los procesos cognoscitivos, como la atención.

Por otro lado debemos tener en cuenta que existen otras hormonas que presentan un ciclo circadiano, con su acrofase en la mañana como la testosterona

(Dabbs, 1990), u otras hormonas con distintas acrofases. También otros neurotransmisores y sus receptores que podrían estar interactuando con el cortisol por lo que no es un efecto único del cortisol sobre la atención selectiva, sino de diversos neuromoduladores que podrían estar participando en los diferentes subprocesos de atención.

La regulación múltiple de los procesos de atención debe tomarse en cuenta para interpretar los resultados ya que existen diversas sustancias que actúan en el cerebro y éstas a su vez interactúan entre sí. Es importante recalcar que el objetivo del estudio fue investigar la participación del cortisol y aunque no encontramos relación no quiere decir que esta hormona no participe de forma indirecta en la atención o en alguno de sus subprocesos. El cortisol podría alterar el funcionamiento de otros neuromoduladores y éstos afectar la atención (Monk & Nelson, 2002).

En resumen, habría que tomar en cuenta que existen muchas otras variables, además del ciclo circadiano del cortisol, que pudieran estar participando de forma directa o indirecta en la atención.

#### **b) El desfase entre los niveles de cortisol y la ejecución conductual**

Se ha observado que la acrofase de los niveles de cortisol en suero se observan al despertar, mientras que en saliva el nivel máximo se observa media hora después de despertar (Kirschbaum & Hellhammer, 1989).

Debido a este desfase es por lo que probablemente no encontramos ninguna relación entre los niveles de cortisol en saliva y la ejecución conductual a lo largo del día. Ya que existe un desfase entre el tiempo en el que observamos los niveles de cortisol en saliva y el tiempo en el que estaba actuando el cortisol en receptores cerebrales.

Tendríamos que tener en cuenta los dos mecanismos de acción de los glucocorticoides en el cerebro: el efecto genómico de curso muy lento, el cual opera sobre receptores intracelulares que actúan sobre el núcleo activando la

expresión de genes, lo cual pudiera tardar hasta horas (Fox, 1996); y el efecto rápido que actúa sobre la membrana celular, proteínas membranales o al unirse a receptores de otras hormonas o neurotransmisores que produciría eventos de señales rápidas sobre las neuronas (Orchinik *et al.*, 2002).

Una forma de analizar el posible desfase entre los niveles de cortisol en saliva, y los efectos genómicos y no genómicos del cortisol sobre las estructuras cerebrales implicadas en los procesos de atención, hubiera sido obteniendo las correlaciones después de desfasar la serie de tiempo correspondiente a las variaciones circadianas del cortisol, sin embargo, debido a que la frecuencia de muestreo a lo largo del día fue variable, no fue posible realizar este análisis.

Por otro lado, se ha encontrado que el curso temporal de los efectos inducidos por las hormonas esteroides varía en un rango amplio. Primero, ha sido reportado que la acción de los esteroides toma lugar dentro de los primeros minutos después de la exposición a los mismos; en la mayoría de los casos, los corticosteroides han mostrado una rápida depresión en el disparo de la actividad neuronal. Esta respuesta de acción rápida involucra receptores membranales. Segundo, la acción esteroide puede ocurrir horas después de la exposición, lo que es compatible con el mecanismo de acción genómico (Lupien & McEwen, 1997).

En resumen, al analizarse las variaciones en los niveles hormonales, registradas en suero o saliva, y los procesos de atención se debe tomar en cuenta efecto rápido o el efecto genómico.

## 8. Conclusiones

El objetivo del estudio fue conocer la relación entre las variaciones circadianas de los niveles de cortisol y la atención selectiva visuoespacial. Esperábamos que a mayores niveles de cortisol podíamos encontrar una facilitación en la atención selectiva, reflejándose esto en las variables conductuales (aumento en los aciertos y disminución del tiempo de reacción) y electrofisiológicas (aumento en la amplitud de los componentes asociados a este tipo de tareas). En los resultados obtenidos no encontramos ninguna relación entre las variables estudiadas.

La explicación de la falta de relación entre las variables estudiadas probablemente se debe al desfase que existe entre la acción del cortisol en receptores cerebrales y la ejecución de la tarea de atención o por la modulación múltiple de los procesos de atención.

Creemos que el cortisol pudiera participar en la atención selectiva en forma indirecta, ya sea modulando otros procesos de la atención, como el alertamiento, o actuando sobre otros procesos cognoscitivos, como lo es la memoria y el procesamiento de la información sensorial, que de alguna forma interactúan con los procesos de la atención.

Creemos que es importante estudiar la relación entre el sistema endocrino y los diversos procesos cognoscitivos. Esto nos permitiría explicar las alteraciones cognoscitivas que pudieran presentarse en diversas enfermedades en las cuales se han detectado anomalías en los niveles de glucocorticoides, como es el caso de la enfermedad de Addison, Cushing, depresión, e incluso, en patologías relacionadas con la atención como el trastorno por déficit de atención

Finalmente, es importante señalar algunas limitaciones del estudio. Aunque es una ventaja medir niveles hormonales en saliva, por ser una técnica no invasiva y por tener una alta correlación con las concentraciones que se encuentran en



sangre (1/10), este método no nos permite determinar la acción del cortisol sobre regiones cerebrales específicas, ni tampoco el momento exacto en el cual se expresen funcionalmente los cambios desencadenados por la acción de esta hormona. Por otro lado, es importante considerar que los procesos cognoscitivos son modulados por diversos factores, de modo que debe analizarse la acción conjunta de los diversos sistemas que regulan los procesos de atención selectiva.

Sería importante ampliar este estudio tratando de observar la relación de los glucocorticoides con otros subprocesos de la atención como el alertamiento y con otros procesos cognoscitivos como la memoria, funciones ejecutivas, y el procesamiento sensorial, tanto en sujetos sanos como en pacientes con diversas alteraciones neuroendocrinas o psiquiátricas.

Aunque este trabajo aporta nuevos datos a la literatura con niveles basales de cortisol con una técnica no invasiva y un control metodológico durante la toma de muestras de saliva, futuros estudios tendrían la dirección de estudiar los distintos subprocesos de la atención y su relación con los niveles de cortisol tanto durante el ciclo circadiano como durante condiciones de estrés.

## Referencias

- Bartels, M., de Geus, E. J. C., Kirschbaum, C., Sluyter, F., & Boomsma, D. I. (2003). Heritability of daytime cortisol levels in children. *Behavior Genetics*, 33(4), 421-433.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2001). *Neuroscience: Exploring the brain*. USA: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Beckwith, B. E., Lerud, D., Antes, J., & Reynolds, B. W. (1983). Hydrocortisone reduces auditory sensitivity at high tonal frequencies. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 19, 431-433.
- Beckwith, B. E., Petros, T. V., Scaglione, C., & Nelson, J. (1986). Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. *Physiology & behavior*, 36, 283-286.
- Benjamini, E., Sunshine, G., & Leskowitz, S. (1996). *Immunology. A short course* (3rd. Edition ed.). New York: Wiley-Liss.
- Bennett, G. W., & Whitehead, S. A. (1983). *Mammalian neuroendocrinology*. New York: Oxford University Press.
- Blake, M. J. F. (1967). Time of day effects on performance in a range of tasks. *Psychonomic Science*, 9(6), 349-350.
- Born, J., Hitzler, V., Pietrowsky, R., Pauschinger, P., & Fehm, H. L. (1988). Influences of cortisol on auditory evoked potentials (aep's) and mood in humans. *Neuropsychobiology*, 24, 145-151.
- Born, J., Kern, W., Fehm-Wolfsdor, G., & Fehm, H. L. (1987). Cortisol effects on attentional processes in man as indicated by event - related potentials. *Psychophysiology*, 24(3), 286-430.
- Born, J., Schwab, R., Pietrowsky, R., Pauschinger, P., & Fehm, H. L. (1989). Glucocorticoid influences on the auditory brain-stem responses in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 74, 209-216.
- Broderick, J., Arnold, D., Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2004). Salivary cortisol sampling compliance: Comparison of patients and healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 636-650.
- Brown, R. E. (1994). *An introduction to neuroendocrinology*. United Kingdom: Cambridge University Press.
- Castro, M., Martinelli, C. E., Antonini, S. R. R., Santiago, L., & Moreira, A. C. (2000). Salivary cortisol as a tool for physiological studies and diagnostic strategies. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, 33, 1171-1175.
- Chapotot, F., Gronfier, C., Jouny, C., Muzet, A., & Brandenberger, G. (1998). Cortisol secretion is related to electroencephalographic alertness in human subjects during daytime wakefulness. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(12), 4263-4268.
- Chelazzi, L., & Corbetta, M. (2000). Cortical mechanisms of visuospatial attention in the primate brain. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences* (2nd Edition ed.). Massachusetts: A Bradford book.
- Cohen, R. (1995). *The neuropsychology of attention*. New York: Plenum Press.
- Colquhoun, W. P. (1971). Circadian variations in mental efficiency. In W. P. Colquhoun (Ed.), *Biological rhythms and human performance* (pp. 39-108). London: Academic Press.
- Colquhoun, W. P., & Folkard, S. (1978). Personality differences in body-temperature rhythm, and their relation to its adjustment to night work. *Ergonomics*, 21(10), 811-817.
- Cook, N. J., Read, G. F., Walker, R. F., Harris, B., & Riad-Fahmy, D. (1992). Salivary cortisol and testosterone as markers of stress in normal subjects in abnormal situations. In C. Kirschbaum, G. F. Read & D. Hellhammer (Eds.), *Assessment of hormones and drugs in saliva in biobehavioral research* (pp. 147-162). Seattle: Hogrefe & Huber.
- Dabbs, J. M. (1990). Salivary testosterone measurements: Reliability across hours, days and weeks. *Physiology & Behaviour*, 48, 83-86.
- de Kloet, E. R. (1991). Brain corticosteroids receptor balance and homeostatic control. *Frontiers in neuroendocrinology*, 12(2), 95-164.
- de Kloet, E. R., Ratka, A., Reul, J. M. H., Zutanito, W., & Van Eekelen, J. A. M. (1987). Corticosteroid receptor types in brain: Regulation and tutative function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 512, 351-361.

- de Kloet, E. R., & Reul, J. M. H. (1987). Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: A concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology*, *12*, 83-85.
- Delgado-García, J., Grau, C., De-Feudis, P., Del Pozo, F., Jiménez, J., & Delgado, J. (1976). Ultradian rhythms in mobility and behavior of rhesus monkeys. *Experimental brain research*, *25*, 79-91.
- Deuster, P., Petrides, J., Singh, A., Lucci, E., Chrousos, G., & Gold, P. (1998). High intensity exercise promotes escape of adrenocorticotropin and cortisol from suppression by dexamethasone: Sexually dimorphic responses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *83*(9), 3332-3338.
- Di Russo, F., Martínez, A., & Hillyard, S. A. (2003). Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. *Cerebral Cortex*, *13*, 486-499.
- Di Russo, F., Martínez, A., Sereno, M., Pitzalis, S., & Hillyard, S. A. (2001). Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Human Brain Mapping*, *15*, 95-111.
- Diagnostic Systems Laboratories, I. (2005). Salivary hormones. Retrieved Marzo 2005
- Dubrovsky, B. O., Liguornik, M. S., Noble, P., & Gijsbers, K. (1987). Effects of 5alpha-dihydrocorticosterone on evoked responses and long-term potentiation. *Brain research bulletin*, *19*, 635-638.
- Ellenbogen, M. A., Schwartzman, A. E., Stewart, J., & Walker, C.-D. (2002). Stress and selective attention: The interplay of mood, cortisol levels, and emotional information processing. *Psychophysiology*, *39*, 723-732.
- Federenko, I., Wüst, S., Hellhammer, D. H., Dechoux, R., Kumsta, R., & Kirschbaum, C. (2004). Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology*, *29*, 174-184.
- Fehm-Wolfsdor, G., Reutter, D., Zenz, H., Born, J., & Lorenz-Fehm, H. (1993). Are circadian variation in taste thresholds cortisol - dependent? *Journal of Psychophysiology*, *7*, 65-72.
- Fehm-Wolfsdor, G., Scheible, E., Zenz, H., Born, J., & Fehm, H. L. (1989). Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, *14*, 433-440.
- Filipini, D., Gijsbers, K., Birmingham, M. K., & Dubrovsky, B. O. (1991). Effects of adrenal steroids and their reduced metabolites on hippocampal long-term potentiation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *40*, 87-92.
- Folkard, S., & Monk, T. H. (1979). Towards a predictive test of adjustment to shift work. *Ergonomics*, *22*(1), 79-91.
- Fox, S. I. (1996). *Human physiology* (5th ed.). USA: McGraw-Hill.
- Friedman, S., & Fischer, C. (1967). On the presence of a rhythmic, diurnal, oral instinctual drive cycle in man. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, *15*, 317-351.
- Funder, J. W. (1991). *Corticosteroid receptors in the brain* (2nd Edition ed.). New York: Raven Press.
- Gould, M., & Stephano, J. L. (2005). *Biochemical techniques. A laboratory manual*. San Diego: University Readers.
- Guevara, M. Á., Ramos, J., Hernández-González, M., Madera-Castillo, H., & Corsi-Cabrera, M. (2000). Captusen: Un sistema para la adquisición computarizada del eeg y los potenciales relacionados a eventos. *Revista Mexicana de Psicología*, *17*(1), 77-88.
- Gundel, A., & Witthoft, H. (1983). Circadian rhythm in the eeg of man. *International Journal of Neuroscience*, *19*, 287-292.
- Halari, R., Kumari, V., Mehrotra, R., Wheeler, M., Hines, M., & Sharma, T. (2004). The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, *18*(3), 366-374.
- Hampl, R., Foretova, L., Sulcova, J., & Starka, L. (1990). Daily profiles of salivary cortisol in hydrocortisone treated children with congenital adrenal hyperplasia. *European Journal of Pediatrics*, *149*, 232-234.
- Harmony, T. (1984). *Neurometric assessment of brain dysfunction in neurological patients*. New Jersey: Laurence Erlbaum Associates.
- Heilman, K. M., Mack, L., Rothi, L. G., & Watson, R. T. (1987). Transitive movements in a deafferented man. *Cortex*, *23*(3), 525-530.

- Henkin, R. I., McClone, R. E., Daly, R., & Bartter, F. C. (1967). Studies on auditory thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: The role of adrenal cortical steroids. *The Journal of clinical investigation*, *46*, 429-445.
- Hillyard, S. A., & Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*, 781-787.
- Hillyard, S. A., & Mangun, G. (1993). Electro cortical substrates of visual selective attention. In D. Meyer & S. Kornblom (Eds.), *Attention and performance xiv. Electro cortical substrates of visual selective attention*. New Jersey: Lauren Erlbaum Associates.
- Hoff, A. L., Wieneke, M. H., Kremen, W. S., Faustman, W. O., & Csernansky, J. G. (2002). Sex hormones and cognition: Implications in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, *51*(1), 99.
- Hopfinger, J. B., Luck, S. J., & Hillyard, S. A. (en prensa). Selective attention: Electrophysiological and neuromagnetic studies.
- Horne, J. A., & Österberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, *4*, 97-110.
- Hsu, F. C., Garside, M. J., Massey, A. E., & McAllister-Williams, R. H. (2003). Effects of a single dose of cortisol on the neural correlates of episodic memory and error processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *167*, 431-442.
- IBL-America, I. (2006, April 2006). The saliva sampling device. *Salivary Diagnostics. A discussion of hormone assessment in saliva samples.*, 8-9.
- Jasper, H. (1958). Progress and problems in brain research. *Journal of the Mont Sinai Hospital, New York*, *25*(3), 244-253.
- Jöels, M., & De Kloet, E. R. (1992). Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends in neurosciences*, *15*(1), 25-30.
- Kariyawasam, H. S., Zaw, F., & Handley, S. L. (2002). Reduced salivary cortisol in children with comorbid attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Neuroendocrinology Letters*, *23*, 45-48.
- Kinsbourne, M. (1970). A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Trans. American Neurology Association*, *95*, 143-146.
- Kirschbaum, C., Gonzalez Bono, E., Rohleder, N., Gessner, C., Martin Pirke, K., Salvador, A., et al. (1997). Effects of fasting and glucose load on free cortisol responses to stress and nicotine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *82*(4), 1101-1105.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: An overview. *Neuropsychobiology*, *22*, 150-169.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(4), 313-333.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. (2000). Salivary cortisol. In *Encyclopedia of stress* (Vol. 3): Academic Press.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N., & Hellhammer, D. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus - pituitary - adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, *61*, 154-162.
- Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M., Wippich, W., & Hellhammer, D. (1996). Stress and drug-induced elevation of cortisol levels impair explicit memory in healthy adults. *Life Sciences*, *58*, 1475-1483.
- Kirschbaum, C., Wüst, S., & Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, *54*, 648-657.
- Kopell, B. S., Wittner, W. K., Lunde, D., Warrick, G., & Edwards, D. (1970). Cortisol effects on averaged evoked potential, alpha rhythm, time estimation, and two flash fusion threshold. *Psychosomatic medicine*, *32*, 39-49.
- Kudielka, B. M., Broderick, J., & Kirschbaum, C. (2003). Compliance with saliva sampling protocols: Electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 313-319.
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, *28*, 35-47.

- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in hpa axis responses to stress: A review. *Biological Psychology*, *69*, 113-132.
- Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980). Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, *207*(4427), 203-205.
- Laudat, M. H., Cerdas, S., Fournier, C., Guiban, D., Guilhaume, B., & Luton, J. P. (1988). Salivary cortisol measurement: A practical approach to asses pituitary-adrenal function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *66*(2), 343-348.
- Levine, D., Warach, J., Benowitz, L., & Calvanio, R. (1986). Left spatial neglect: Effects of lesion size and premorbid brain atrophy on severity and recovery following right cerebral infarction. *Neurology*, *36*, 362-366.
- Luck, S. J., & Hillyard, S. A. (2000). The operation of selective attention a multiple stages of processing: Evidence from human and monkey electrophysiology. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences* (2nd Edition ed.). Massachusetts: A bradford book.
- Luck, S. J., Woodman, G. F., & Vogel, E. K. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 432-440.
- Lupien, S. J., Gillin, C. J., & Hauger, R. L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose - response study in humans. *Behavioral Neuroscience*, *113*(3), 420-430.
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, *24*, 1-27.
- Mangun, G., & Hillyard, S. A. (1988). Spatial gradients of visual attention: Behavioral and electrophysiological evidence. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *70*, 417-428.
- Mangun, G., & Hillyard, S. A. (1990). Electrophysiological studies of visual selective attention in humans. In A. Scheibel & A. Wechsler (Eds.), *Neurobiology of higher cognitive function* (pp. 271-294). New York: Guilford Press.
- Mangun, G., & Hillyard, S. A. (1995). Mechanisms and models of selective attention. In M. D. Rugg & M. G. H. Coles (Eds.), *Electrophysiology of mind. Event-related brain potentials and cognition*. New York: Oxford University Press.
- Martín, J. B. (1985). *Endocrine physiology*. New York: Oxford University Press.
- Martín, J. B., & Reichlin, S. (1987). *Clinical neuroendocrinology* (2nd. Edition ed.). Philadelphia: F. A. Davis.
- Martínez, A., Di Russo, F., Anllo-Vento, L., Sereno, M., Buxton, R. B., & Hillyard, S. A. (2001). Putting spatial attention on the map: Timing and localization of stimulus selection processes in striate and extrastriate visual areas. *Vision Research*, *41*, 1437-1457.
- Martínez, A., Teder-Sälejärvi, W., Vazquez, M., Molholm, S., Foxe, J. J., Javitt, D. C., et al. (2006). Objects are highlighted by spatial attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(2), 298-310.
- McAllister-Williams, R. H., & Rugg, M. D. (2002). Effects of repeated cortisol administration on brain potential correlates of episodic memory retrieval. *Psychopharmacology*, *160*, 74-83.
- McEwen, B. S. (1988). Glucocorticoid receptors in the brain. *Hospital Practice*, *23*(15 Agosto), 107-121.
- McEwen, B. S., de Kloet, E. R., & Rostene, W. (1986). Adrenal steroid receptor and actions in the nervous system. *Physiological Reviews*, *66*(4), 1121-1188.
- Meneses, S. (2001). Neurofisiología de la atención: Potenciales relacionados a eventos. In V. R. Alcaraz & D. E. Gumá (Eds.), *Texto de neurociencias cognitivas*. México: Manual Moderno.
- Meneses, S. (2006). Mecanismos de la atención: Una aproximación electrofisiológica. In A. A. Gonzalez-Garrido & J. Ramos (Eds.), *Atención: Del cerebro a la conducta*. México: Manual Moderno.
- Mesulam, M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, *10*, 309-325.
- Monk, Knauth, P., Folkard, S., & Rutenfranz, J. (1978). Memory based performance measures in studies of shiftwork. *Ergonomics*, *21*(10), 819-826.
- Monk, & Nelson, C. A. (2002). The effects of hydrocortisone on cognitive and neural function: A behavioral and event-related potential investigation. *Neuropsychopharmacology*, *26*(4), 505-519.

- Moore-Ede, M. C., Sulzman, F. M., & Fuller, C. A. (1982). *The clock that time us*. Cambridge: Harvard University Press.
- Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The n1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, *24*(4), 375-425.
- Nakawa, Y. (1980). Continuous observation of eeg patterns at night and in daytime of normal subjects under restrained conditions. I. Quiescent state when lying down. *EEG and Clinical Neurophysiology*, *49*, 524-537.
- Newcomber, J. W., Faustman, W. O., Whiteford, H. A., Moses, J. A., & Csernansky, J. G. (1991). Symptomatology and cognitive impairment associate independently with post-dexamethasone cortisol concentrations in unmedicated schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, *29*, 855-864.
- Ochoa, D. (2005). *Salivazos.Com* (Version 1.2). Guadalajara: Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Occidente.
- Ojemann, G. A., & Henkin, R. I. (1967). Steroid dependent changes in human visual evoked potentials. *Life Sciences*, *6*, 327-334.
- Okawa, M., Matousek, M., & Petersen, I. (1984). Spontaneous vigilance fluctuations in the daytime. *Psychophysiology*, *21*(2), 207-211.
- Orchinik, M., Gasser, P., & Breuner, C. (2002). Rapid corticosteroid actions on behavior. Cellular mechanisms and organismal consequences. In D. W. Pfaff, A. P. Arnold, A. M. Etgen, S. E. Fahrbach & R. T. Rubin (Eds.), *Hormones, brain and behavior* (Vol. 3, pp. 567-600). San Diego: Academic Press.
- Palmer, J. D. (1976). *An introduction to biological rhythms*. New York: Academic Press.
- Pinel, J. (2001). *Biopsicología* (4a ed.). España: Prentice Hall.
- Posener, J. A., Schilddraut, J. J., Samson, J. A., & Schatzberg, A. F. (1996). Diurnal variation of plasma cortisol and homovanillic acid in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*, *21*, 33-38.
- Posner, M., & Petersen, S. (1990). The attention system of the human brain. *Annuals Review of Neurosciences*, *13*, 25-42.
- Posner, M., Snyder, C., & Davidson, V. (1980). Attention and detection of signals. *Journal of Experimental Psychology*, *109*, 160-174.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., et al. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, *61*(26), 2539-2549.
- Riad-Fahmy, D., Read, G. F., Walker, R. F., & Griffiths, K. (1982). Steroids in saliva for assessing endocrine functions. *Endocrine Reviews*, *3*, 367-395.
- Schmidt-Reinwald, J. C., Pruessner, J. C., Hellhammer, D., Federenko, I., Rohleder, N., Schürmeyer, T. H., et al. (1999). The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and 12-hour cortisol rhythm. *Life Sciences*, *65*(18), 1653-1660.
- Seckl, J. R., Dickson, K. L., Yates, C., & Fink, G. (1991). Distribution of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor messenger rna expression in human postmortem hippocampus. *Brain research bulletin*, *561*, 332-337.
- Smyth, J., Ockenfels, M., Gorin, A., Catley, D., Porter, L., Kirschbaum, C., et al. (1997a). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, *22*(2), 89-105.
- Smyth, J., Ockenfels, M., Gorin, A., Catley, D., Porter, L., Kirschbaum, C., et al. (1997b). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: A replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology*, *26*, 295-306.
- Sterman, M. (1970). The rem state: Evidence for its continued manifestation as a basic physiological rhythm during wakefulness in the cat. *Psychophysiology*, *7*, 308.
- Sterman, M., Lucas, E., & MacDonald, L. (1972). Periodicity within sleep and operant performance in the cat. *Brain research bulletin*, *38*, 327-341.
- Stone, A., Schwarz, J., Smyth, J., Kirschbaum, C., Cohen, S., Hellhammer, D. H., et al. (2001). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: A replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology*, *26*, 295-306.

- Vakkuri, O., Leppäluoto, J., & Kauppila, A. (1985). Oral administration and distribution of melatonin in human serum, saliva and urine. *Life Sciences*, *37*, 489-495.
- van Zomeren, A., & Brouwer, W. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford.
- Vining, R. F., McGinley, R. A., Maksvytis, J. J., & Ho, K. Y. (1983). Salivary cortisol: A better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Annals of clinical biochemistry*, *20*, 329-335.
- Watzka, M., Beyenburg, S., Blumcke, I., Elger, C. E., Bidlingmaier, F., & Stoffel-Wagner, B. (2000). Expression of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mRNA in the human hippocampus. *Neuroscience letters*, *290*, 121-124.
- Weintrauch, S., & Mesulam, M. (1987). Right cerebral dominance in spatial attention: Further evidence based on ipsilateral neglect. *Archives of Neurology*, *44*, 621-625.
- Wolf, O. T., Kuhlmann, S., Buss, C., Hellhammer, D., & Kirschbaum, C. (2004). Cortisol and memory retrieval in human influence of emotional valence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1032*, 195-197.
- Wüst, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2000a). Genetics factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, *25*, 707-720.
- Wüst, S., Wolf, J. M., Hellhammer, D., Federenko, I., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (2000b). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*, *2*(7), 79-88.
- Zarabozo, D. (2001). Esvis 2004\_1. Guadalajara: Universidad de Guadalajara.

## ANEXO 1

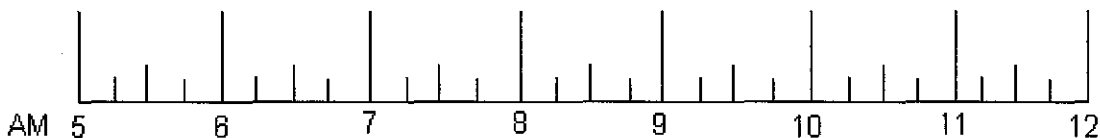
### Cuestionario para determinar mañana – tarde de ritmos circadianos

#### Instrucciones

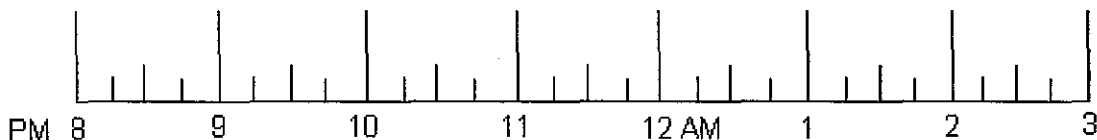
- Por favor lee cada pregunta cuidadosamente antes de contestar
- Contesta todas las preguntas
- Contesta las preguntas en orden numérico
- Cada pregunta deberá ser respondida independientemente de las demás. NO regreses a revisar tus respuestas.
- Todas las preguntas tienen una respuesta. Para cada pregunta pon una X sólo en UNA respuesta. Algunas preguntas tienen una escala como respuesta, marca con una X sobre la escala.
- Por favor contesta cada pregunta honestamente. Los resultados serán mantenidos en forma estrictamente confidencial.
- Por favor sientete libre de hacer cualquier comentario sobre cualquier pregunta.

Considerando sólo la hora en la que sientas mejor cual es tu nivel de ejecución y desempeño contesta las siguientes preguntas

1. ¿A qué hora te levantarías si tuvieras completa libertad para planear tu día?



2. ¿A qué hora te irías a la cama si tuvieras completa libertad de elegir?



3. Si tuvieras que levantarte a una hora específica en la mañana, ¿qué tanto dependerías de un reloj despertador para levantarte?

Para nada dependiente .....	<input type="checkbox"/>
Un poco dependiente .....	<input type="checkbox"/>
Medianamente dependiente .....	<input type="checkbox"/>
Muy dependiente .....	<input type="checkbox"/>



4. Asumiendo un ambiente de condiciones adecuadas, ¿qué tan fácil es para tí levantarte en la mañana?

Para nada fácil .....	<input type="checkbox"/>
Poco fácil .....	<input type="checkbox"/>
Medianamente Fácil .....	<input type="checkbox"/>
Muy fácil .....	<input type="checkbox"/>

5. ¿Qué tan alerta te sientes durante la primera media hora después de despertar?

Nada de alerta .....	<input type="checkbox"/>
Poco alerta .....	<input type="checkbox"/>
Medianamente Alerta .....	<input type="checkbox"/>
Muy alerta .....	<input type="checkbox"/>

6. ¿Cómo es tu apetito durante la primera media hora después de despertar?

Muy pobre .....	<input type="checkbox"/>
Poco pobre .....	<input type="checkbox"/>
Medianamente Bueno .....	<input type="checkbox"/>
Muy bueno .....	<input type="checkbox"/>

7. Durante la primera media hora después de levantarte en la mañana, ¿qué tan cansado te sientes?

Muy cansado .....	<input type="checkbox"/>
Poco cansado .....	<input type="checkbox"/>
Medianamente Descansado .....	<input type="checkbox"/>
Muy descansado .....	<input type="checkbox"/>

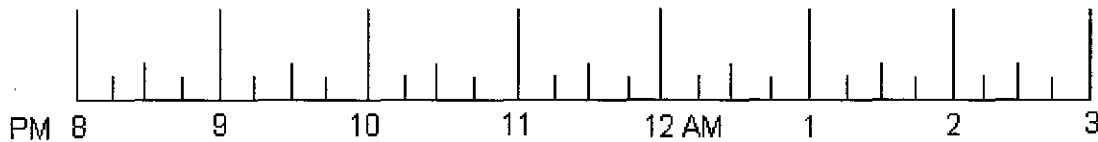
8. Cuando no tienes compromisos al día siguiente, ¿a qué hora te vas a la cama comparado con tu horario usual de ir a la cama?

Nunca más tarde .....	<input type="checkbox"/>
Menos de una hora más tarde ...	<input type="checkbox"/>
1 – 2 horas más tarde .....	<input type="checkbox"/>
Más de 2 horas más tarde .....	<input type="checkbox"/>

9. Imagina que te has decidido comprometer en algún ejercicio físico. Un amigo te sugiere que hagas ejercicio durante una hora dos veces por semana y que la mejor hora para ir es entre las 7 y las 8 am. Tomando en cuenta tus propios ritmos, ¿cómo crees que sería tu desempeño?

Estaría en buena forma .....	<input type="checkbox"/>
Estaría razonablemente en forma .....	<input type="checkbox"/>
Me va a costar trabajo .....	<input type="checkbox"/>
Me va a ser muy difícil .....	<input type="checkbox"/>

10. ¿En la noche, a qué hora te sientes cansado y sientes que necesitas dormir?



11. Tú deseas estar en tu nivel máximo de desempeño para un examen el que sabes que será mentalmente agotador y que tendrá una duración de dos horas. Eres completamente libre de elegir la hora del día considerando el momento en que mejor sientas tu nivel de desempeño ¿cuál de los siguientes horarios elegirías?

8 – 10 am .....	<input type="checkbox"/>
11 – 1 pm .....	<input type="checkbox"/>
3 – 5 pm .....	<input type="checkbox"/>
7 – 9 pm .....	<input type="checkbox"/>

12. Si te fueras a la cama a las 11 pm ¿qué nivel de cansancio tendrías?

Para nada cansado .....	<input type="checkbox"/>
Un poco cansado .....	<input type="checkbox"/>
Medianamente cansado ..	<input type="checkbox"/>
Muy cansado .....	<input type="checkbox"/>

13. Por alguna razón tienes que irte a la cama varias horas más tarde de lo usual, pero a la mañana siguiente no necesitas levantarte a una hora en particular. ¿Cuál de los siguientes eventos crees que sería el que experimentarías con mayor probabilidad?

Despertaría a la hora usual y NO volvería a dormir .....	<input type="checkbox"/>
Despertaría a la hora usual y después tomaría una siesta ..	<input type="checkbox"/>
Despertaría a la hora usual y volvería a dormir de nuevo ...	<input type="checkbox"/>
No despertaría hasta mucho más tarde de lo usual .....	<input type="checkbox"/>

14. Tienes que hacer dos horas de trabajo físico pesado. Eres completamente libre de planear tu día y considerando sólo como mejor sientas tu nivel de desempeño ¿cuál de los siguientes horarios elegirías?

8 – 10 am .....	<input type="checkbox"/>
11 – 1 pm .....	<input type="checkbox"/>
3 – 5 pm .....	<input type="checkbox"/>
7 – 9 pm .....	<input type="checkbox"/>

15. Te has decidido a realizar ejercicio físico intenso. Un amigo te sugiere que lo hagas durante una hora, dos veces por semana y la mejor hora para hacerlo es entre las 10 y 11 pm. ¿Cómo crees que sería tu desempeño?

Estaría en buena forma .....	<input type="checkbox"/>
Estaría en forma razonable .....	<input type="checkbox"/>
Me va a costar trabajo .....	<input type="checkbox"/>
Me va a ser de mucha dificultad .....	<input type="checkbox"/>

16. Suponiendo que pudieras elegir tus propias horas de trabajo. Asumiendo que trabajarás CINCO horas al día (incluyendo descansos), que tu trabajo fuera interesante y que te pagarían de acuerdo a tus resultados. ¿Cuáles CINCO HORAS CONSECUTIVAS elegirías?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medianoche	Medio Día																				Medianoche		

17. ¿Qué hora del día piensas que alcanzarías tu mejor desempeño?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medianoche	Medio Día																				Medianoche		

18. Se dice que existen personas "diurnas" y "nocturnas". ¿Qué tipo de persona te consideras?

Definitivamente del tipo de persona "diurna" .....	<input type="checkbox"/>
Más del tipo de persona "diurna" que tipo "nocturna" .....	<input type="checkbox"/>
Más del tipo de persona "nocturna" que tipo "diurna" .....	<input type="checkbox"/>
Definitivamente del tipo de persona "nocturna" .....	<input type="checkbox"/>