



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

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

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

FUNCIONES EJECUTIVAS, HABILIDADES SOCIALES Y
PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN PACIENTES CON HIPERPLASIA
ADRENAL CONGÉNITA

Tesis
que para obtener el grado de
**MAESTRA EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

Ana Nanoushka Camberos Gutiérrez

Comité tutorial

Dra. Olga Inozemtseva (Directora)

Dra. Esmeralda Matute y Villaseñor

Dra. Araceli Sanz Martín

Dra. Julieta Ramos Loyo

Dr. Jorge Juárez González

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia de un efecto negativo de la HAC (Hiperplasia Adrenal Congénita) sobre las funciones ejecutivas, el procesamiento emocional y las habilidades sociales de los pacientes con HAC. Para cumplir con este propósito a un grupo de 20 pacientes con HAC (de 8 a 16 años de edad; 17 mujeres y 3 hombres) se aplicaron tareas y pruebas que miden distintas funciones ejecutivas y tareas de procesamiento emocional; así como cuestionarios de habilidades sociales contestados por los padres y maestros de los pacientes. Los resultados obtenidos por el grupo de pacientes con HAC se compararon con los resultados de 17 niños controles pareados por edad, grado escolar, CI, tipo de escuela y sexo.

Las diferencias significativas entre los grupos se presentaron en el número de errores en la prueba Stroop y en la capacidad para identificar la prosodia de la emoción de alegría a favor del grupo control. También, se observó que el grupo de pacientes con HAC presentan un patrón de respuesta fisiológica (respuesta de conductancia de la piel) de mayor amplitud en el grupo con HAC respecto a la del grupo control en relación a la emoción de alegría en un contexto social, así como ante imágenes del IAPS consideradas como desagradables. En las habilidades sociales encontramos una tendencia significativamente menor a la agresividad en el grupo HAC al compararlo con el grupo control, contrario a lo reportado en la literatura.

Se encontró además que en la tarea de ordenamiento alfabético de una lista de palabras y en el tiempo de ejecución en la prueba de laberintos se encontraron resultados que marcan una tendencia, que no alcanza a ser significativa hacia un desempeño más bajo en el grupo con HAC con respecto al control.

Se concluye que con respecto a las funciones ejecutivas los resultados indican una tendencia de una menor capacidad de inhibición y flexibilidad mental, que no es soportada por otros hallazgos en este estudio. Contrario a lo esperado, se registraron ausencia de dificultades en las habilidades sociales. Con respecto al procesamiento emocional encontramos que la capacidad de identificación y de experiencia fisiológica es significativamente diferente en el grupo HAC con respecto a la emoción de alegría. Así mismo, presentan una respuesta fisiológica modificada ante imágenes desagradables que no se ha reportado en la literatura con anterioridad.

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the presence of a negative effect of CAH (Congenital Adrenal Hyperplasia) on executive functions, emotional processing and social skills of patients with CAH. To fulfill this purpose a group of 20 patients with CAH (8 to 16 years old, 17 women and 3 men) tasks and tests that measure different executive functions and tasks of emotional processing were applied; and social skills questionnaires answered by parents and teachers of patients. The results obtained by the group of patients with CAH were compared with the results of 17 control children matched for age, grade level, IQ, school type and sex.

Significant differences between groups occurred in the number of errors on the Stroop test and the ability to identify the emotion prosody of joy for the control group. It was also noted that the group of patients with CAH have a pattern of physiological response (response Skin conductance) of greater amplitude, regarding the control group relative to the emotion of joy in a social context and also with IAPS images considered unpleasant. In social skills we found a significantly lower aggression in the HAC group when compared with the control group, contrary to the trend reported in the literature.

It was further found a trend in the task of alphabetizing a list of words and runtime mazes test, not reaching to be significant, but is with a lower performance in the CAH group found with respect to control.

We conclude that with respect to executive functions results indicate a trend of lower capacity of inhibition and mental flexibility, which is not supported by other findings in this study. Contrary to expectations, no difficulties were encountered in social skills. With regard to emotional processing found that the ability to identify and physiological experience is significantly different in the CAH group with respect to the emotion of joy. Also, CAH group presented a modified physiological response front unpleasant images that have not been reported previously in the literature.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, por haberme dado el espacio y la oportunidad de crecer como ser humano y formarme como una profesional de la salud y la ciencia.

A la Directora del Instituto de Neurociencias, la Dra. Esmeralda Matute, por darme la oportunidad de pertenecer a su laboratorio y por brindarme sus sabias palabras.

A mi Tutora la Dra. Olga Inozemtseva, por creer en mí y otorgarme su invaluable amistad y conocimiento.

A los miembros de mi Comité Tutorial, la Dra. Julieta Ramos Loyo, la Dra. Araceli Sanz Martin y al Dr. Jorge Juárez por su conocimiento, orientación y paciencia.

Al CONACyT por su apoyo institucional y financiero que permitió mi desarrollo personal.

Al CMNO del IMSS y a las Doctoras Endocrinólogas Martha Alicia Delgadillo Ruano y Ana Laura López Beltrán por su colaboración e interés en la salud de éstos niños.

A mi familia: Mamá, Liliana, Pedro, Nena y Uri, los amo con todo mí ser.

A mis amigos, que son mi familia también: Karina, Tonatiuh y Dave.

A los hermosos niños y niñas y sus familias que participaron en este estudio, gracias por darme la confianza y su valioso tiempo, es mi deseo que este conocimiento sea para su mayor beneficio.

ÍNDICE

INTRODUCCION	9
ANTECEDENTES	13
Capítulo 1	
Hiperplasia adrenal congénita (HAC)	
1.1. Definición	14
1.2. Prevalencia	14
1.3. Patogénesis	14
1.4. Clasificación	15
1.5. Caracterización física	16
1.5.1. Forma Perdedora de sal	18
1.5.2. Forma Simple virilizante	18
1.5.3. Forma No clásica	19
1.6. Perfil hormonal en pacientes con HAC	19
1.6.1. Prenatal	20
1.6.2. Neonatal	20
1.6.3. Posnatal	21
1.7. Tratamiento farmacológico	21
1.7.1. Prenatal	21
1.7.2. Agudo	22
1.7.3. Crónico	23
1.8. Alteraciones estructurales y funcionales del SNC en pacientes con HAC	23
1.9. Perfil Cognitivo en pacientes con HAC	24
1.9.1. Cociente Intelectual	24
1.9.2. Diferencias sexuales en habilidades cognitivas en pacientes con HAC	26
1.9.3. Problemas de aprendizaje en pacientes con HAC	26
1.9.4. Características conductuales en pacientes con HAC	27
1.10. Procesamiento emocional en pacientes con HAC	28
1.11. Funciones Ejecutivas en pacientes con HAC	29
1.12. Lateralidad en pacientes con HAC	30
Capítulo 2	
El papel de las hormonas en la conducta y la cognición	
2. Eje Hipotalámico- Pituitario- Adrenal (HPA)	31
2.1. Hipotálamo	31
2.1.1. Hormona liberadora de hormona corticotropina (CRH)	32
2.1.2. Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	32

2.2. Pituitaria (Adenohipófisis)	32
2.2.1. Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	32
2.2.2. Hormona folículoestimulante (FSH)	33
2.2.3. Hormona luteinizante (LH)	33
2.3. Glándula Adrenal	33
2.3.1. Corticosteroides	34
2.3.1.1. Glucocorticoides	34
2.3.1.2. Mineralocorticoides	35
2.3.1.3. Receptores a glucocorticoides y mineralocorticoides en el SNC	35
2.3.2. Andrógenos	36
2.3.2.1. Testosterona, Di-hidrotestosterona, Estradiol, Estrógenos, Progesterona	36
2.3.2.2. Receptores andrógenos en el Sistema Nervioso Central	37
2.4. Periodos de sensibilidad	38
Capítulo 3	
Procesamiento Emocional y Funciones Ejecutivas	
3.1. Procesamiento de la emoción	40
3.2. Definición de la emoción	40
3.3. Características de la emoción	40
3.4. Clasificación de las emociones	41
3.5. Generación de las emociones	41
3.6. Componentes de una emoción	41
3.7. Elemento fisiológico	42
3.7.1. Estructuras cerebrales y redes neurales de la emoción	42
3.7.2. Interacción del Sistema Límbico, Sistema Nervioso Autónomo y Sistema Endócrino	44
3.7.3. Parámetros Fisiológicos	45
3.8. Elemento perceptual	46
3.8.1. Procesamiento de las expresiones faciales	46
3.9. Elemento subjetivo-cognoscitivo	47
3.10. Elemento conductual	49
3.11. Función social de la emoción	50
3.12. Control Ejecutivo de la emoción	51
3.13. Definición de las Funciones Ejecutivas	52
3.13.1. Componentes de las Funciones Ejecutivas	53
3.13.2. Desarrollo de las Funciones Ejecutivas	57
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	60
OBJETIVOS	62
HIPÓTESIS	63

Capítulo 4

Material y Métodos

4.1. Muestra	64
4.2. Características de la muestra	65
4.3. Instrumentos	66
4.3.1. Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)	67
4.3.1.1 Escalas de Inteligencia para Niños de Wechsler, cuarta edición (WISC-IV)	67
4.3.1.2 Historia Clínica	68
4.3.2 Descripción de los instrumentos para evaluar las Funciones Ejecutivas	69
4.3.2.1 Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales BANFE	69
4.3.2.2 Inventario de comportamiento de Funciones Ejecutivas (Behavior Rating Inventory of Executive Function-BRIEF)	72
4.3.3. Descripción de los instrumentos para evaluar las habilidades sociales.	72
4.3.3.1. Sistema de Mejoramiento de las Habilidades Sociales (Social Skills Rating System-SSIS™)	72
4.3.3.2 Lista de verificación de la conducta infantil (CBLC). Achenbach™	73
4.3.4. Descripción de las pruebas para evaluar el Procesamiento Emocional	74
4.3.4.1. Paradigma de Reconocimiento de Expresiones Emocionales Faciales	74
4.3.4.1.1. Paradigma oddball	75
4.3.4.2. Paradigma de Reconocimiento de Expresiones Emocionales Prosódicas	76
4.3.4.3. Reconocimiento de la emoción subjetiva	76
4.3.4.4. Reconocimiento de expresiones emocionales en un contexto social	78
4.4. Procedimiento	79
4.4.1. Sistema de muestreo	79
4.4.2. Secuencia de la Evaluación	79
4.5. Análisis Estadístico	80
4.6. Esquema del Diseño Experimental	81
4.7. Variables	82
4.7.1. Variable Independiente	82
4.7.2. Variable Dependiente	82

Capítulo 5

Resultados

5.1 Funciones ejecutivas	86
5.2. Habilidades sociales y la presencia de conductas problemáticas	89

5.3 Procesamiento emocional	91
6. Discusión	
6.1 Funciones Ejecutivas	96
6.2 Habilidades Sociales y Conductas Problemáticas	99
6.3 Procesamiento Emocional	101
CONCLUSION, ALCANCES Y LIMITACIONES	104
Abreviaturas	107
Glosario	108
Referencias Bibliográficas	111
Anexos	125

INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) puede ser considerada como un modelo humano para estudiar la relación entre las hormonas y el desarrollo de las funciones cognitivas tomando en cuenta tanto los cambios hormonales propios de la enfermedad como el tratamiento sustitutivo con los gluco- y/o mineralocorticoides. Así, los niños con HAC, que no han recibido tratamiento prenatal y que en México son la gran mayoría, están expuestos en esta etapa de gestación a niveles bajos de cortisol y a niveles altos de andrógenos, mientras que durante el desarrollo posnatal pueden sufrir por las dosis excesivas del tratamiento que no imitan los ciclos circadianos del cortisol.

En la literatura existen evidencias indudables sobre la relación entre el efecto hormonal y cambios a nivel cognoscitivo y comportamental. Las hormonas y los cambios en las concentraciones de las mismas ejercen efectos organizacionales y activacionales en el Sistema Nervioso Central (SNC) sobre áreas ricas en receptores para glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos como lo son el sistema límbico y la corteza cerebral. Las áreas específicas con mayor densidad de receptores para estas hormonas son la corteza prefrontal, amígdala e hipocampo, que se reconocen como estructuras de mayor importancia para la generación y modulación de la emoción, las funciones ejecutivas y las habilidades sociales.

El SNC se caracteriza por tener un desarrollo progresivo ordenado jerárquicamente, cualquier cambio durante etapas críticas del desarrollo como la alteración del ambiente *in utero*, esculpen la plasticidad del cerebro fetal, lo cual puede generar patrones fisiológicos y de conducta que conducen a una mala adaptación a largo plazo en la vida posnatal (Kaplan, Evans, & Monk, 2008)

Estudios previos con pacientes con HAC, han dado a conocer que éstos manifiestan alteraciones cognitivas y conductuales, entre ellas una mayor incidencia de trastornos de aprendizaje (Inozemtseva, Matute, & Juárez, 2008), una marcada masculinización conductual en el caso de las mujeres con HAC, en tareas y habilidades que presentan diferencias sexuales, como son el juego y la selección de juguetes (Berenbaum, Duck, & Bryk, 2000), motivos y colores utilizados en sus dibujos (Iijima, Arisaka, Minamoto, & Arai, 2001), en las preferencias de la pareja sentimental y

una desfeminización en el interés por el matrimonio, los infantes y la conducta materna, así como un menor interés por la apariencia femenina (Leveroni & Berenbaum, 1998).

Las variables culturales y de crianza se han descartado como posibles causas de estas alteraciones conductuales y cognitivas (Berembaum, Duck & Bryk, 2000), por lo que se deduce que las alteraciones hormonales que distinguen a la HAC son la razón principal de dichos cambios, aunado a los efectos del tratamiento de restitución hormonal que mantiene a los pacientes entre un estado hypercortisolemia e hipocortisolemia. Debido al conjunto de características de los pacientes con HAC se puede esperar que exista un procesamiento emocional, habilidades sociales y funciones ejecutivas modificadas en comparación con el grupo control, ya que presentan patrones alterados del desarrollo en los sustratos neurológicos que sustentan dichos procesos, como lo son el sistema límbico y la corteza prefrontal. Existe evidencia de un menor volumen en la amígdala de niños y niñas con HAC comparados con niños control (Merke et al., 2003), así mismo se ha reportado la presencia de atrofia en el lóbulo temporal derecho (Mouna et al., 2013; Nass et al., 1997), agenesia completa del cuerpo calloso (Samia et al., 2010), elevada intensidad en la sustancia blanca (Sinforiani et al., 1994) y en general daño difuso y localizado en el cerebro en un porcentaje mayor al 45% de la población con HAC (Bergamashi et al., 2006).

En la literatura son muy escasos los antecedentes sobre las características de las funciones ejecutivas (FE) y procesamiento emocional en pacientes con HAC. Las habilidades sociales se han abordado un poco más. No se han encontrado evidencias en cuanto a la exploración extensa del funcionamiento ejecutivo en estos pacientes. En algunos estudios se han aplicado tareas específicas para las FE, por ejemplo la tarea de fluidez verbal se aplicó a un grupo con HAC en el estudio de Inozemtseva, Matute y Juárez (2008), donde se encontró que las niñas con HAC tenían una ejecución significativamente menor que sus controles en esta tarea. También se han reportado diferencias significativas en la ejecución de la tarea Stroop entre las niñas con HAC tratadas prenatalmente con la dexametasona y las niñas no tratadas a favor de las primeras (Maryniak, Ginalska-Malinowska, Bielawska & Ondruch, 2014).

En cuanto al procesamiento emocional en pacientes con HAC se ha observado una reducción del tiempo de reacción ante el reconocimiento de estímulos negativos comparado con los neutrales, la asignación de una menor valencia a los estímulos negativos comparando con el grupo control. Además, el patrón de activación de la

amígdala del grupo con HAC femenino fue semejante al del grupo control masculino (Ernst et al., 2007). Así mismo, se ha estudiado la relación entre la presencia de los problemas emocionales, calidad de vida y la identidad sexual en mujeres con HAC debido a una alta incidencia de masculinización conductual (Slijper, Drop, Molenaar & Keizer-Schrama, 1998; Warne, et al., 2005; Johannsen, Ripa, Mortensen & Main, 2006; Malouf, Inman, Carr, Franco & Brooks, 2010; Reiner, 2005).

En el área de habilidades sociales se ha reportado diferencias significativas con respecto a la escala de problemas sexuales en la CBCL (Inozemtseva et al., 2008) consistentes con las observaciones conductuales hechas en los estudios de Berembaum (1999) y por Berembaum y Bailey (2003). En otros estudios no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con HAC y sus grupos de comparación (Hirvikoski, et al., 2008; Maryniak et al., 2014)

En este proyecto de investigación se estudia una amplia gama de funciones ejecutivas evaluadas tanto con pruebas y tareas de escritorio como cuestionarios con una validez ecológica que brindan un panorama de las capacidades y habilidades de los pacientes con HAC en la vida diaria.

Así mismo se analiza el patrón activación fisiológico (respuesta galvánica de la piel y frecuencia cardiaca) y el desempeño que logran los pacientes con HAC a través de tareas que evalúan el reconocimiento de emociones en la prosodia, en escenas con contenido emocional descontextualizado y dentro de un contexto social, en la expresión facial y en la evaluación de imágenes con contenido emocional.

El análisis de dichos procesos de los pacientes con HAC ofrece la oportunidad de visualizar las necesidades clínicas y educativas que permitan establecer una guía metodológica para la atención integral para aquellos pacientes que puedan presentar dificultades o trastornos psicológicos. No menos importante, el conocimiento de las características hormonales de la HAC permiten hacer un análisis de la posible influencia e interacción hormonal sobre los procesos ya mencionados.

La tesis presente está dividida en 6 capítulos. El capítulo uno contiene información de la influencia de la HAC sobre el desarrollo físico y una compilación de hallazgos encontrados en la literatura acerca de los efectos del perfil hormonal de la HAC sobre la cognición y la conducta. En el capítulo dos se describe la relación entre las hormonas, la conducta y la cognición. El capítulo tres ofrece una descripción de las variables estudiadas, cuyos mecanismos tienen en común áreas cerebrales ricas en receptores

para las hormonas que se encuentran alteradas en la HAC. El capítulo 4 incluye la descripción de la metodología empleada en ésta investigación. El capítulo 5 ofrece los resultados obtenidos. El capítulo 6 contiene la discusión estos resultados. Por último se presentan la conclusión, los alcances y limitaciones que se presentaron en este proyecto de investigación.

ANTECEDENTES

CAPÍTULO 1

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA

La primera descripción de la Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) se registró en el siglo XIX. Así, en la revisión histórica de Raiti & Newns, (1964), se menciona que Philips (1887) en Londres reportó 4 casos de falso hermafroditismo en una familia. A partir de ese momento se fue conformando el cuadro clínico de esta enfermedad. En 1905 Fibiger notificó el alargamiento de la glándula adrenal; Butler, Ross y Talbot en 1939 reportaron que los cambios electrolíticos registrados en esta enfermedad eran similares a los de la enfermedad de Addison. Fue hasta 1950 cuando Wilkins, Lewis, Klein y Rosemberg demostraron que la cortisona podía aliviar el desorden y suprimir la secreción de los andrógenos.

La historia continua en 1951 cuando Albright, Forbes, Leaf, Dempsey y Carroll sugirieron por primera vez que existía un desorden primario en la síntesis de cortisol que ocasionaba una sobreproducción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), confirmado por Sayers en 1955. Frantz, Holub y Jalier en el mismo año, encontraron que la deficiencia más común era la 21-hidroxilasa. Posteriormente se encontraron otras deficiencias enzimáticas que fueron incluidas bajo el mismo término (Raiti y Newns, 1964).

La ciencia se abocó a la investigación sobre las áreas médicas y fisiológicas, entre ellas, el diseño del diagnóstico y tratamiento *in utero* (David & Forest, 1984; New, 1976), la implementación de pruebas de tamizaje neonatal (Cacciari et al., 1983); además se lograron avances en cirugía reconstructiva para corregir los genitales ambiguos, en el estudio del desarrollo óseo, en el manejo de alteraciones metabólicas, en la búsqueda de comorbilidad con tumores gonadales, se desarrollaron diferentes tratamientos que compensen las deficiencias hormonales se dejó en un segundo plano el análisis de las implicaciones de dichas alteraciones hormonales sobre los procesos cognitivos y conductuales, que visiblemente estaban afectando la calidad del vida del paciente con HAC.

1.1 Definición

La HAC se debe a un desorden genético recesivo autosómico (White, 2009), que refiere un grupo de defectos enzimáticos en la vía esteroidogénica involucrada en la biosíntesis de cortisol, aldosterona y andrógenos (Huynh et al., 2009). Debido a una baja producción de cortisol se estimula la producción y liberación de adrenocorticotropina (ACTH) en la glándula pituitaria. La elevación crónica de ACTH causa hiperplasia de la corteza de la glándula adrenal (Collett-Solberg, 2001).

1.2 Prevalencia

Es el desorden adrenal más común en niños y niñas (Swerdlow et al., 1998), se considera como causa de la mayor parte de los casos de pseudohermafroditismo femenino y cerca del 50% de todos los casos de genitales ambiguos (Conte & Grumbach, 2008).

Su incidencia, según diferentes fuentes y en diferentes países, varía desde 1:10,000 a 1:18,000 nacidos vivos (Donohue, Parker & Migeon, 1995), en caucásicos 1:14,000 nacidos vivos (Greenspan y Strewler, 1997). En otras palabras se estima que la frecuencia es de 1 en mil de la población en general pero ocurre del 1 al 2% en hispanos y yugoslavos y del 3 al 4% en Judíos Ashkenazis del este de Europa (P C White & Speiser, 2000).

1.3 Patogénesis

El común denominador es un desorden genético y se desarrolla debido al defecto enzimático en la vía principal esteroidogénica de la biosíntesis del cortisol (Donohue et al., 1995). En la figura 1.1 se muestra la ruta metabólica de la síntesis de las hormonas suprarrenales, y se señala la ubicación de la 21 – hidroxilasa en esta ruta metabólica que al faltar se interrumpe la producción de cortisol.

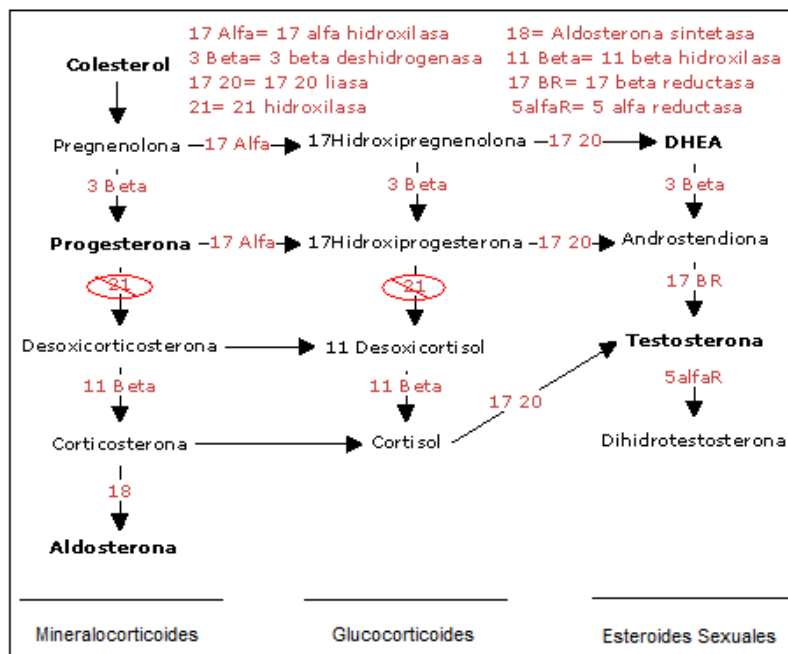


Figura 1.1 Descripción de las rutas metabólicas de la síntesis de las hormonas suprarrenales (Tomado y modificado de Soriano GL, Velázquez de Cuéllar PM. (2007). Hiperplasia suprarrenal congénita. Rev Pediatr Integr.; 11(7):601-10.).

Al presentarse el déficit en la 21-OH, el hipotálamo y la hipófisis reaccionan a los bajos niveles de cortisol elevando la secreción de CRH y ACTH, respectivamente, esta estimulación induce una hiperplasia de la corteza suprarrenal (Cheviakoff y Youlton, 2003), ya que en vez de producir cortisol, se produce un exceso de precursores hormonales que no requieren de la 21-hidroxilasa (ver Figura 1.1), así estas hormonas son metabolizadas hacia andrógenos activos – testosterona y dehidrotestosterona - y en menor cantidad estrógenos – estrona y estradiol.

La hipersecreción de andrógenos empieza en la vida fetal, entre la 6ta. – 10ma. semanas de gestación, este cuadro produce una virilización del producto femenino y una disrupción del funcionamiento de los ovarios, así como una maduración prematura de la epífisis inducida por estrógenos (Ernst et al., 2007; Speiser, 2001).

1.4 Clasificación

Existen varias formas de HAC, cada una manifiesta signos y síntomas característicos de la deficiencia de una enzima particular en la ruta de la biosíntesis del cortisol, en la actualidad se conocen las siguientes según Conte y Grumbach, (2008):

a) Forma clásica:

- i. Deficiencia de P450c21 hidroxilasa con virilización y pérdida de sal.

- ii. Deficiencia de P450c21 hidroxilasa con virilización.
- iii. Deficiencia de P450c21 hidroxilasa no clásica.
- b) Deficiencia de la enzima P450c11 es un defecto en la 11β-hidroxilasa (CYP11B1).
- c) Deficiencia en varios grados de la enzima 3β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD).
- d) Deficiencia o ausencia de las enzimas P450c17 liasa 17,20
- e) Deficiencia de StAR y P450sccDeficiencia de P450 oxidorreductasa (POR).

El 95% de los pacientes con HAC tienen deficiencia en la 21-hidroxilasa (CYP21), que es mediada por el citocromo P450c21 y la enzima P450. El 5% de todos los pacientes que presentan HAC es debido a la deficiencia de otras 5 enzimas que participan en la síntesis del cortisol (Greenspan y Strewler, 1997).

Debido a que las diferentes formas de HAC tienen cuadros clínicos con diferencias importantes, para fines de éste proyecto solo se tomará en cuenta la forma 21-hidroxilasa que presenta la mayor incidencia de casos.

1.5 Caracterización física.

Así nos útil diferenciar la deficiencia de 21-hidroxilasa en tres formas dependiendo de los signos y síntomas que se presentan por el grado de deficiencia de esta enzima (ver Figura 1.2). Dos de estas formas tienen severas deficiencias en la actividad de P450c21 a las cuales se les llama forma clásica y son de inicio temprano, a la última se le denomina forma no-clásica que además es de inicio tardío; las diferentes alteraciones presentan las siguientes características:

Defecto enzimático	Características clínicas en niños	Características clínicas en niñas
21 – hidroxilasa, forma clásica perdedora de sal (deficiencia en P450c21)	Genitales normales	Genitales ambiguos
	Síndrome perdedor de sal en el periodo neonatal	Síndrome pierde sal en el periodo neonatal
	Adrenárquia prematura Posible infertilidad	
21 – hidroxilasa forma clásica simple virilizante (deficiencia en P450c21)	Genitales normales	Genitales ambiguos
	Pene alargado	Aceleración del crecimiento y edad ósea
	Aceleración del crecimiento y edad ósea	Posible infertilidad
	Adrenárquia prematura Posible infertilidad	

21 – hidroxilasa, forma no clásica de presentación tardía	Genitales normales	Genitales normales
	Adrenárquia prematura	Clitoromegalia
	Posible infertilidad	Adrenárquia prematura
		Posible infertilidad

Figura 1.2. Diferentes formas clínicas de HAC debida a la deficiencia de la enzima 21 – hidroxilasa (Tomado y modificado de Soriano GL, Velázquez de Cuéllar PM. (2007). Hiperplasia suprarrenal congénita. Rev Pediatr Integr.; 11(7):601-10).

Tanto los hombres como las mujeres pueden ser afectados, pero los hombres son rara vez diagnosticados al nacimiento, a menos que tengan genitales alargados, o bien, sean perdedores de sal y manifiesten crisis adrenales.

Esta enfermedad puede ser identificada mediante prueba de tamizaje neonatal, o son reconocidos como de riesgo si se conoce que tienen hermanos con ésta afección (Conte y Grumbach, 2008).

Al describir las formas clásicas debemos comenzar por recordar que la exposición a un exceso de andrógenos empieza en la vida fetal, entre la 6ta. – 10ma. semana de gestación. Debido a la síntesis excesiva de los andrógenos, las niñas con esta enfermedad presentan diferentes grados de androgenización tanto física como cognoscitiva. La androgenización física propicia un grado de virilización variable de los genitales, lo que permite que en la mayoría de los casos que ellas sean diagnosticadas al nacimiento. En cambio, los varones rara vez son diagnosticados al nacimiento dado que sus genitales no manifiestan cambios evidentes (New, 1995).

En el feto femenino resulta en fusión variable de los labios mayores y un grado variable de hipertrofia en el clítoris (ver Figura 1.3). Lo que resulta en la formación de sinus urogenital localizado en la base del falo.

Por lo que será necesaria la cirugía plástica con la finalidad de restaurar la anatomía femenina, ya que usualmente los ovarios y los derivados Müller están intactos. La asignación del género tiene que ser adecuada a cada caso y la decisión necesita consideraciones culturales. Los dos elementos clave de la cirugía plástica son la reducción/resección del clítoris y vaginoplastia (Rangecroft, 2003). Mientras más temprana sea la corrección será más sencilla la designación del género, con las implicaciones propias de la crianza de cada cultura.

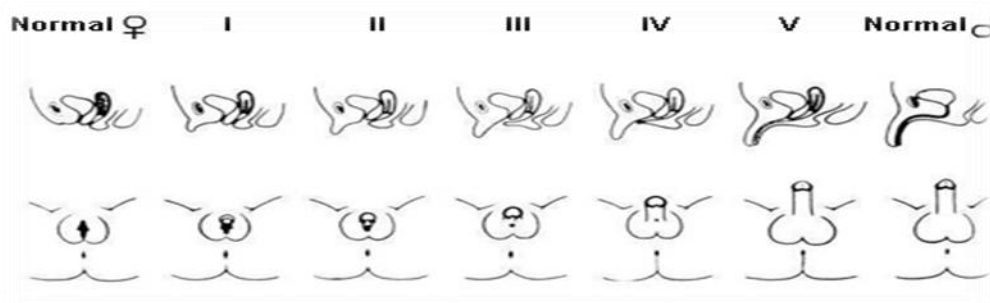


Figura 1.3. Clasificación de los estadios de masculinización de los genitales femeninos externos como lo describe Prader (Tomado de Donohue PA., Parker K, Migeon CJ. (1995). Congenital Adrenal Hyperplasia. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly y WS. Valle D. (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7ma. (ed.) New York: Mc Grw Hill).

En cambio en el feto masculino, se lleva a cabo una masculinización normal de los genitales externos (Donohue et al., 1995), sin embargo, se presentan algunas complicaciones dependiendo del grado de deficiencia de la 21-hidroxilasa en las formas clásicas:

1.5.1 Forma Perdedora de sal

Los hombres con el daño más severo en la biosíntesis de esteroides presentan una crisis adrenal aguda en el periodo neonatal o a muy temprana edad. Las mujeres con ésta forma son usualmente detectadas en el nacimiento debido a genitales externos ambiguos (ver Figura 1.3) (Greenspan y Strewler, 1997).

La forma clásica perdedora de sal (aprox. 75% de los casos de HAC con deficiencia tipo 21-hidroxilasa) es una insuficiencia adrenal potencialmente mortal (Speiser, 2001), debido a que presenta un déficit severo en la P450c21 hidroxilasa, que deja una deficiente secreción tanto de cortisol como de aldosterona, lo que resulta en pérdidas electrolíticas y de fluidos después del 5to. día del nacimiento y puede haber un colapso como consecuencia de la presencia de un cuadro de hiponatremia, hipokalemia, acidosis, hipotensión e hipoglucemia (Greenspan y Strewler, 1997).

1.5.2 Forma Simple virilizante o Tipo deficiente I-P450c21 con virilización

Pacientes femeninos que no presentan crisis adrenales agudas pero que presentan masculinización de los genitales externos en mujeres (ver Figura 1.3) se caracterizan por deficiencias en la síntesis de cortisol, niveles incrementados de ACTH e incremento de los precursores de andrógenos. Antes de las 12 semanas de gestación, los altos niveles de andrógenos dejan fusión labioescrotal variable y alargamiento del clítoris, en cambio después induce solamente clitoromegalia.

En el feto masculino no hay signos de anomalías gonadales externas, pero el falo está alargado. Tienen un defecto en la síntesis de mineralocorticoides que es evidente en los niveles plasmáticos de renina, la virilización continúa en los pacientes sin tratamiento lo que resulta en crecimiento y maduración ósea pronta, al igual de la aparición de signos de hiperandrogenismo (acné, seborrea, desarrollo muscular incrementado, desarrollo prematuro de vello axilar o púbico y alargamiento del pene (Greenspan y Strewler, 1997).

La última forma es detectada solamente del 1% al 3% de los casos con deficiencia en la 21-hidroxilasa, se le denomina:

1.5.3 Forma No clásica

De comienzo tardío que se manifiesta solo en mujeres, donde la pubertad se presenta a muy temprana edad, los signos y síntomas son: exceso de andrógenos, hirsutismo, amenorrea e infertilidad o síndrome de ovario poliquístico en las mujeres jóvenes, en hombres el exceso de andrógenos es poco notorio (Speiser, 2001).

Existen alteraciones que se presentan en las tres formas:

Se sabe que los niños con HAC no llegan a alcanzar la estatura final adulta, que incluso estarán 2 desviaciones estándar por debajo de la media y los hombres serán los más afectados. Es bien conocido que las dosis altas del tratamiento afectan el crecimiento pues los glucocorticoides interfieren con la interacción normal entre la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y al mismo tiempo poca respuesta a la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (Nebesio & Eugster, 2010).

Las mujeres con HAC son a pesar de su corta estatura significativamente más pesadas y muestran un índice de masa corporal más alto y una densidad mineral ósea significativamente menor comparadas con el grupo control (Hagenfeldt, Martin Ritzén, Ringertz, Helleday, & Carlström, 2000). Estas alteraciones tienen explicación tanto por la alteración genética que causa la hiperplasia, por sufrir crisis adrenales, como por el tipo de tratamiento utilizado.

1.6 Perfil hormonal en pacientes con HAC

Como se ha comentado los pacientes con HAC tienen múltiples desbalances hormonales, incluyendo una deficiencia prenatal de glucocorticoides adrenocorticales, y exposición a un exceso de andrógenos; además de posibles excesos iatrogénicos de glucocorticoides postnatales y desbalance de otras hormonas como consecuencia del déficit hormonal primario. Se ha observado que aún con las llamadas dosis fisiológicas de la terapia de reemplazo con glucocorticoides, los niños con HAC muy a menudo muestran trastornos

del desarrollo tales como maduración ósea y adrenarquia precoz. Esta observación sugiere la presencia de los posibles efectos de una hipercortisolemia transitoria diaria a largo plazo sobre el metabolismo debida a la utilización de dosis elevadas. Actualmente, tratando de acercarse a la administración del tratamiento lo más parecido a las demandas fisiológicas del organismo, se tiene bajo escrutinio los esquemas que se recomiendan, la elección del fármaco y su adecuación a las necesidades del paciente con HAC con la finalidad de cubrir las deficiencias fisiológicas y al mismo tiempo permitir un óptimo desarrollo.

Las alteraciones hormonales reportadas en diferentes etapas del desarrollo son las siguientes:

1.6.1 Prenatal

En la HAC la producción de cortisol es insuficiente y la secreción de ACTH es incrementada, dejando la acumulación de precursores 17-hidroxiprogesterona, pregnenolona, 17-hidroxipregnonolona y progesterona que son desviados hacia vías de secreción de andrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA), Δ 4-androstendiona (New, 1995), y testosterona *in utero* (Kelso, Nicholls, Warne, & Zacharin, 2000). Esto tiene un significado importante ya que numerosos estudios han demostrado que las hormonas sexuales prenatales o neonatales juegan un papel importante en la organización y diferenciación sexual del sistema nervioso central además de los genitales externos ya mencionados (Dittmann et al., 1990). Por lo cual es importante considerar la hipótesis de la “programación fetal”, que afirma que las características del ambiente *in utero*, como el cambio de ánimo de la madre y alteraciones en la función del eje HPA, esculpen la plasticidad del cerebro fetal, resultando en patrones fisiológicos y de conducta mal adaptativos a largo plazo (Kaplan et al., 2008).

Ante éste cuadro resulta de gran importancia detectar lo antes posible la existencia de ésta alteración genética. Hoy en día el diagnóstico prenatal es posible en el primer trimestre por análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN) de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad humano ó en el 2do. trimestre por medición de los niveles de 17-hidroxiprogesterona o 21-hidroxilasa en el fluido amniótico (Wudy, Dörr, Solleder, Djalali, & Homoki, 1999).

1.6.2 Neonatal

Si el diagnóstico se realizó *in utero*, será necesario continuar con el tratamiento de reemplazo de cortisol, si no fue posible hacerlo antes del nacimiento, y se ha identificado

que es probable que el recién nacido se encuentre afectado, el diagnóstico de la deficiencia de la 21-hidroxilasa se realiza mediante una prueba de tamizaje de los niveles de la 17-hidroxiprogesterona (New, 1995).

El tamizaje neonatal para HAC ha sido ampliamente usado en Estados Unidos y en otros países con la finalidad de identificar a los bebés con el tipo perdedor de sal antes de que desarrollen crisis adrenales (shock, hiponatremia e hiperkalemia). Así el tamizaje neonatal reduce la morbilidad y la mortalidad. Se asume que la población del tipo perdedora de sal que muere por no realizar el tamizaje es aproximadamente el 10% de los casos (Perrin C White, 2009).

1.6.3 Posnatal

Se ha postulado que las mujeres que tuvieron una exposición prolongada a un nivel excesivo de andrógenos durante la vida fetal seguida de un decremento rápido posnatal, aunado al tratamiento con glucocorticoides manifiestan una activación más prolongada del eje hipotalámico-pituitario-gonadal. Adicionalmente se ha postulado una respuesta incrementada de la hormona gonadotropina y otras hormonas sexuales. (Uli et al., 1997).

En los hombres, Claahsen-van der Grinten, Sweep, Blickman, Hermus, & Otten (2007), encontraron que en 27 pacientes con HAC tanto con presencia de tumor (unilateral/bilateral) en las gónadas, como en los pacientes sin presencia de tumores en gónadas, los niveles de LH, FSH y testosterona estaban dentro del rango normal a la etapa del desarrollo de cada uno, con excepción de 2 sujetos que demostraron tener niveles elevados de LH, ésta investigación además nos permite visualizar que el tratamiento de reemplazo de cortisol es hasta cierto punto efectivo y mantiene el nivel de andrógenos dentro de un rango normal en el caso de los hombres. En el caso de mujeres adultas con HAC las concentraciones séricas de andrógenos fueron subnormales (Hagenfeldt et al., 2000).

1.7 Tratamiento farmacológico

Es necesario cubrir las necesidades hormonales de los pacientes con HAC, de lo contrario sufrirían crisis iónicas que no les permitiría vivir por mucho tiempo. Existen diferentes esquemas de acuerdo al tipo de deficiencia enzimática y de acuerdo al momento del diagnóstico:

1.7.1 Prenatal

Si se confirma la existencia de la alteración genética *in utero*, existe el tratamiento que fue desarrollado por David y Forest (1984) como método preventivo de la virilización por la

presencia de la HAC. Consiste en medicar a la madre con glucocorticoides con la finalidad de suprimir la secreción incrementada de andrógenos fetales y evitar las malformaciones genitales y reducir la necesidad de la cirugía correctiva al momento del nacimiento. El tratamiento necesita ser administrado desde el primer semestre, de ésta forma desde la 7ma. semana se administran 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ con respecto al peso previo a la gestación en 3 dosis divididas (con un máximo de 1.5 mg diario) durante toda la gestación (Lajic, Nordenström, Ritzén, & Wedell, 2004).

En un estudio donde se incluyeron 2000 mujeres entre las semanas 23 a la 33 de la gestación, que recibieron dosis repetidas de glucocorticoides sintéticos prenatales, se encontró que se redujo la ocurrencia y severidad de enfermedades pulmonares y el riesgo de enfermedades serias durante las primeras semanas de vida, lo que justifica el uso de dosis repetidas, de cualquier manera, éstos beneficios se han asociado con reducción del peso corporal y la circunferencia craneal al nacimiento, sin embargo; todavía no existe suficiente evidencia sobre los riesgos y beneficios de este tratamiento a largo plazo (Crowther & Harding, 2007).

1.7.2 Agudo

En el caso de que no se detecte durante la gestación la presencia del déficit de 21-hidroxilasa, los signos y síntomas serán evidentes al momento del nacimiento en la forma perdedora de sal, pues la deficiencia de cortisol y aldosterona ocasiona hipoglucemia, por lo que se deberá administrar una dosis intravenosa única de glucosa de 0.25 a 0.5 g/kg hasta un máximo 25 g. Para tratar hiponatremia e hiperkalemia, se deberá proporcionar de 0.05 a 0.1 mg de fludrocortisona vía oral, para tratar la hipovolemia, acidosis y choque (se puede dar una infusión de solución salina normal (20mL/kg) en la primera hora). Una vez que el paciente está estabilizado y se ha obtenido un diagnóstico definitivo, se entregará un tratamiento de glucocorticoides para permitir el crecimiento, desarrollo y maduración ósea normales. (Conte & Grumbach, 2008)

Investigaciones sobre el uso del tratamiento agudo con hidrocortisona ($300 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{hr}^{-1}$) informan que éste facilita la memoria de trabajo concomitante con la activación de la corteza prefrontal (CPF) en humanos. De cualquier modo dosis adicionales de hidrocortisona ($600 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{hr}^{-1}$), de manera opuesta produce un daño en éste tipo de memoria (Mizoguchi, Ishige, Takeda, Aburada, & Tabira, 2004).

1.7.3 Crónico

En todas las formas de HAC por deficiencia de la 21-hidroxilasa, el tratamiento a largo plazo es la terapia de remplazo de cortisol, que corrige las deficiencias de ésta hormona y revierte el patrón de secreción hormonal androgénica anormal que fue ocasionada por la alteración de la retroalimentación negativa del eje HPA (Donohue et al., 1995), así de ésta forma se reemplazan glucocorticoides en el caso de la forma clásica simple virilizante y en el caso de la forma clásica perdedora de sal, además es necesario reemplazar mineralocorticoides.

En algunos pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa, el control satisfactorio de la producción de andrógenos se logra con 12 a 15 mg/m² de hidrocortisona por día; sin embargo, dosis altas son usualmente necesitadas para reducir adecuadamente la producción de andrógenos o ante situaciones de estrés fisiológico como en el caso de crisis febriles. Debido a los riesgos del uso excesivo de glucocorticoides los investigadores se muestran renuentes a excederse de 25mg/m² por día (Merke, Bornstein, Avila, & Chrousos, 2002). Otros medicamentos utilizados son prednisona y dexametasona, éste último tratamiento fue introducido por Hayek desde 1971 (Rivkees, 2010). El reemplazo de mineralocorticoides está complementado con fludrocortisona.

La hipercortisolemia crónica ha demostrado estar asociada a daño hipocampal además es importante considerar que los glucocorticoides y el CRH juegan un rol importante en la regulación de la función de la amígdala (Merke et al., 2003). Además, se ha visto que el tratamiento con hidrocortisona puede causar insuficiencia adrenal en pacientes no clásicos debido a la supresión del eje HPA (Kashimada et al., 2008).

1.8 Alteraciones estructurales y funcionales del SNC en los pacientes con HAC.

La presencia de alteraciones en el SNC de los pacientes con HAC, está directamente correlacionada con las características del ambiente *in útero*, con la intensidad de las alteraciones iónicas neonatales en el caso de los pacientes con forma perdedora de sal y con las fluctuaciones entre hipo o hiperandrogenismo e hipo o hipercortisolismo producto de una pobre imitación del ritmo biológico del cortisol que provee el tratamiento. Existen investigaciones que proveen información sobre la existencia de dichas alteraciones:

Se ha visto que en la sustancia blanca de pacientes con HAC (16-25 años de edad, hombres y mujeres) se encontraron anormalidades tanto de manera difusa como focalizadas en la zona peri y paraventricular y en el cuerpo calloso, dichas anormalidades

no cambian a través de repetidas evaluaciones con un intervalo de 11 años (Bergamaschi et al., 2006).

a) Amígdala:

Existe evidencia de un decremento del 20% en el volumen de la amígdala en niños y niñas con HAC, el cual fue encontrado en el hemisferio izquierdo comparado con los niños controles, sin embargo el decremento bilateral en el volumen amigdalino fue encontrado sólo en niñas con HAC (Merke et al., 2003).

Ernst, et al., (2007) encontraron que ante estímulos emocionales existe una activación bilateral mayor amigdalina en niñas (9 a 18 años) al igual que en los niños controles lo cual sugiere un efecto virilizante de ésta estructura.

b) Corteza Prefrontal:

Existen pocos estudios sobre alteraciones en la corteza cerebral en pacientes con HAC. La referencia más antigua encontrada reporta estudio de un caso, en donde se analizan tejidos post-mortem de una niña de 14 meses de edad, que muere a causa de desbalances electrolíticos, en los cuales se encuentra un reducción del peso del cerebro y atrofia severa histológica en la corteza cerebral y cerebelar, similar a la encontrada en la enfermedad de Alper, con amplia pérdida de mielinización y gliosis en la sustancia blanca (Hanefeld, Crome, France, & Jackson, 1973).

También se sabe que ante la supresión de glucocorticoides endógenos puede disminuir la liberación de dopamina, puede presentarse desregulación del receptor D₁ y la memoria de trabajo se ve afectada. Mizoguchi et al., (2004) afirman que la sola deficiencia de glucocorticoides endógenos es suficiente para producir disfunción de la CPF y a su vez son esenciales para el mantenimiento de la función cognitiva.

1.9 Perfil Cognitivo en pacientes con HAC

El perfil cognitivo en pacientes con HAC no ha sido bien estudiado al igual que otros aspectos de las funciones psicológicas, ya que se sabe que el desequilibrio hormonal múltiple que sufren los pacientes con HAC puede afectar el desarrollo del cerebro y su funcionamiento.

1.9.1 Cociente Intelectual

Los pacientes con HAC representan un modelo humano único para explorar los efectos de las hormonas sobre la cognición, sin embargo existe mucha controversia sobre los resultados obtenidos ya que son en muchos de los casos contradictorios.

Un CI alto fue encontrado por Money y Lewis en 1966, ellos reportaron que el 60% de los pacientes con HAC lograba un nivel por encima de 110; sin embargo, los pacientes con la forma perdedora de sal estaban sub-representados y las mujeres sobre-representadas, además que se consideraron varias formas de HAC (Berenbaum, 2001). También Sinforiani et al., (1994) encontraron el CI elevado tanto en controles como en los pacientes con HAC, por lo que aseveran que no se presentan anomalías cognitivas en esta población. Estudios posteriores utilizaron familiares cercanos para conformar el grupo control, y encontraron el CI elevado en ambos grupos, lo que sugiere problemas metodológicos en el uso de hermanos y primos cercanos ya que es probable que también existan alteraciones genéticas en éstos familiares.

Contrario a los reportes previos, en el mismo año Helleday, Bartfai, Ritzén, y Forsman, encontraron que el nivel medio general de inteligencia de pacientes mujeres con HAC fue significativamente más bajo que en los controles, que se asocia a una posible desventaja verbal y a una mayor presencia de pacientes tipo perdedor de sal, pues se sabe que la hiponatremia prolongada afecta la función del S.N.C. y las crisis pueden afectar permanentemente el nivel de función cognitiva.

Otro estudio en donde se lleva a cabo una comparación entre sujetos control y pacientes con HAC de la misma edad, sexo y estatus socio-económico, se encontró que los pacientes con HAC tienen un mejor desempeño en las escalas de ejecución (diseño con cubos y ordenación de dibujos) que en la escala verbal (vocabulario y aritmética). Estos resultados sugieren un patrón de dominancia del hemisferio derecho (al cual se le adjudica dominancia en procesos visuoespaciales, psicomotrices, de expresión emocional y de habilidad artística) también reafirman la hipótesis de elevada exposición prenatal a andrógenos influye sobre el desarrollo cognitivo (Kelso et al., 2000).

En un estudio más actual (Berenbaum, Bryk, & Duck, 2010) encontraron un CI normal, cuando los pacientes con HAC tenían un buen control sobre la enfermedad, En casos cuando no hay un tratamiento correcto, el CI puede ser subnormal con una mayor frecuencia en pacientes con la forma Perdedora de Sal que en la Virilizante Simple.

Es probable que los pacientes con HAC tengan otros cambios cognitivos como consecuencia tanto de las características de la enfermedad, como por el tratamiento al que se ven sometidos. Es decir, cuando se tiene un tratamiento deficiente se pueden presentar alteraciones cognitivas por niveles altos de ACTH (efectos sobre la atención), o por el contrario un tratamiento con dosis excesivas (efectos de los glucocorticoides sobre

la memoria y el aprendizaje) como lo veremos más adelante en este texto, modificaciones hormonales de este tipo, tienen efectos agudos cuando el cambio de niveles es transitorio, mientras que otros se hacen crónicos por efecto del tratamiento.

1.9.2 Diferencias sexuales en habilidades cognitivas en pacientes con HAC

El interés posterior a determinar el CI se fue centrando en el desempeño de tareas que presentan diferencias sexuales, se observó que las niñas con HAC logran puntajes significativamente más altos que las niñas control en la prueba de razonamiento espacial. En cambio los niños con HAC obtuvieron bajos puntajes comparados con los niños control, sin embargo siguen dentro del rango normal. Tanto los niños como las niñas (8-12 años) con HAC obtuvieron menores puntajes en la prueba de percepción de velocidad comparados con los controles (Hampson, Rovet, & Altmann, 1998).

Otro estudio en donde se lleva a cabo una comparación entre sujetos control y pacientes con HAC de la misma edad, sexo y estado socio-económico, se encontró que los pacientes con HAC tienen un mejor desempeño en las escalas de ejecución (diseño con cubos y ordenación de dibujos) que en la escala verbal (vocabulario y aritmética), estos resultados sugieren un patrón de dominancia del hemisferio derecho (al cual se le adjudica dominancia en procesos visuoespaciales, procesamiento motor, expresión emocional y habilidad artística, también reafirman la hipótesis de elevada exposición prenatal a andrógenos influye sobre el desarrollo cognitivo. (Kelso et al., 2000).

En un estudio mexicano, Inozemtseva et al., (2008) encontraron que el grupo de niñas con HAC tenía una ejecución significativamente menor que el grupo control en la escala semántica de fluidez verbal lo que sugiere la presencia del efecto androgénico; las niñas con HAC obtuvieron una menor puntuación en la prueba de comprensión izquierda-derecha; también obtuvieron una menor ejecución espacial cuando la comprensión de términos espaciales era requerida; dichos resultados demuestran un pobre desempeño de las niñas con HAC en tareas espaciales específicas en las cuales la comprensión del lenguaje está involucrada.

1.9.3 Problemas de aprendizaje en pacientes con HAC

Se ha detectado que en los sujetos con HAC existe un alto riesgo de trastornos específicos del aprendizaje tales como la discalculia, y se asocia a la exposición de androgenos *in utero* (Nass & Baker, 1991), ésta situación fue reafirmada por el trabajo de Inozemtseva et al. (2008) donde se encontró alta incidencia de trastornos del aprendizaje de lectura y escritura en las niñas con HAC.

También se reporta que presentan dificultad en la adquisición del lenguaje en el estudio de Plante, Boliek, Binkiewicz y Eryl (1996) los cuales encontraron una mayor prevalencia de dificultades en el aprendizaje o en el desarrollo del lenguaje en los casos de HAC y en sus familias, que en los individuos control.

Ante niveles elevados de ACTH 4-10, los pacientes con HAC exhibieron una reducción significativa en la media del tiempo de reacción en la prueba Sternberg Item Recognition. Los datos afirman que la atención visual y/o la respuesta motora fue más facilitada que el procesamiento cognitivo (Veith, Sandman, George, & Kendall, 1985).

1.9.4. Características conductuales en pacientes con HAC

Los cambios conductuales, principalmente en las niñas y mujeres con HAC, se han estudiado por varios autores. La característica más destacable de su conducta es una notable masculinización de los comportamientos tradicionalmente considerados como femeninos y una acentuación de las conductas masculinas por la exposición prenatal a las concentraciones altas de los andrógenos.

Se ha reportado que las personas con exposición temprana a andrógenos, auto-reportan ser agresivos en la adolescencia y en la etapa adulta. Las mujeres con HAC obtienen altos puntaje en la subescala de agresividad de la prueba MPQ y en la prueba de Reinish Agresion Inventory (RAI) comparados con las puntuaciones estándar (Berenbaum & Resnick, 1997).

Leveroni y Berenbaum (1998) encontraron que la exposición temprana a andrógenos inhibe el interés de los seres humanos hacia los infantes. Los padres de las niñas con HAC reportan que sus hijas tienen un reducido interés comparado con sus hermanas. También muestran poco interés en el matrimonio, la conducta materna y la apariencia femenina, tienen puntuaciones menores en empatía, intimidad y necesidad de relaciones sociales (Berembaum, Duck y Bryk, 2000).

Dittmann et al. (1990) comparó un grupo de pacientes con HAC forma simple virilizante con otro grupo de pacientes con HAC forma perdedora de sal y encontró que éstos últimos se auto-reportan y son reportados por las madres como más masculinos comparados con el primer grupo, tanto en nivel de actividad, como en conducta social, en interés y conducta típica, y apariencia física. Como dato adicional se ha revelado una mayor incidencia de homosexualidad en las mujeres con HAC en comparación con las mujeres sanas.

La manipulación androgénica prenatal y postnatal altera permanentemente estructuras cerebrales y la conducta que muestra diferencias sexuales. Aunque existe fuerte evidencia de que los andrógenos influyen en la diferenciación sexual, también existe otra probable explicación sobre la conducta masculinizada de las mujeres con HAC, ya que se ha sugerido que las conductas masculinas observadas pueden deberse a madres con altos niveles de testosterona que alientan conductas típicas masculinas en sus hijas, más que el efecto de la testosterona en el desarrollo del cerebro de éstas.

Sin embargo Auyeung et al., (2009) encontraron una relación significativa en los niveles fetales de testosterona y el juego diferenciado tanto en niños como en niñas.

Actualmente aún no se ha logrado un consenso sobre si existe un CI elevado o viceversa, pues las dificultades metodológicas aún no han sido superadas, pero más importante aún es la evidencia que nos indica una masculinización de la conducta y la cognición de las mujeres con HAC que puede tener implicaciones en otras áreas del desarrollo aún no exploradas.

1.10 Procesamiento emocional en pacientes con HAC

El procesamiento emocional en pacientes con HAC se ha estudiado muy poco, a continuación referiremos algunos trabajos relacionados con la identidad sexual de los pacientes con HAC y un trabajo que encontramos en cuanto al reconocimiento emocional y funcionamiento de la amígdala. Debido a las alteraciones que provoca la HAC sobre el desarrollo sexual, se incluye en la clasificación de trastornos de la diferenciación sexual (TDS), se sabe que esta condición les trae como consecuencia, un mayor riesgo de desarrollar un trastorno psicológico asociado con desequilibrio emocional, es decir, un 40% presenta al menos un diagnóstico del DSM-IV y el 20% presenta dificultades en el manejo y aceptación de su condición médica (Slijper, Drop, Molenaar y Keizer-Schrama, 1998); además presentan mayores rasgos de ansiedad y baja autoestima (Warne, Grover, Hutson et al., 2005), una mayor angustia mental e ideación e intento suicida (Johannsen, Ripa, Mortensen y Main, 2006) y dificultades en la asignación del género para el recién nacido, en especial a las niñas con un grado Prader alto. Reiner (2005) evaluó la identidad sexual y de género y encontró que en algunos casos los pacientes con HAC con grado Prader 3-5, a pesar de haber sido criados como niñas en algún momento de la infancia declararon preferir ser tratados como niño, o más tarde estaban indecisos con sus preferencias sexuales.

En un estudio donde se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que incluye bienestar físico, mental, emocional y social en los individuos con (TDS), se observó que en las mujeres con HAC reportaron una afectación significativa al presentar menos relaciones interpersonales, relacionadas con preocupaciones por su apariencia física (apariencia genitales externos), se sentían menos femeninas y atractivas, además lo consideran como una barrera para el matrimonio (Malouf, Inman, Carr, Franco y Brooks, 2010).

Ernst y su grupo de trabajo (2007) observaron en adolescentes con HAC una reducción del tiempo de reacción a estímulos negativos comparado con los neutrales, además de las evalúan como menos negativas comparando la puntuación del grupo control. Sin embargo, en el patrón de activación de la amígdala no se encontraron diferencias entre el grupo control masculino y el grupo de mujeres con HAC lo que sugiere que existe un efecto de virilización.

Existen pocos estudios que expliquen de forma más detallada el procesamiento emocional en los pacientes con HAC, pero las diferencias en las conductas presentadas en los pacientes con HAC se pueden explicar por las alteraciones de glucocorticoides y los andrógenos que pueden tener influencia en la memoria declarativa ante material neutro y emocional a través de la interacción con un gran número de receptores que están localizados en la CPF, el hipocampo y la amígdala (de Kloet, Joëls, & Holsboer, 2005).

1.11 Funciones ejecutivas y habilidades sociales en pacientes con HAC

En la literatura son muy escasas las referencias sobre las FE en pacientes con HAC. En algunos estudios se aplicaron tareas específicas para las FE, por ejemplo la tarea de fluidez verbal se aplicó a un grupo con HAC en el estudio de Inozemtseva et al., (2008). Los autores encontraron que las niñas con HAC tenían una ejecución significativamente menor en las tareas de fluidez semántica verbal en comparación con sus controles. En un estudio más reciente (Maryniak, Ginalska-Malinowska, Bielawska & Ondruch, 2014) los autores reportan diferencias significativas en la ejecución de la tarea Stroop entre las niñas con HAC tratadas prenatalmente, las niñas sin HAC pero con riesgo de presentar esta enfermedad y las niñas con HAC no tratadas prenatalmente con la dexametasona, a favor de las niñas tratadas. Los autores concluyeron que la intervención temprana con el tratamiento hormonal favorece el desarrollo cognitivo.

Así mismo, hay muy poca información acerca de las habilidades sociales, la presencia de conductas problemáticas en estos pacientes dado que la regulación conductual

adecuada es el producto de un funcionamiento integrativo de las áreas límbicas y la corteza prefrontal. En 2008, Hirvikoski, et al., presentaron los resultados de un seguimiento a largo plazo de niños con HAC tratados con dexametasona durante la gestación, se aplicaron cuestionarios a los padres de éstos niños, inventarios de problemas conductuales y psicopatológicos (“Lista de verificación de la conducta infantil” (CBCL), el “Inventario de Fobia Social y Ansiedad para niños” (SPAI-C), “Encuesta de Temperamento- Emocionalidad- Actividad- Sociabilidad y Timidez de los niños” (EAS). En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de HAC con tratamiento prenatal con dexametasona pero se refiere la necesidad de estudios adicionales con mayor número de participantes para obtener conclusiones decisivas acerca de la seguridad del uso de este tratamiento sobre las funciones ejecutivas. En el estudio llevado a cabo por Inozemtseva et al. (2008) sí se encontraron diferencias significativas con respecto a la escala de problemas sexuales en la CBCL, donde las niñas con HAC obtuvieron puntuaciones más altas que están relacionadas con una mayor incidencia de comportamientos masculinizados, consistentes con las observaciones conductuales hechas en los estudios de Berenbaum (1999) y por Berenbaum & Bailey (2003), en donde encontraron que los intereses y comportamientos tenían una tendencia hacia la conducta típica masculina. En el estudio de Maryniak et al. (2014) no se reportaron las diferencias significativas entre los grupos de las niñas con HAC tratadas y no tratadas prenatalmente con la dexametasona en ninguna de las escalas de CBCL.

1.12 Lateralidad en pacientes con HAC

En el estudio de Kelso et al. (2000) se encontró una alta incidencia de zurdos en 13 pacientes con HAC y 13 controles, al aplicar la prueba “The Oldfield Handedness Inventory” estos resultados sugieren un patrón de dominancia del hemisferio derecho en estos pacientes.

CAPÍTULO 2

RELACIÓN ENTRE LAS HORMONAS, LA CONDUCTA Y LA COGNICIÓN

Con el fin de una mejor comprensión de la problemática de la HAC es importante saber los procesos de la síntesis de las hormonas, sus interrelaciones, sus funciones en el organismo y su papel en el funcionamiento cognitivo.

2. Eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (Eje HPA)

Es el sistema que regula la respuesta al estrés y los ciclos circadianos del cortisol (ver Figura 2.1). Funciona mediante retroalimentación negativa entre sus componentes (hipotálamo-glándula pituitaria-glándula adrenal). La síntesis de hormonas glucocorticoides en la corteza adrenal es estimulada por la hormona ACTH secretada por la adenohipófisis, que a su vez es estimulada por la hormona CRH del hipotálamo.

La secreción de aldosterona es modulada por el sistema renina-angiotensina. Las células esteroideogénicas no contienen reservas intracelulares de hormonas preformadas, la producción *de novo* de esteroides desde el colesterol es de superior importancia en el control de las concentraciones de hormonas esteroideas (Donohue et al., 1995).

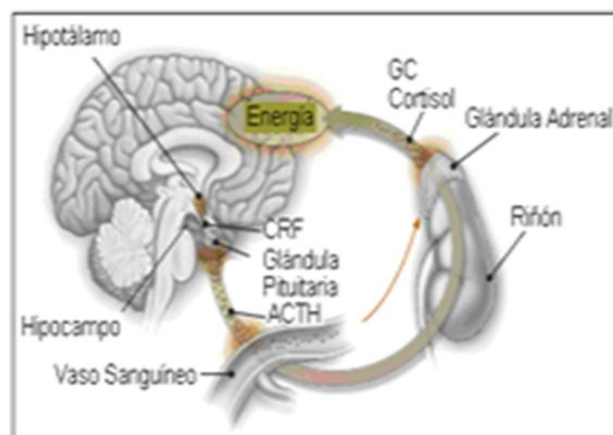


Figura 2.1. Eje hipotalámico – Pituitario – Adrenal (Tomado de Hibberd, C., Yau, J. L., & Seckl, J. R. (2000). Glucocorticoids and the ageing hippocampus. *Journal of Anatomy*, 197 Pt 4, 553-562.)

2.1 Hipotálamo

Se divide en varios núcleos: núcleo paraventricular, núcleo preóptico, núcleo supraóptico, núcleo ventromedial, núcleo dorsomedial, núcleos laterales, núcleo del tuber, núcleo posterior y núcleo del cuerpo mamilar. Estos núcleos están conectados mediante fibras, aferentes y eferentes, con la corteza cerebral, la hipófisis, el tálamo, el tronco encefálico y con la médula espinal.

El hipotálamo está considerado como un importante centro regulador de muchas funciones vegetativas: regulación del equilibrio hídrico, regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas: provoca la sensación de hambre, regulación de la temperatura, regulación del sueño, regulación hormonal: controla la producción de hormonas por parte del lóbulo anterior de la hipófisis, influyendo en el crecimiento corporal, en las funciones sexuales, etc.

En el eje HPA la CRH y la GnRH son importantes en la regulación de la producción del cortisol.

2.1.1 Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Es una hormona peptídica y un neurotransmisor que se produce en el hipotálamo, involucrado en la respuesta al estrés, es la encargada de activar la secreción hipofisaria de ACTH.

2.1.2 Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)

La GnRH controla la secreción de LH y FSH; dicha hormona conserva la secreción basal de gonadotropinas, genera la liberación fásica de éstas para la ovulación y determina el inicio de la pubertad. (Aron, Findling y Tyrrell, 2008).

2.2 Pituitaria (Adenohipófisis)

Es una glándula compleja que se aloja en un espacio óseo llamado silla turca del hueso esfenoides, situada en la base del cráneo, en la fosa cerebral media, que conecta con el hipotálamo a través del tallo pituitario o tallo hipofisario. Está compuesta por la Adenohipófisis, la pars intermedia y la neurohipófisis. La adenohipófisis segrega muchas hormonas de las cuales seis son relevantes para la función fisiológica adecuada del organismo, la ACTH es la hormona en corre por el torrente sanguíneo y estimula la biosíntesis del cortisol.

2.2.1 Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Es un producto proteolítico de la pre-hormona proopiomelanocortina (POMC). Normalmente se secreta episódicamente con un promedio de 8 a 10 pulsos por día, ésta incrementa la esteroidogénesis estimulando la actividad del gen CYP11A (P450sc) que media el primer y último paso en la biosíntesis del cortisol. (Donohue et al., 1995).

La liberación de ACTH en la corteza adrenal resulta en síntesis y secreción rápida de esteroides, los niveles plasmáticos de éstas hormonas se incrementan minutos después de la administración de ACTH, también incrementa la síntesis proteica, de ADN y ARN, la estimulación crónica deja la glándula adrenal con hiperplasia e hipertrofia; contrariamente

la deficiencia resulta en esteroidogénesis disminuida y es acompañada con atrofia adrenal, decremento en el peso de la glándula y decremento en el contenido proteico. La estimulación crónica vía endógena o exógena del ACTH, eventualmente resultará en hiperplasia en el tejido adrenal (Donohue et al., 1995).

La ACTH estimula la secreción de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides andrógenos a partir de la corteza suprarrenal, se une con receptores e induce la esteroidogénesis utilizando monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). La secreción es mediada a través de influencias neurales por medio de un complejo de hormonas, la más importante la CRH, ésta secreción es en forma pulsátil: su ritmo diurno causa concentraciones máximas antes del despertar y disminuyen conforma progresa el día. (Aron et al., 2008).

2.2.2 FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante)

La LH y al FSH son gonadotropinas de tipo glucoproteínico, compuestas por subunidades α y β que son secretadas por la misma célula (Aron et al., 2008).

En varones la LH estimula producción de testosterona en células intersticiales de los testículos (células de Leyding). Sin embargo, la maduración de los espermatozoides requiere de LH y FSH, ésta última estimula el crecimiento testicular e incrementa la producción de proteína transportadora de andrógenos.

En mujeres, la LH estimula la producción de estrógenos y progesterona en el ovario. El pico de LH en la mitad del ciclo menstrual es el causante de la ovulación, y la secreción continua de LH estimula el cuerpo lúteo para producir progesterona e incrementar la conversión del colesterol a pregnenolona.

Tanto en varones como en mujeres, la secreción de LH y TSH es episódica, con periodos mediados por la liberación episódica concordante de GnRH (Aron et al., 2008).

2.3 Glándula Adrenal

La glándula adrenal está compuesta por dos órganos, la corteza adrenal y la medula adrenal, está localizada en el polo superior de cada riñón y rodeada de grasa perirrenal, la corteza se derivó del tejido mesodérmico. La corteza tiene tres zonas donde se producen tres clases de hormonas esteróideas:

Zona fasciculata / reticularis	Zona glomerulosa
Glucocorticoides	Mineralocorticoides
Andrógenos	

2.3.1 Corticosteroides

Los glucocorticoides juegan un rol crítico en la neurogénesis, maduración y muerte celular, existen múltiples mecanismos de seguridad que operan en el cerebro en desarrollo para asegurar los niveles mínimos necesarios para prevenir efectos maladaptativos, la privación de glucocorticoides durante el desarrollo temprano es incompatible con la vida (Patchev & Almeida, 1999).

2.3.1.1 Glucocorticoides

Existen tres factores que influyen a el rango de producción de glucocorticoides estrés, ritmos biológicos y retroalimentación negativa. La función principal es la producción y almacenamiento de glucosa. El metabolismo de los glucocorticoides y todos los tipos de hormonas esteroideas ocurre en el hígado. Los metabolitos y conjugados son excretados principalmente por el riñón (90%) mediante la conversión de cortisol a cortisona y el resto por el intestino. (Donohue et al., 1995).

La secreción de glucocorticoides durante la presentación de un estímulo se relaciona con el grado de aprendizaje y la memoria a largo plazo. Las razones para estudiar las acciones de los glucocorticoides en los procesos cognitivos son múltiples.

- 1.- Los glucocorticoides son hormonas –y, por tanto, liberadas en el organismo periférico–, su naturaleza lipofílica les permite atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y acceder al cerebro.
- 2.-La alta densidad de receptores para corticosteroides expresados en áreas cerebrales implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria, como el hipocampo, el septo, la corteza cerebral y la amígdala, denota su localización clave para afectar funciones cognitivas.
- 3.-Existe amplia evidencia acerca de la consolidación de la memoria a largo plazo depende de procesos de síntesis de proteínas. Dado que el clásico mecanismo de acción de los glucocorticoides es la modulación de la transcripción génica con efectos inmediatos sobre la síntesis de un amplio número de proteínas, esta regulación funcional podría tener importantes consecuencias en las características funcionales y estructurales del sistema nervioso, y se incluyen en las mismas los procesos neurobiológicos implicados en la formación de la memoria. (Sandi, 2003)

En principio, cuanto mayor es el contenido de corticoides, mayor es la fuerza y la duración de la memoria; sin embargo, cuando los corticoides aumentan hasta concentraciones muy elevadas, pueden interferir en la formación de la memoria y tener,

paradójicamente, un efecto amnésico. En 1908, Robert Yerkes y John Dodson encontraron que, a medida que aumentaba el grado de alerta, mejoraba la capacidad ejecutora de los animales de experimentación; pero, a partir de cierto punto el incremento de la vigilancia se traducía en un descenso progresivo en la capacidad para ejecutar tareas.

Este fenómeno se ha enunciado como ley de Yerkes-Dodson o, por el aspecto que tiene cuando se representa gráficamente, hipótesis de la U invertida, una relación entre la concentración de ACTH (en el eje X) y el grado de afectación de los pacientes medido a través de la perfusión de los lóbulos parietales en el SPECT o del rendimiento cognitivo en el MEC (eje Y). Así pues, la ausencia de linealidad parece caracterizar la relación entre el estrés y la secreción de glucocorticoides, por un lado, y algunas capacidades cognitivas, por otro. (Arias-Navalón y Cuadrado-Pérez, 2004)

Los glucocorticoides son esenciales para mantener la función cognitiva de la CPF, existe evidencia de que se puede inducir un déficit cognitivo en la rata después de la supresión de glucocorticoides endógenos, después de adrenalectomía se demostró que no se afecta la memoria de referencia, pero sí la memoria de trabajo, también se encontró que la reduce la transmisión dopaminérgica en la CPF (Mizoguchi et al., 2004).

La exposición a un exceso de corticoesteroides está asociado con daños en la memoria y cambios reversibles e irreversibles en el hipocampo así como efectos deletéreos en la cognición, en el estado de ánimo, en la memoria declarativa, aún durante una corta exposición (Brown, Vera, Frol, Woolston, & Johnson, 2007).

2.3.1.2 Mineralocorticoides

Los mineralocorticoides juegan un importante papel en la regulación y balance del sodio y el potasio *in vivo*. La mayor actividad de los mineralocorticoides es exhibida mediante la aldosterona en humanos (Takeda, 1987).

2.3.1.3 Receptores a glucocorticoides y mineralocorticoides en el SNC

La mayor densidad de células inmunoreactivas para receptores a glucocorticoides es observada en corteza cerebral, corteza olfatoria, formación hipocampal, amígdala, región septal, tálamo dorsal, hipotálamo, corteza cerebelar, locus coeruleus y en el núcleo dorsal del rafe. Por otro lado las células inmunoreactivas para receptores a mineralocorticoides están distribuidas en el hipocampo, hipotálamo y en la corteza cerebral (Ozawa, 2005).

2.3.2 Andrógenos

Niveles fisiológicos de esteroides adrenocorticales con un prerrequisito muy importante para el desarrollo normal; además ciertos componentes del repertorio sexual no solo pueden ser provocados en animales del sexo apropiado (conducta homotípica) sino en el sexo errático (conducta heterotípica) (Patchev y Almeida, 1999).

Los esteroides sexuales circundantes afectan la secreción de GnRH y, por lo tanto, la secreción de LH y FSH por mecanismos de retroalimentación positivos y negativos; la elevación de andrógenos inhibe la secreción de LH a través de la inhibición directa en la hipófisis y por un efecto inhibitor en hipotálamo. La corteza adrenal también produce andrógenos, los más importantes son: dehidroepiandrosterona (DHEA), androstendiona y sulfato conjugado de DHEA (DHEA-S). Tanto hipotálamo como hipófisis tienen receptores para andrógenos y estrógeno, la dehidrotosterona reduce la frecuencia del pulso de LH, mientras que el estradiol reduce la amplitud del pulso de LH, y más aún por el estradiol, el cual puede producirse de manera local a través de la aromatización de la testosterona. (Aron et al., 2008)

Roedores y primates femeninos expuestos a altos niveles de andrógenos en la etapa prenatal y neonatal tienen conductas de monta más parecidas a los machos, que a las hembras que no fueron expuestas.. Igualmente se analizó a roedores privados de andrógenos éste periodo crítico y mostraron un patrón de conducta más parecido a la de las hembras no expuestas a andrógenos. Ratas y primates expuestos a altos niveles de andrógenos durante periodos críticos muestran un incremento en el juego rudo y en la agresión (Berenbaum, 1998).

La dehidrotosterona no parece ser importante para la diferenciación sexual del cerebro, sin embargo la administración neonatal de este esteroide puede defeminizar la conducta sexual (Patchev y Almeida, 1999). En el aspecto cognitivo los andrógenos tienen una influencia en la memoria y el aprendizaje emocional mediante su interacción con la función límbica (Naghdi & Asadollahi, 2004).

2.3.2.1 Testosterona / Estrógenos/ Estradiol / Progesterona

Es bien conocido que los estrógenos y la progesterona estimula la conducta sexual femenina y que la testosterona estimula la conducta sexual masculina (Goy & McEwen, 1980). Las diferencias conductuales y cognitivas entre hombres y mujeres se deben a las diferencias en la organización neural, debido a los efectos de los andrógenos en la etapa prenatal y neonatal, los andrógenos circulantes pueden modificar la actividad neural, actuando sobre la expresión genética que resulta en cambios en la disponibilidad de

neuropéptidos y receptores y sobre la sinaptogénesis, por ejemplo, el estradiol modula la función sensoriomotriz mediada por dopamina del estriado a pesar de que hay pocos receptores, otro ejemplo son los estrógenos que modifican las espinas dendríticas y la formación sináptica en el hipocampo tanto durante el desarrollo como en el adulto (Janowsky, Chavez, Zamboni, & Orwoll, 1998).

Se considera que la testosterona en la etapa adulta es facilitadora de la conducta agresiva, por ejemplo hembras inyectadas con testosterona durante periodos críticos del desarrollo, manifiestan conductas agresivas típicas masculinas, pesar de que ni la testosterona, ni los estrógenos son considerados la hormona más importante de la conducta de agresión, el estrógeno puede incrementar conductas de agresividad relacionadas con la reproducción en una variedad de especies. (Schulkin, 1999). En la mujer se ha visto que los niveles altos de testosterona y otros andrógenos están relacionados con un incremento de agresión (auto-reporte) y con un incremento en la tendencia de expresar sentimientos de competitividad a través de agresión verbal (Strüber, Lück, & Roth, 2008).

Además de influir sobre la conducta las hormonas sexuales tienen ingerencia sobre procesos cognitivos. Se ha demostrado que por ejemplo se sabe que existe una relación entre niveles de testosterona sérica y las habilidades espaciales. Estudios en jóvenes sanos han sugerido una relación curvilínea (forma de U invertida) en donde altos y bajos niveles se correlacionan con bajas puntuaciones en las habilidades espaciales, mientras que niveles intermedios de testosterona están asociados con una mejor ejecución espacial. Otros estudios han reportado una relación lineal positiva de altos niveles de testosterona con una mejor ejecución en las habilidades espaciales (Beauchet, 2006).

Con respecto al estradiol, las mujeres que manifiestan niveles altos de ésta hormona, muestran una mejor ejecución en el diseño con cubos. En la misma lógica los diferentes niveles de estrógenos están relacionados significativamente con la memoria visual, ya que se ha encontrado una mejoría en hombres con altos niveles comparados con hombres que tenían bajos niveles de ésta hormona (Janowsky et al., 1998).

2.3.2.2 Receptores a andrógenos en el S.N.C.

El número de receptores a andrógenos cambia a lo largo de la vida, durante el desarrollo perinatal existe un incremento y durante la vejez disminuye. Cambios en el monto de hormonas circulantes pueden regular el número de receptores mediante retroalimentación negativa. Debido a que las hormonas esteroideas tienen una estructura similar, dos o más

pueden acoplarse al mismo receptor, pero los receptores a andrógenos tienen mayor afinidad por la testosterona y la dihidrotestosterona.

Existen áreas con mayor y menor afinidad a cierto tipo de andrógenos:

- a) Receptores a estrógenos (RE) presentes en: área preóptica medial, la eminencia media, la glándula pituitaria, hipotálamo anterior y ventromedial en ésta última regulan la conducta sexual femenina y en la amígdala medial y cortical están involucrados en la regulación de la conducta parental, la agresión, emoción, hambre, niveles de actividad y temperatura corporal.
- b) Receptores a progesterona (RP) presentes en: área preóptica medial y lateral, hipotálamo ventromedial y basomedial, la eminencia media y la glándula pituitaria, junto con los estrógenos modulan la conducta femenina.
- c) Receptores andrógenos (RA) presentes en: amígdala, septum, hipocampo, núcleo de las estria terminalis, área preóptica medial, hipotálamo anterior y lateral, la eminencia media, la glándula pituitaria, corteza cerebral, vías sensoriales, giro cingulado, tálamo, tallo cerebral y médula espinal. En el hipotálamo regulan la conducta sexual masculina y en otras áreas son responsables de la diferenciación conductual sexual. Mediante técnicas de tinción de RA nuclear, se observó que estaban presentes en los cuerpos mamilares, en el giro precentral (área motora primaria en la rata) y en el hipocampo de machos pero no en hembras (Bezdicikova, Molikova, Bebarova, & Kolar, 2007).

En cuanto a la co-localización, se dispone de receptores para estrógenos (RE) y progesterona (RP) en áreas de la corteza prefrontal, en áreas de procesamiento de información visceral (corteza insular), en el grupo talámico ventral, en hipocampo, amígdala, y se sabe tienen un papel en la modulación global de la activación del cerebro (sistema histaminérgico, neuronas colinérgicas, circuitos serotoninérgicos) (Corsi-Cabrera, Río-Portilla & Muñoz-Torres, 2007).

2.4 Periodos de sensibilidad

En 1959 Phoenix, Goy, Gerall y Young propusieron la hipótesis organizacional-activacional que dirige la diferenciación sexual del cerebro y la conducta. Bajo este marco conceptual se considera que el incremento transitorio de testosterona durante el desarrollo prenatal o neonatal masculiniza y defeminiza los circuitos neurales en los hombres, mientras que la ausencia de testosterona en las mujeres resulta en un fenotipo neural femenino. Posteriormente durante la maduración gonadal durante la pubertad, las

hormonas testiculares y ováricas actúan sobre los circuitos previamente diferenciados para facilitar la expresión de conductas sexuales típicas en ciertos contextos sociales (Schulz, Molenda-Figueira, & Sisk, 2009). Es decir que las hormonas sexuales diferencian el cerebro durante periodos sensibles del desarrollo y activan conductas en la pubertad y en la etapa adulta. Sin embargo los trabajos más recientes indican que los efectos organizacionales no se limitan a etapas tempranas del desarrollo, ahora se postula que los cambios mantenidos durante la pubertad tienen también un efecto organizacional, es decir permanente.

La hipótesis organizacional-activacional incluye la consideración de ventanas del desarrollo donde el SNC se hace más sensible a los niveles de las hormonas esteroideas, bajo la consideración de un esquema programado y jerárquico del desarrollo cerebral; es decir, el cerebro responde a seis clases de hormonas esteroideas (andrógenos, estrógenos, progestinas, glucocorticoides, mineralocorticoides y vitamina D) y contiene receptores para ellos, todos esos receptores son proteínas que contienen un dominio de reconocimiento a hormona y un dominio que se une a una secuencia específica del ADN y de esta forma se modula (incrementando o disminuyendo) la expresión génica; durante ciertas etapas las mismas señales hormonales tiene otros efectos (McEwen, 1987), también pueden alterar la conectividad funcional mediante la modulación de la excitabilidad neural mediante acciones no-genómicas actuando directamente sobre receptores de membrana neuronales ó indirectamente, interactuando con el sistema de segundos mensajeros con factores de transcripción (Corsi-Cabrera et al., 2007).

Los periodos críticos para los efectos hormonales en la conducta, son durante las semanas 8va. a la 24va. gestacional y del primer al quinto mes posnatal, también se presenta un periodo prolongado durante la adolescencia y a través de la edad adulta. (Berembaum, 1998). Debemos agregar otra explicación del efecto hormonal, la denominada hipótesis de la “programación fetal” que afirma que la alteración del ambiente *in utero*, esculpen la plasticidad del cerebro fetal, resultando en patrones fisiológicos y de conducta mal adaptativos a largo plazo (Kaplan et al., 2008).

CAPÍTULO 3

PROCESAMIENTO EMOCIONAL Y FUNCIONES EJECUTIVAS

El perfil de los pacientes con HAC ofrece la posibilidad única de estudiar *in vivo* las variaciones conductuales y emocionales ocasionadas por la sobre exposición androgénica in útero y la exposición a un tratamiento hormonal de sustitución de cortisol de por vida. Las investigaciones previas mencionan procesos cognitivos y emocionales orientados a una masculinización en las mujeres y la presencia de alteraciones en los hombres, poco se ha explorado sobre el control ejecutivo de la emoción y su influencia en la adaptación social. Estos procesos comparten estructuras cerebrales que son altamente vulnerables a efectos organizacionales del tipo sufrido por estos pacientes.

La emoción y las funciones ejecutivas compiten por recursos en áreas frontales, donde finalmente se influyen mutuamente, dando como resultado la expresión y modulación de conductas sociales. Con el propósito de reconocer alteraciones en el procesamiento emocional y sobre las funciones ejecutivas que modulan la conducta social, es necesaria una comprensión de dichos procesos con la finalidad de realizar una evaluación integral de cada área y su interacción.

3.1 Procesamiento de la emoción

El procesamiento emocional consiste básicamente en identificar el contenido emocional de los estímulos de nuestro entorno y producir la respuesta adecuada o adaptativa a estos estímulos (García-Molina, Enseñat-Cantalops, Tirapu-Ustároz, & Roig-Rovira, 2009), se debe considerar que el mismo estímulo puede crear diferentes emociones en diferentes individuos, y el mismo individuo puede expresar diferentes emociones en respuesta al mismo estímulo en diferentes momentos (Fellous, 2007)

3.2 Definición emoción

Las emociones son respuestas que representan disposiciones conductuales que reflejan activación central y preparación para la acción mediada por el sistema nervioso autónomo (SNA) (Lang, 1995). Es un cambio fásico adaptativo en múltiples sistemas fisiológicos (con componentes somáticos y neurales) en respuesta al valor de un estímulo (Adolphs, 2002).

3.3 Características de la emoción

Damasio (2000) define las características de la emoción: 1) Son una colección de respuestas; 2) los inductores son representaciones de objetos o situaciones que pueden

venir desde dentro o fuera del organismo, tanto como representaciones neurales de estados internos; 3) las representaciones pueden caer fuera de la conciencia y aun así inducir respuestas emocionales; 4) los patrones consistentes de respuesta y su relación con ciertos inductores, indica que los mecanismos biológicos que subyacen a la emoción, son parte de especificaciones del organismo y del sistema nerviosos en particular; 5) las emociones tienen una amplia variedad de patrones temporales.

3.4 Clasificación de las emociones

Para Damasio (2000) existen 2 tipos de emociones: las emociones de fondo, las primarias o universales (felicidad, tristeza, miedo, enojo, sorpresa, disgusto) y las secundarias o sociales (celos, vergüenza, culpa y orgullo).

3.5 Generación de emociones

El objeto o evento que de forma predecible cause una emoción es designado como un estímulo emocional (Bechara & Damasio, 2005), existen dos tipos de estímulos que son capaces de inducir emoción: aquellos que son naturalmente prescritos por la evolución y aquellos que son aprendidos en un contexto social y cultural (Damasio, 2000). Se considera que las respuestas emocionales en los niños son el producto de reflejos innatos biológicos y procesos de socialización (Sohn, Sokhadze, & Watanuki, 2001).

3.6 Componentes de una emoción

Experimentar una emoción provoca una serie de cambios que pueden o no ocurrir de forma simultánea, Sanz-Martín y Ramos-Loyo (2001) describen que el procesamiento emocional se compone de un elemento fisiológico (orquestrado por el SNC y el SNA), un elemento perceptual (visual y auditivo que permiten la identificación de gestos faciales y de la prosodia que permiten inferir el estados emocional de otro influyendo en la conducta del observador), un elemento subjetivo-cognitivo (cambios y sensaciones que el sujeto asocia con una emoción y su interpretación) y un elemento funcional (activación y dirección de acciones).

Existe mucha información sobre cada uno de estos aspectos del procesamiento emocional que buscan identificar patrones específicos a cada emoción e integrar las diferencias individuales, para una mayor comprensión de las implicaciones de la emoción en la enfermedad y en la salud.

3.7 Elemento fisiológico

3.7.1 Estructuras cerebrales y redes neurales de la emoción

Los substratos para la representación de la emoción es una colección de disposiciones neurales en un serie de regiones cerebrales localizadas en el Sistema límbico (hipotálamo, ganglios basales, amígdala, tallo cerebral, áreas de la CPF y corteza cingulada) (Damasio 2000), además de la ínsula y las cortezas primarias visuales y auditivas. Como en otros sistemas en el cerebro, la función del sistema límbico es moldeada por las experiencias tempranas (Sullivan et al., 2006).

El sistema límbico recibe información de las áreas sensoriales superiores y de otras áreas de asociación y la envía a la formación hipocampal y amígdala. El área de asociación límbica incluye la formación hipocampal, el giro del cíngulo, giro parahipocampal, el cuerpo amigdaloides, el área septal y los cuerpos mamilares (Goldman-Rakic, Bates, & Chafee, 1992).

La figura 3.1 explica la secuencia del procesamiento de la información emocional, en un primer momento la corteza temporal de asociación sensorial emite proyecciones hacia la amígdala (F, vía t), y la amígdala emite proyecciones hacia las capas mediales de la corteza orbitofrontal (A) que a su vez tiene conexiones bidireccionales hacia las masas intercaladas de la amígdala (vía o, flecha verde), y el núcleo basal de la amígdala (vía o, flecha negra), éstas tienen influencia sobre el procesamiento interno de la amígdala, inhibiendo el núcleo central (Ce) (flecha roja pequeña) y desinhibiendo las salidas a estructuras autonómicas en el hipotálamo (B), en el tallo cerebral y médula espinal (C,D,E) (Barbas, 2007).

Las proyecciones desde la capa 5 de la corteza orbitofrontal van directamente hacia centro autonómicos del hipotálamo (B, vía o2), ligados con el tallo cerebral y centro autonómicos espinales (C,D,E). La activación de estas vías acompaña la activación emocional. Otra vía desde la corteza orbitofrontal hacia el núcleo central de la amígdala (o1) puede inhibir centro autonómicos hipotalámicos (flecha roja larga), permitiendo la homeostasis autonómica.

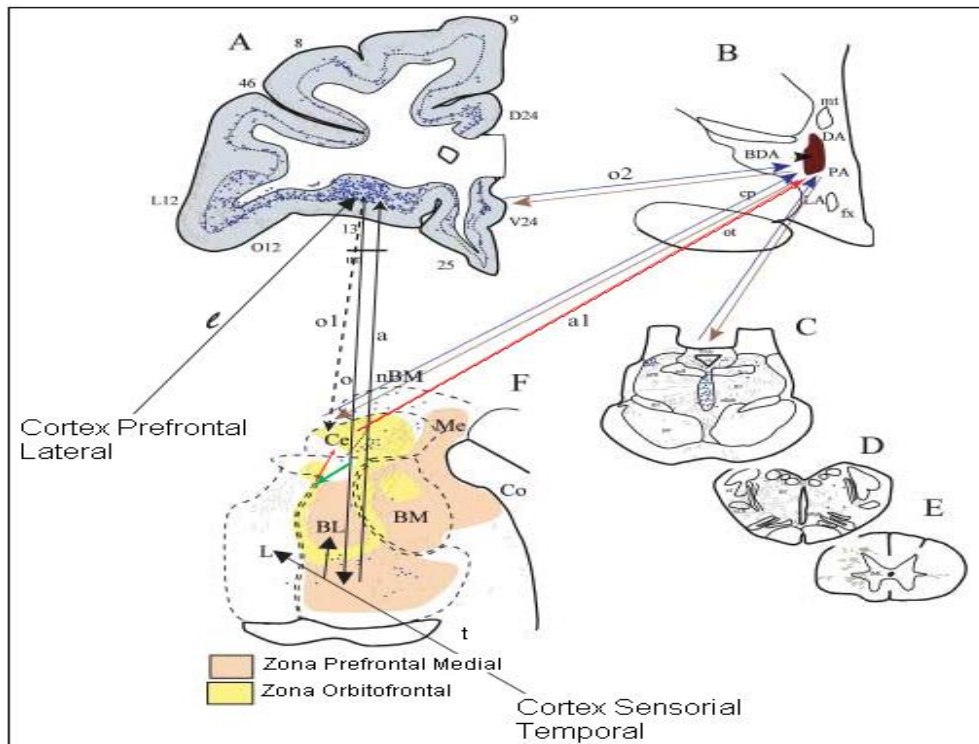


Figura 3.1. Secuencia del procesamiento de la información emocional. (Tomado de Barbas, H. (2007). Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. *Journal of Anatomy*, 211(2), 237-249.).

Además la CPF está involucrada en la regulación de la amígdala sobre el significado actual del estímulo (LeDoux, 2000), ya que ésta recibe entradas del lóbulo prefrontal principalmente de las regiones medial y el orbitofrontal, también recibe del lóbulo temporal principalmente de las porciones ínfero temporal y del giro temporal superior, la corteza perirrinial y del giro cingulado anterior, más no parece recibir entradas de la CPF dorsolateral, ni de la parte posterior del lóbulo temporal superior, de la corteza occipital o de la parte posterior del giro cingulado, finalmente es importante decir que proyecta de regreso al neocortex (Emery y Amaral, 2000).

Además la amígdala proyecta a otros sistemas involucrados en la regulación de la activación cortical, como los sistemas noradrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos lo que le permite orquestar las respuestas corporales (conductuales, autonómicas y endócrinas) y se comunica con la corteza cingulada anterior (LeDoux, 2000). La decisión de acción durante situaciones emocionales, va a ser direccionada desde cortezas prefrontales laterales, que inervan capas mediales profundas de la corteza

orbitofrontal, incluyendo la capa 5 (vía I), ésta capa comanda las salidas hacia la amígdala (Barbas, 2007).

La propuesta de Lang, Bradley, & Cuthbert (1990), en la cual las emociones y otros estados de preparación fisiológica, como la atención, se conciben como disposiciones a la acción, basadas en estados cerebrales que organizan la conducta a lo largo de una dimensión básica apetitiva-aversiva (valencia), además del nivel de alertamiento (arousal), entendido éste como un continuo de excitación-relajación relacionado con el vigor o energía implicados en la conducta; es pues, una propuesta enmarcada en un modelo motivacional.

Trabajos recientes en esta línea de investigación han confirmado que los conocimientos de las personas están organizados a lo largo de la dicotomía emociones positivas (amor y alegría) y negativas (odio, miedo y tristeza) (Varela, 1998), que se desplaza a través de las emociones primarias. El interés actual se centra en la descripción de los patrones de participación y activación de los circuitos y sistemas cerebrales y las respuestas del cuerpo que representan un estado somático que involucran modificaciones fisiológicas; desde cambios en el estado interno y visceral (liberación hormonal, frecuencia cardíaca, contracción muscular, respuesta galvánica de la piel etc...) y externos que son obvios para el observador (expresión facial, postura, conductas específicas como paralización, lucha o huida, etc...) (Reeve, 2003).

3.7.2 Interacción del Sistema Límbico, Sistema Nervioso Autónomo (S.N.A.) y Sistema Endocrino

Existen características sobresalientes en la interacción del sistema límbico con el Sistema Nervioso Autónomo, el papel del éste en la emoción consiste en crear el medio biológico óptimo que apoye la conducta adaptativa propia para una situación de vida (Levenson, 1994). Además ejerce especial influencia sobre el eje HPA, en primer lugar; en todos los casos la actividad de cada estructura es específica de acuerdo al tipo de estímulo y la región que se ve involucrada; en segundo lugar: existe un escaso número de proyecciones axónicas directas hacia las neuronas efectoras del NPV del hipotálamo; las formaciones hipocampales, corticales y amigdalinas aparentemente tienen transmisión eferente en la porción base de la estria terminalis, el hipotálamo y el tallo encefálico, con acceso a neuronas productoras de CRH; en tercer lugar: las proyecciones hipocampales, corticales y amigdalinas muestran trayectorias extensivamente traslapadas en las mismas regiones, lo cual implica que la información que llega al sistema límbico puede ser

integrada en estructuras subcorticales antes de acceder a NPV; cuarta: éstas estructuras límbicas también muestran proyecciones divergentes hacia otras estructuras subcorticales.

Todas estas regiones poseen receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides que permiten que los glucocorticoides modulen la respuesta límbica. Después de todo, la influencia del sistema límbico sobre el eje HPA es el resultado de las respuestas a estímulos y a glucocorticoides, de acuerdo a la magnitud de la respuesta secretora determinada por la participación de varias estructuras cerebrales (Herman, Ostrander, Mueller, & Figueiredo, 2005).

Una vez que la amígdala detecta un estímulo emocional significativo, inicia la liberación de adrenalina vía inervación simpática con la glándula adrenal, la adrenalina que circula por la sangre tiene influencia en el almacenamiento de la memoria en sistema de memoria ubicado en el lóbulo temporal medial (posiblemente vía nervio vago e hipocampo y sus conexiones con áreas del prosencéfalo) (LeDoux, 2000).

3.7.3 Parámetros fisiológicos

La actividad electrodermal y cardiovascular, son índices de la activación del SNA durante la estimulación emocional desde la infancia, la primera refleja también la actividad de las glándulas sudoríparas que son inervadas por una rama del sistema simpático (Sohn et al., 2001). La amplitud de la respuesta de conductancia de la piel varía con respecto a la calificación de intensidad de activación (arousal) que produce un estímulo fotográfico (Bernat, Patrick, Benning, & Tellegen, 2006), además la corteza orbitofrontal, la ínsula anterior derecha, el giro lingual izquierdo, el giro fusiforme derecho y el cerebelo varían en su activación ante cambios en la RGP (Critchley, Elliott, Mathias, & Dolan, 2000). Las respuestas electrodermales por sí mismas no son capaces de distinguir una emoción de otra, para ello se necesita una combinación con otros parámetros del SNA, como la frecuencia cardíaca y la temperatura de la piel.

La investigación contemporánea ahora encuentra fundamentos para la especificidad fisiológica. Paul Ekman, Robert Levenson y Wallace Friesen, estudiaron si cada una de las diversas emociones cuenta o carece de un patrón único de cambios corporales, y encontraron que los parámetros de frecuencia cardíaca incluyen aceleración y desaceleración controlados por el sistema simpático (excitador) y parasimpático (inhibidor) vía nervio vago, en respuesta a una emoción en particular (Sohn et al., 2001), así surgieron diferencias específicas en el ritmo cardíaco (RC) y la temperatura cutánea

(TC), con la ira, el RC y la TC aumentaron; con el miedo el RC aumentó aunque la TC disminuyó; con la tristeza, el RC se incrementó mientras la TC siguió estable; con la alegría, el RC siguió estable pero la TC aumentó (Reeve, 2003).

3.8 Elemento perceptual

La elección de información relevante es un proceso complejo, y debe ser llevada a cabo dentro de un contexto emocional que ayuda a focalizar la atención en aspectos específicos del ambiente sensorial (Barbas, 2007). Los canales sensoriales de entrada de la información para el reconocimiento de las emociones son:

Visual:

Existen dos vías principales en el procesamiento de la información emocional

- a. corteza visual CPF ventromedial
- b. la hipotética tálamo CPF ventromedial

La CPF ventromedial puede extraer y detectar rápidamente elementos significativos de la escena visual emocional (Carretié, López-Martin, & Albert, 2010).

3.8.1 Procesamiento de las expresiones faciales

Existen neuronas que responden selectivamente a estímulos faciales, éstas fueron descubiertas por primera vez en áreas de la corteza temporal (giro inferior y surco superior), las cuales proyectan directamente al núcleo lateral de la amígdala en donde hay neuronas que responden a los mismos estímulos, las más prevalentes están en el núcleo accesorio basal (Aggleton y Young, 2000). El procesamiento de las expresiones faciales está asociado con la activación de: la corteza visual, áreas límbicas, temporo-parietales y prefrontales, el putamen y cerebelo: se han diferenciado patrones de activación de acuerdo al tipo de emoción, las caras de enojo o disgusto, activan la ínsula, más para las caras de disgusto (Fusar-Poli et al., 2009) y para las caras de felicidad, miedo y tristeza se activan las amígdalas, con predominancia para las caras de miedo.

Con estímulos faciales de expresión de enojo, encontraron un incremento en la actividad de la corteza orbitofrontal (izquierda y derecha) y en la corteza cingulada anterior (ACC), y mediante estudios con resonancia magnética funcional se observó que la amígdala responde aún ante la percepción subliminal (Strüber et al., 2008).

Auditivos

El contenido lingüístico del lenguaje oral está acoplado a una entonación (prosodia) que puede ser neutra o contribuir a colorear afectivamente el contenido lingüístico, sostenida por los caracteres melódicos de la expresión verbal, depende a la vez del deseo del

locutor y del contenido lingüístico con el cual la entonación (alegre, triste o colérica) se pone en armonía (Roger, 1999).

La prosodia son los hechos fónicos no segmentales que participan en la organización del léxico y de la sintaxis y que juegan un papel determinante en la interpretación semántica de los enunciados y del discurso (Leitman et al., 2010). La detección de la emoción comparada con la detección verbal resulta en una actividad significativa en el lóbulo frontal inferior derecho (Buchanan et al., 2000).

3.9 Elemento subjetivo-cognoscitivo

De acuerdo con la teoría de Arnold, el Sistema Límbico (y la amígdala en particular) es el centro cerebral que valora la significación emocional del estímulo sensorial, sin embargo la mayoría de los estímulos se valoran más delante de manera cortical ya que el procesamiento de la información se basa en las expectativas, los recuerdos, las creencias, las metas, los juicios y las atribuciones (aspectos cognitivos que se retoman más adelante) (Reeve, 2003). Debe ser entendida como el resultado de la evaluación de la medida en que las metas van a ser logradas en interacción con el medio ambiente (Lane, Nadel, & Ahern, 2000).

El constructo central de una comprensión cognitiva de la emoción es la valoración, es decir las emociones no ocurren sin una valoración (cognición) antecesora del suceso de vida; y la valoración, no el suceso de vida en sí, causa la emoción. La valoración se basa en las características sobresalientes del estímulo, las expectativas, las creencias y los recuerdos anteriores sobre éste. Si la valoración cambiará, entonces la emoción también. (Reeve, 2003).

De acuerdo con la teoría cognitiva-motivacional-relacional de la emoción de Lazarus y Folkman publicada en 1991, existen dos fases de valoración. La primaria, involucra una estimación respecto a si uno está arriesgando algo en el encuentro, están en juego de manera potencial el bienestar físico, la autoestima, una meta, el estatus financiero, el respeto hacia otra persona y el bienestar de un ser amado.

La secundaria, ocurre después de cierta reflexión, implica la evaluación de la persona para enfrentarse con el acontecimiento que genera emoción. Estos dos autores creen que cada emoción se describe mediante un patrón único de valoración (Reeve, 2003).

De acuerdo con teorías de valoración cognitiva, las personas experimentan emoción cuando los eventos son valorados como importantes para el estatus de una meta y cuando una respuesta es requerida, así, cuando información relevante para la meta es

detectada es posible interrumpir un proceso conductual, re-priorizar nuevas metas y re-dirigir los recursos cognitivos (Levine y Pizarro, 2006), para ello será necesario tener intactas las funciones ejecutivas de flexibilidad, actualización e inhibición para la resolución de los posibles problemas que se presenten para lograr la meta o para la toma de decisiones.

En una situación emocional las metas personales van a determinar cuáles aspectos de la situación van a ser considerados como importantes y también van a dar significación a la naturaleza de la emoción. Esto va a tener gran influencia sobre la atención a los elementos que componen (Reisberg, 2006). Por ejemplo emociones de felicidad ejercen una variedad de efectos cognitivos y conductuales que Frederickson (1998) ha llamado tendencias de “ampliar y construir”, ya que promueve pensamientos y conductas expansivas como afiliación, juego, exploración, pensamiento creativo y otros usos amplios de la información en la toma de decisiones (Levine y Pizarro, 2006).

Además, la emoción tiene efectos importantes en otras funciones mentales que son indisputablemente cognitivas, como memoria, atención y percepción (Lane et al., 2000). Nosotros tenemos obviamente memorias de eventos emocionales llamados “memorias emocionales” (mediadas por el sistema de memoria del lóbulo temporal, que involucra al hipocampo, corteza entorrinal y otras áreas corticales). A las implícitas se les llaman “memorias emocionales” (que son automáticamente provocadas en la presencia de un estímulo provocador que no requiere de ser recuperado conscientemente) y a las explícitas “memorias acerca de emociones” (LeDoux, 2000).

Una emoción intensa está asociada con una evocación más vívida, aun controlando la novedad, la importancia y la cantidad de ensayos que el sujeto haga sobre la información (evento vivido). Las memorias de emociones de felicidad están asociadas con una mayor claridad subjetiva al evocarlas, sin embargo, también lo están con una mayor cantidad de errores de intrusión. En cambio cuando las personas evocan emociones aversivas (que tienen conflicto con sus metas), son más conservadores con sus juicios de memoria (Levine y Pizarro, 2006).

Un aspecto de la emoción que parece caer en el dominio de la neurociencia cognitiva es la experiencia consciente (los auto-reportes de la experiencia emocional proporcionan información muy útil), pero existe evidencia que sugiere que los procesos de generación y ejecución de la respuesta emocional muy a menudo proceden fuera de la conciencia (Lane et al., 2000).

Joseph Ledoux, Edmund Rolls, Antonio Damasio y Klaus Sherer construyeron los modelos más relevantes en el tema de la emoción, en su trabajo, ellos mencionan que las emociones negativas son valoradas bajo los aspectos del procesamiento del miedo en la amígdala; en cambio las emociones positivas están orientadas a estudiarse a través del análisis del procesamiento de recompensa y la toma de decisiones que asume la búsqueda y obtención de recompensas positivas (Fellous, 2007).

Con el desarrollo del Sistema de Internacional de Fotografías Afectivas (IAPS) (Lang,, Bradley y Cuthbert, 2008), se ha logrado operacionalizar el componente subjetivo de la emoción mediante la estandarización de la escala Manikin (SAM por sus siglas en inglés, Self Assesment Maninkin, desarrollado por Lang y Bradley en 1980. Este sistema permite al sujeto valorar (Valencia/Appraisal) si para él mismo la imagen que ve se encuentra en un punto del continuo que va de agradable a desagradable, y reconocer si incrementa su alertamiento (Activación/Arousal), en una escala de 5 niveles representados por la figura caricaturizada de una persona con símbolos en el interior del dibujo que representan tales eventos. Éste sistema, junto con el desarrollo de nueva tecnología de imagen cerebral, han facilitado analizar los correlatos neurales que intervienen en estos procesos.

3.10 Elemento conductual

Desde una perspectiva a largo plazo, las emociones son especializaciones conductuales y fisiológicas que han evolucionado debido a que aumentan las oportunidades de que una especie particular sobreviva (Dennis Rains, 2004). Se puede decir que es la producción de la reacción conductual mediante el cambio interno del organismo, ya sea débil o fuerte (Damasio, 2000).

Para describir las modificaciones corporales, Bechara y Damasio (2005) utilizan el término “marcador somático” que se refiere a una colección de respuestas corporales que marcan una emoción. Proponen una secuencia de la formación y el desarrollo de ésta colección de respuestas corporales (o estados somáticos). En un primer momento los inductores primarios, que son estímulos innatos o aprendidos que causan estados placenteros o aversivos y que cuando se presentan en el medio ambiente, automáticamente y de forma obligatoria provocan una respuesta emocional.

Forman un circuito cerrado o bucle del cuerpo, en donde un estado somático es reactivado en el cuerpo de forma real, su activación se releva de regreso hacia estructuras de procesamiento subcorticales y corticales, especialmente hacia la ínsula y

áreas somatosensoriales primarias (SI) y secundarias (SII). La ruta del nervio vago es especialmente crítica en la modulación de la memoria de la emoción.

3.11 Función social de la emoción

La mayoría de las emociones se origina en la interacción social, las diferencias de estatus entre los interactuantes definen las emociones que son apropiadas y esperadas, y en vista de que la gente sabe las emociones que son apropiadas para determinado interactor, selecciona compañeros de interacción, y por lo tanto “construye” una experiencia emocional particular (Reeve, 2003).

Las otras personas no sólo causan emociones que nos intranquilizan, sino que también nos afectan de manera indirecta, por ejemplo mediante el contagio emocional, que es “la tendencia a imitar y sincronizar de modo automático expresiones, vocalizaciones, posturas y movimientos con los de otra persona y, en consecuencia, converger emocionalmente” (Hatfield, et al., 1993). A principios de la década de los noventa, se describieron las denominadas “neuronas espejo”, al localizar neuronas que reaccionaban tanto cuando el mono (sujeto experimental) realizaba una acción determinada, como cuando observaba a otro individuo (el experimentador) realizar una acción parecida. Fueron ubicadas en un primer momento en el área F5 (también denominada área pre-motora). Estas reciben información desde el surco temporal superior (STS) de neuronas puramente visuales, las cuales no proyectan directamente hacia F5, sino que la información llega a través de neuronas localizadas en el lóbulo parietal inferior y en ciertos sectores del lóbulo prefrontal que sí tienen fuertes conexiones con STS, éstas neuronas también tienen mecanismos similares a las del área F5, de ahí el nombre de “neuronas espejo parietales”.

Por los mecanismos antes descritos se considera que la función de éstas neuronas es antes aún de la imitación, la capacidad de predecir los actos de los demás (Rizzolatti & Giacomo, 2006). Para Frith y Singer, (2008) el sistema de neuronas espejo es relevante en ciertos procesos fundamentales en la interacción social, pues permiten la predicción de actos y metas de las personas; además se presenta el fenómeno de imitación y acción colectiva los cuales permiten incrementar la rapidez en la toma de decisiones colectiva, éstos no siempre son actos conscientes. Ésta habilidad para entender a las otras personas no se restringe a la capacidad de entender las intenciones de sus actos, la interacción social exitosa requiere el entendimiento de los estados emocionales y motivacionales de los otros.

Este proceso llamado empatía es la capacidad para experimentar de forma vicaria los estados emocionales de otros, siendo crucial en muchas formas de interacción social adaptativa (Moya-Albiol, Herrero, & Bernal, 2010). Para poder analizar el estado emocional de los otros en la interacción social, es necesario analizar las expresiones faciales emocionales, éstas son las que más información ofrecen, aporta información adicional que ayude a la interpretación del mensaje. Se reconoce que es un componente muy importante de la interacción interpersonal y desempeña un papel central en la regulación de la conducta social (García-Rodríguez et al., 2008).

La interacción social demanda además predecir lo que las otras personas tienen en mente, pues se asume que los otros tienen capacidades como las nuestras, esto permite inferir creencias e intenciones, a éste proceso se le denomina “teoría de la mente” (Frith y Singer, 2008). Se requieren una serie de habilidades sociales que permitan conductas prosociales, que incrementen la evaluación y respuesta positiva en la interacción con otros, estas habilidades incluyen acciones como compartir, ayudar, iniciar conversaciones, pedir ayuda, y dar cumplidos.

El comportamiento prosocial incluye una serie de conductas complejas como resolución de problemas sociales y la modulación de la emoción. Concebido en éstos términos, la competencia social requiere una variedad de habilidades cognitivas asociadas con funciones ejecutivas (Kiley-Brabeck & Sobin, 2006).

3.12 Control ejecutivo de la emoción

La emoción tiene un rol decisivo en la determinación de la conducta humana, Pessoa (2009) postula un modelo de “competencia dual” entre la emoción y el control ejecutivo de la conducta, propone que ambos compiten por recursos en áreas cerebrales como la corteza cingulada anterior (inmiscuida en mecanismos de control atencional) la cual interactúa con otras estructuras cerebrales, incluyendo la amígdala y el núcleo accumbens en la integración de los significados afectivos en interacción con señales de control desde la corteza prefrontal.

Según este marco de referencia el flujo de la información depende de la significancia afectiva (ver glosario) del estímulo, el cual tiene influencia en procesos perceptuales y de control ejecutivo. El control ejecutivo involucra una gran cantidad de procesos de ajuste, incluyendo selección perceptual, detección y resolución de conflictos y el mantenimiento de información contextual. Desde el punto de vista multifactorial de las Funciones Ejecutivas, varios mecanismos pueden tener su propia capacidad de procesamiento

limitada, la división de las funciones ejecutivas está aún sujeta a debate, pero se reconoce que involucra al menos tres funciones diferenciadas unas de otras. Inhibición, flexibilidad y actualización se muestran como mecanismos que se presentan durante la ejecución de la mayoría de las tareas. Esta teoría postula que los subcomponentes de las funciones ejecutivas interactúan y compiten por recursos.

Se hipotetiza que la significancia afectiva determina el flujo del procesamiento de la emoción de acuerdo a la carga (alta o baja) del estímulo y también es dependiendo del estado del organismo. De esta manera el control ejecutivo es afectado por el contenido emocional porque en primer lugar las representaciones sensoriales con alto nivel de significancia afectiva tienen prioridad atenta, la amígdala va a transmitir la significancia del estímulo vía conexiones con la corteza cingulada anterior, la cual va a direccionar los recursos atentos hacia el estímulo emocional vía conexiones con la corteza prefrontal dorsolateral.

3.13 Definición de Funciones Ejecutivas

El concepto fue acuñado por Baddeley y Hitch en 1974 y luego definido por Lezak 1983, ésta última autora las define como las capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa, agregó que todas esas conductas eran necesarias para una conducción apropiada, socialmente responsable y con autonomía, y que eran mediadas principalmente por los lóbulos frontales.

El funcionamiento ejecutivo puede caracterizarse como el conjunto de capacidades que hacen que el pensamiento se transforma en las diferentes acciones necesarias para funcionar de forma organizada, flexible y eficaz, encargándose de adaptar al individuo a las diferentes situaciones nuevas que acontecen, es un sistema supraordenado que dirige la iniciación de conductas, controlando la planificación, secuenciación, dirección, pertinencia y eficacia de la ejecución de cualquier intención, conducta y/o tarea ésta definición fue introducida por Luria en 1966 (Barroso y Martín & León-Carrión, 2002)

En un ambiente constantemente cambiante las FE nos permiten cambiar nuestra colección mental (set) rápidamente y adaptarnos a diversas situaciones mientras al mismo tiempo inhibir conductas inapropiadas. Nos permiten crear planes, iniciar la ejecución y perseverar en la tarea hasta completarla. Las FE median la habilidad para organizar nuestros pensamientos hacia una meta y son esenciales para el éxito escolar y laboral así como para la vida diaria. El concepto de moralidad y conducta ética también representan una FE (Jurado & Rosselli, 2007).

El control, la regulación y la planeación eficiente de la conducta, permiten que los sujetos se involucren exitosamente en conductas independientes, productivas y útiles para sí mismos. Entre las más estudiadas se encuentran: planeación, inhibición, memoria de trabajo, flexibilidad, fluidez, toma de decisiones, abstracción, productividad entre otros (Lezak, 1994).

Muchas de las funciones ejecutivas están involucradas en la interacción social-emocional, como la inhibición de impulsos y la resolución de problemas, existe evidencia que correlaciona las funciones ejecutivas con un autocontrol de la conducta, así los niños con dificultades en las funciones ejecutivas tendrán una menor capacidad de inhibir impulsos, menor resolución de problemas y una atención disminuida (Riggs, Jahromi, Razza, Dillworth-Bart, & Mueller, 2006)

3.13.1 Componentes de las Funciones Ejecutivas

La conceptualización de las Funciones Ejecutivas tiene dos vertientes muy importantes:

Constructo único:

Considera la FE como un sistema global que gobierna los diferentes procesos del individuo (Duncan, Emslie, Williams, Johnson, & Freer, 1996). Un todo, ya sea memoria de trabajo (Baddeley y Hitch, 1974), un sistema atencional supervisor (Norman y Shallice, 1986), un ejecutivo central propuesto por Petrides y Goldman-Rakic, o un acontecimiento complejo estructurado (Grafman, 1995, 2002), llamandole inteligencia fluida (i), localizada en la CPF, que integra la información proveniente de otras áreas primarias y secundarias y manipula la información de forma jerárquica y diferenciando los procesos novedosos de aquellos automatizados, para un fin específico, es decir, de acuerdo a un plan que puede ser plástico, adecuándose a estados motivacionales, sociales y perceptuales, además que atender dichos estímulos implica un manejo diferente en cada ocasión.

No unitaria:

Esta visión se basa en la correlación de lesiones bien localizadas y delimitadas en la corteza prefrontal, con constructos que representan la parcelación (no muy bien definida) de las funciones ejecutivas. Esto representa un grave problema ya que las tareas, pruebas o baterías de la que se dispone, no permiten evaluarlas por separado.

Considerar a las funciones ejecutivas como fraccionadas que se relacionan con una estructura cerebral, y definir cada una de ellas ha sido una tarea difícil, pues las tareas que se utilizan para evaluarlas no permite una parcelación bien delimitada, para

identificarlas y separarlas de procesos más cognitivos se ha utilizado el análisis de factores o variables latentes.

La investigación de Godefroy et al (1999) da evidencia de la noción de que las FE dependen de múltiples y separables procesos de control y que son modulares por naturaleza. Lo cual está soportado por un patrón consistente en estudios que demuestran que la inter-correlación entre diferentes tareas ejecutivas es baja, que también puede estar influenciada por procesos no-ejecutivos.

Dicha metodología se ha vuelto paradójica, pues para identificar cada constructo se utilizan las pruebas clásicas que no están diseñadas para dicho fin. Sin embargo, se han logrado avances muy importantes con el uso de estadísticas novedosas como el análisis de factores que se relacionan con una variable latente, un constructo que representa una función ejecutiva, Salthouse (2005) propone un modelo analítico, este se lleva a cabo mediante la diferenciación con otros procesos cognitivos ya definidos con anterioridad, la poca correlación de un constructo de FE con otro cognitivo, durante la ejecución de ciertas tareas, se toma como evidencia de la distinción entre procesos. Además de adjudicar a la tarea capaz de evaluar alguno de los factores del concepto denominado FE.

Para entender la naturaleza de las FE (Miyake et al., 2000) y Stuss et al., (2002) desarrollan una teoría que incluye la unidad y la diversidad de éstas mediante la creación de variables latentes, características que están compartidas entre varias tareas representativas de cada función ejecutiva (Actualización, inhibición y flexibilidad) con la finalidad de visualizar mediante análisis de factor confirmatorio si es posible distinguirlos entre ellos, utilizando tareas clásicas que se estima evalúan tales constructos por separado. Los resultados le permiten decir que efectivamente las 3 FE antes mencionadas son claramente distinguibles unas de otras pero que no son completamente independientes y que la interacción de ellas permite la ejecución de tareas consideradas para evaluar las FE.

La visión no unitaria tiene como propósito identificar el proceso afectado, pero más importante es considerar que éste no se presenta aislado en una situación de la vida real, sino que es la secuenciación de tales procesos, lo que nos permite realizar actividades complejas. Este enfoque permite señalar que es la combinación del déficit de varios procesos lo que subyace a los problemas de adaptación del sujeto y que efectivamente están muy relacionados con el tamaño y localización de la lesión.

Pero esto no necesariamente es la evidencia de una visión localizacionista sino más bien una ayuda a visualizar a la CPF como una zona de redes neurales que están en muy cercana interacción con otras áreas de SNC como lo son el Sistema Límbico, los ganglios basales, tallo, entre otras y en el SNA (sistemas simpático, parasimpático y hormonal) que a su vez cada uno tiene ya un manejo específico previo de la información.

Alexander y su grupo de trabajo (1990) identificó en 5 circuitos (ver figura 3.2) paralelos que se interrelacionan con áreas subcorticales, estudios posteriores las definen desde otro punto de vista más funcional

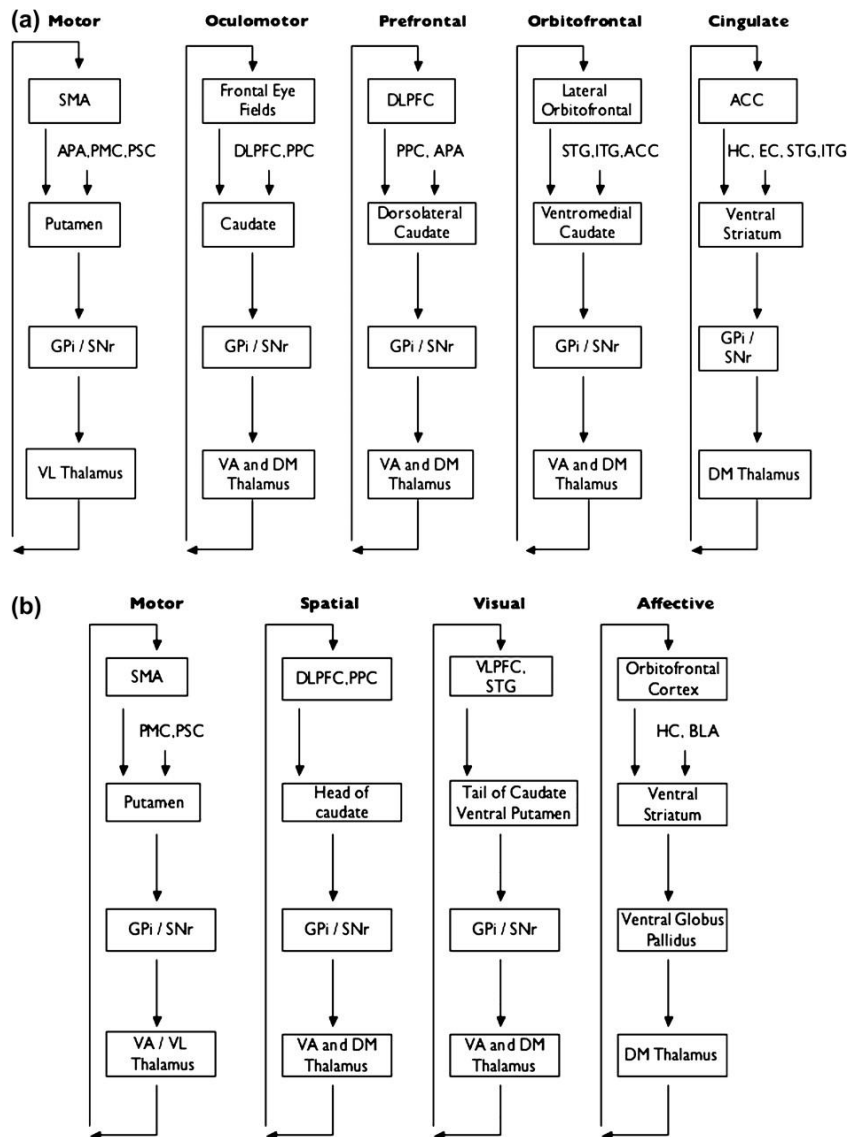


Figura 3.2. Los 5 circuitos principales de interrelación entre la Corteza Prefrontal y el resto del cerebro. (Tomado de Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1998). Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 379-388.).

Una segunda fuente de evidencia son los estudios con diversas técnicas de imaginación que se basan en la localización y patrón de activación durante la realización de diferentes tareas.

Que se refleja en los estudios con Imágenes de resonancia magnética como el realizado por Stuss y Knight (2002) que propone la relación entre un factor de ejecución y una región cerebral y encuentra que efectivamente déficits en la ejecución de tareas que se considera evalúan las funciones ejecutivas, se correlacionan con una lesión en un área específica, incluso con una hemisferio en particular, utilizando la clasificación de Petrides y Pandya (1994) que permite una parcelación más específica,

Existen una serie de componentes que han prevalecido a través de varios modelos que basan su clasificación en el análisis de componentes o las conocidas variables latentes. Los conceptos varían dentro de los modelos que las conceptualizan y delimitan bajo consideraciones metodológicas para facilitar su evaluación.

Entre las que prevalecen está la “flexibilidad”, que refiere a la capacidad del cambio de la atención entre tareas, particularmente cuando se conducen el cambio entre entradas internas o externas de sets de información (Miyake et al, 2000); la “actualización” como la capacidad de manejar información a través del tiempo a corto plazo, también se le conoce como “memoria de trabajo” (MT), se refiere a la capacidad de mantener información en mente y usar esa información para guiar la conducta inmediata en la ausencia de señales informativas externas, ésta se puede dividir en dos componentes principales, la verbal (internalización del discurso) y en no verbal (formas de conducta sensoriomotora) (Brocki y Bohlin, 2004) y requiere de la monitorización de los cambios de la situación para adaptar las respuestas; la “inhibición” es la habilidad para detener una respuesta dominante, automática o preponderante cuando es necesario, es decir cuando ya no es útil para la situación; “fluidez verbal” son los aspectos del procesamiento del lenguaje, específicamente la fluidez de formación de conceptos verbales, la habilidad para mantener y recordar 2 reglas, pensar en una forma abstracta (V. A. Anderson, Anderson, Northam, Jacobs, & Catroppa, 2001).

Un componente más integral es la auto-regulación afectiva que componente incluye la auto-generación de la dirección de la conducta, los estados de motivación y la excitación, necesarios para el mantenimiento y la terminación de la conducta dirigida a objetivos (Brocki y Bohlin, 2004). Zelazo propone diferenciar los aspectos ejecutivos de carácter emocional y motivacional (hot executive functions) de aquellos aspectos ejecutivos

puramente cognitivos (cool executive functions), basándose en las teorías de Metcalfe y Mischel, en donde proponen que en los sujetos sanos el sistema ejecutivo dorsal y el sistema afectivo ventral interactúan como parte de una red neuronal crítica para la autorregulación del comportamiento, gracias a la integración de sus necesidades y la información procedente del mundo exterior.

Las hot executive functions se relacionan con el sistema afectivo ventral, y la corteza orbitofrontal es la pieza clave de este sistema, mientras que las cool executive functions dependen del sistema ejecutivo dorsal formado por la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal lateral, entre otras regiones cerebrales

En la actualidad la evaluación de las FE se realiza a través de pruebas de escritorio que cuentan con una gran aceptación y trayectoria en la investigación, sin embargo también ha sido necesario diseñar pruebas que tengan una validez ecológica (Burgess, Alderman, Evans, Emslie, & Wilson, 1998) que permitan lograr tener una visión más amplia de la capacidad del sujeto dentro de la consulta y fuera de ella, en su vida cotidiana, en donde cualquier alteración en las FE se manifiesta en las dificultades de adaptación del individuo.

Entre las pruebas con mayor aceptación en la clínica e investigación por su validez de constructo se encuentran el “Stroop” que se considera que evalúa inhibición (Miyake et al., 2000), generación de hipótesis o activación de asociaciones estímulo-respuesta, que permite la selección de la respuesta más apropiada (Godefroy, Cabaret, Petit-Chenal, Pruvo, & Rousseaux, 1999). “Wisconsin Card Sorting Test” (WCST) evalúa: flexibilidad (Miyake et al., 2000); la Torre de Hanoi que evalúa inhibición (Miyake et al., 2000), el logro de metas mediante la medición de la habilidad de resolución de problemas; Digit Span (Dígitos en progresión e inversión) permite evaluar la fluidez verbal (Anderson et al., 2001)

3.13.2 Desarrollo de las Funciones Ejecutivas

En una línea de tiempo las FE parecen irse desarrollando en una forma secuencial que coincide con la maduración de los lóbulos frontales, Anderson y colaboradores, han hecho un seguimiento de la maduración de la corteza cerebral, en donde destacan tres etapas de maduración, entre el nacimiento y los 2 años de edad, entre los 7 y los 9 años (Jurado y Rosselli, 2007) y una final en la adolescencia tardía entre los 16 y los 19 años (Anderson et al., 2001) estas etapas se caracterizan por una aceleración en los procesos de arborización, mielinización y sinaptogénesis que permiten una mayor eficiencia de la transmisión de impulsos nerviosos.

Los sistema neurales que soportan las FE, son numerosos, complejos en interrelacionados entre la corteza prefrontal y sus conexiones aferentes y eferentes con virtualmente todas las otras regiones cerebrales, incluyendo el tallo cerebral (Anderson, 2002). Los cambios en el desarrollo como el incremento en la densidad y conectividad sináptica, la mielinización, permiten la aparición y desarrollo de cada una de las FE, los cambios ocurren en una forma secuencial, jerárquicamente programada de desarrollo por estructuras cerebrales, que ocurren en un intervalo de edad específica y en una forma sexualmente diferenciada. El elegante y moderno trabajo realizado por Lenroot y Giedd (2006), ofrece una serie de datos sobre la evolución del cerebro donde son evidentes las diferencias en el desarrollo de hombres y mujeres, entre los datos que destacan se encuentra que la maduración de la sustancia gris tiene un curso de desarrollo en forma de “U” invertida con un pico en el volumen a la edad de 11 años en las niñas y a los 12 en los niños; la sustancia blanca tiene un desarrollo más lineal a través de la niñez y la adolescencia.

Se ha visto que el control atencional parece emerger en la infancia y desarrollarse rápidamente durante la primera infancia, para Jurado y Rosselli (2007) el control atencional es la primera FE en aparecer, ésta se puede detectar en los infantes desde los 12 meses de edad, con un periodo de gran avance en la inhibición entre los 6 y los 8 años, en donde a los 10 años de edad el niño ya puede inhibir la atención a estímulos irrelevantes, alcanzando niveles de adulto y también poder evitar errores perseverativos en cambio, la flexibilidad cognitiva, el establecimiento de metas y el procesamiento de la información tiene un periodo crítico del desarrollo entre los 7 y los 9 años de edad y está relativamente maduro a los 12 años (Anderson, 2002).

Para que se desarrollen las FE más complejas, es necesaria la aparición y un correcto desarrollo de funciones más básicas. El modelo de desarrollo de Barkley (1977a, 1977b) considera que la mejoría en la inhibición conductual contribuye a la mejoría de otras funciones ejecutivas como memoria de trabajo, auto-regulación emocional, motivación. Posteriormente la mejora en la planeación y organización de la conducta dirigida está muy relacionada con el mejora en la MT específicamente con el incremento en la capacidad (De Luca, 2003). El desarrollo es jerárquico, pero cada una de las FE, demuestra una evolución diferenciada específica.

La flexibilidad emerge en los niños a la edad de 3 a 5 años, en donde sólo pueden manejar un solo set de reglas, ésta habilidad mejora de los 7 a los 9 años y continúa en la

adolescencia (Jurado y Rosselli, 2007); la capacidad de planear puede verse en niños tan pequeños de 3 años quienes son capaces de construir diferentes tipos de planes verbales, después existe un periodo de gran desarrollo entre los 5 y los 8 años; es hasta los 11 años que los niños son capaces de mostrar conducta estratégica y habilidades de razonamiento que permiten una planeación más organizada y eficiente; entre los 9 y 13 años alcanzan niveles de adulto visibles mediante la prueba de Torre de Londres.

Es importante hacer notar un periodo de regresión a estrategias más simples entre los 12 y 13 años (Jurado y Rosselli, 2007). De Luca (2003) encontró los sujetos de 15 a 29 años son más eficientes en el empleo de estrategias y cometen menos errores que los de de 8 a 14 años. La fluidez verbal influye mucho en el desarrollo de la capacidad de planear, Brocki y Bohlin (2004) encontraron mejora entre los 8 a los 12 años y los adolescentes entre los 14 y 15 años han alcanzado niveles de adulto en las áreas semántica y fonémica. Otro factor importante en la capacidad de planeación es la MT, los resultados de De Luca et al.(2003) revelan un efecto principal de edad, los individuos de 15 a 29 años superan en la capacidad de memoria espacial a corto plazo a los grupos de 8-10, y de mayor edad, así mismo comenten menos errores.

Las alteraciones que se viven durante la adolescencia se pueden explicar por las fluctuaciones hormonales propias de la edad, sin embargo, se conoce muy poco al respecto, ésta es una razón de peso para analizar, las implicaciones del perfil hormonal de los pacientes con HAC sobre procesos tan importantes como el Procesamiento Emocional y las Funciones Ejecutivas que influyen en gran parte a la adaptación del individuo a la vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El perfil endocrino de los pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) se caracteriza por la presencia de múltiples desbalances hormonales a lo largo del desarrollo, incluyendo una deficiencia prenatal adrenocortical de mineralocorticoides, glucocorticoides y secreción excesiva de andrógenos. Posteriormente, durante toda la vida postnatal están expuestos al tratamiento sustitutivo con cortisol y aldosterona que difícilmente puede imitar las necesidades fisiológicas del organismo.

Se ha demostrado que alteraciones hormonales de este tipo tienen efectos organizadores y activadores específicos sobre el SNC. Las áreas cerebrales más ricas en receptores para glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos son la CPF y el sistema límbico lo que las hace altamente vulnerables a la acción hormonal durante el desarrollo. Estas estructuras están recíprocamente interconectadas y son reconocidas tanto por generar los estados emocionales como por desplegar un control ejecutivo sobre la expresión y reconocimiento emocional, la conducta en general y así determinar el ajuste adecuado de la conducta a las exigencias sociales. Por lo tanto, los pacientes con HAC podrían presentar alteraciones en el procesamiento emocional, en el funcionamiento ejecutivo y en las habilidades sociales.

Si bien, las funciones cognitivas y la conducta se han estudiado ampliamente en pacientes con HAC, con particular interés en la masculinización de estas funciones en niñas y mujeres con este padecimiento debido a la sobreexposición a andrógenos durante el desarrollo prenatal, son escasos los estudios relacionados con los aspectos cognitivos y conductuales asociados al desbalance hormonal durante el desarrollo prenatal y posnatal. Entre los hallazgos sobre las funciones cognitivas no asociados a la masculinización se ha reportado una alta incidencia de problemas de aprendizaje, menor desempeño en escalas verbales, y existe controversia con respecto a la determinación del nivel del CI; no obstante, no se han estudiado las funciones ejecutivas en estos pacientes, aun cuando se sabe que éstas tienen una participación importante tanto en el procesamiento cognitivo como en la adaptación social y control de la conducta. En cuanto al procesamiento emocional, encontramos solamente un estudio, donde se reportaron dificultades de los pacientes con HAC en la diferenciación de los estímulos emocionales negativos respecto de los neutros solamente en una tarea de reconocimiento visual. No obstante, hay otros aspectos del procesamiento emocional que también consideramos

importantes como objeto de estudio, tales como, reconocimiento auditivo, reconocimiento de emoción subjetiva y en un contexto, establecimiento de la empatía y la activación periférica ante los estímulos emocionales. Finalmente, en relación a las habilidades sociales de estos pacientes, se ha reportado consistentemente la presencia de tendencias de cambio en la orientación sexual expresado a través de la atracción sexual por el mismo sexo. Sin embargo, la presencia de otros problemas conductuales en los pacientes con HAC es controversial. Así, con base en los argumentos expuestos, el propósito de este trabajo es estudiar diferentes aspectos del funcionamiento ejecutivo, procesamiento emocional y habilidades sociales en pacientes con HAC.

Además, por sus características hormonales, conductuales y cognitivas la HAC ha sido considerada por varios autores como un modelo humano que permite estudiar la relación entre las hormonas y el neurodesarrollo en humanos, contribuyendo de manera importante al conocimiento en este campo de ciencia.

Dado lo anterior surge la siguiente pregunta:

¿La capacidad de procesamiento de la información emocional, las funciones ejecutivas y habilidades sociales estarán afectadas en los niños y niñas con HAC?

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Objetivo General:

-Determinar la presencia de un efecto negativo de la HAC sobre las funciones ejecutivas, el procesamiento emocional y las habilidades sociales de los pacientes con HAC.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la presencia de un efecto negativo de la HAC sobre las funciones ejecutivas en los pacientes con HAC.
2. Determinar la capacidad para identificar las emociones básicas (miedo, enojo, tristeza y alegría) ante estímulos visuales (expresiones faciales) y auditivos (prosodia) de los pacientes con HAC.
3. Describir la experiencia subjetiva (valencia, activación y valoración cognitiva), así como la respuesta fisiológica (frecuencia cardiaca y respuesta galvánica de la piel) ante estímulos emocionales (descontextualizados y en un contexto social) que despliegan los pacientes con HAC.
4. Determinar las habilidades sociales y la presencia de comportamientos problemáticos en los niños con HAC.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Hipótesis General

La HAC tendrá un efecto negativo sobre las funciones ejecutivas, en el procesamiento emocional, y las habilidades sociales de los pacientes con HAC y éstos tendrán una mayor presencia de comportamientos problemáticos en comparación con los niños control.

Hipótesis Específicas:

1. Los pacientes con HAC tendrán un menor desempeño principalmente en tareas que evalúan las funciones ejecutivas relacionadas con áreas del cerebro que se sabe son moduladoras de la conducta social, en específico con el área orbitofrontal (ej. inhibición, control emocional, toma de decisiones, monitorización, metacognición).
2. Los pacientes con HAC tendrán una menor capacidad para la identificación de las emociones básicas negativas (miedo, enojo, tristeza) y no será así para las emociones positivas (alegría) ante estímulos visuales (expresiones faciales) y auditivos (prosodia).
3. Se encontrará que los pacientes con HAC presentarán una menor capacidad para identificar y expresar una experiencia emocional subjetiva (valencia, activación y valoración cognitiva), además de una disminución en la activación fisiológica (respuesta de conductancia de la piel y frecuencia cardíaca) ante estímulos emocionales negativos y no ante positivos (descontextualizados y en un contexto social) en comparación con los niños controles.
4. La HAC tiene un efecto negativo sobre las habilidades sociales de los pacientes con HAC, particularmente en aquellas habilidades que requieren de establecimiento de la empatía, así como una mayor cantidad de comportamientos problemáticos en comparación con los niños controles.

CAPITULO 4

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Muestra

El proyecto se llevó a cabo en el periodo que comprende del agosto de 2011 a diciembre de 2013. A partir de julio de 2011, se localizaron 108 pacientes con el diagnóstico de HAC por deficiencia de la 21-alfa-hidroxilasa (subtipos simple virilizante y perdedor de sal) con edades que oscilan entre los primeros días de nacidos y hasta los 17 años de edad, que asisten a la consulta externa en el Consultorio de Endocrinología Pediátrica del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y se encuentran asignados a la Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano y/o Dra. Ana Laura López Beltrán.

Para poder formar parte de nuestra muestra los pacientes tenían que cumplir con los siguientes **criterios de inclusión**:

- a) Tener una edad entre 8 y 16 años.
- b) Tener un CI total estimado ≥ 80 puntos determinado por la escala Weschler (WISC-IV, forma breve).
- c) Sin antecedentes neurológicos y/o psiquiátricos, ni diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).
- d) Que deseen participar de forma voluntaria en el proyecto de investigación.
- e) Los padres firmen de manera voluntaria el consentimiento informado.
- f) Para el grupo con HAC: niños y niñas que cuenten con el diagnóstico de HAC forma clásica (tipo simple virilizante ó tipo perdedora de sal), realizado por el médico endocrinólogo.
- g) Para el grupo control, además de los criterios de a) a e), que hayan nacido a término.

El único criterio de exclusión fue no terminar la evaluación por cualquier causa.

Con base en los criterios de inclusión, a partir de la selección de 108 pacientes se identificaron 41 pacientes que se ajustaban a las características de edad requeridas para la muestra. Se obtuvieron 34 teléfonos y fechas de las citas en el Consultorio de Endocrinología para localizar a los pacientes y se logró el contacto con 27 de ellos. De éstos, 1 paciente cumplió con los criterios de diagnósticos para TDAH (mediante el cuestionario de TDAH para padres y maestros) y otro más ya tenía el mismo diagnóstico

previamente. Una de las pacientes había sido derivada a psiquiatría por problemas emocionales. Otro paciente desertó en el momento de la entrevista, 3 pacientes más no quisieron participar por no contar con disponibilidad de tiempo.

Los 20 pacientes seleccionados estaban bajo tratamiento hormonal continuo con prednisona y fludrocortisona para los pacientes con HAC tipo perdedora de sal, y solamente prednisona para los pacientes con HAC tipo simple virilizante. El medicamento estaba indicado para tomarse dos veces por día (mañana y noche). Las dosis son prescritas por el médico endocrinólogo tratante de acuerdo con la edad, peso y talla del paciente. Periódicamente a los pacientes se realiza un control de la eficiencia del tratamiento farmacológico a través del análisis del laboratorio de los niveles de 17-hidroxiprogesterona. La muestra de sangre se toma un día antes de la consulta para el estudio de laboratorio.

Finalmente, la muestra final del grupo experimental del presente estudio está compuesta por 20 pacientes con diagnóstico HAC, de los cuales 4 tienen el subtipo simple virilizante (SV) (20%) y el resto son el subtipo perdedor de sal (PS) (80%), el diagnóstico fue hecho al momento del nacimiento o en los días subsiguientes por un médico endocrinólogo del Centro Médico de Occidente del IMSS. El grupo control se conforma por 17 sujetos balanceado con el grupo con HAC por edad, CI, grado escolar, sexo, tipo de escuela (Ver tabla 5.1). En algunos casos no se logró recuperar los cuestionarios después de su entrega a los maestros, así mismo en algunas tareas o pruebas se obtuvieron los resultados de menor número de participantes (se indica en cada tabla del capítulo de resultados la n de participantes). , .

Es importante mencionar que a todos los padres de los participantes tanto del grupo HAC como del grupo control se entregó y se explicó el informe escrito de los resultados obtenidos en la evaluación. A continuación se describen las características de la muestra:

4.2 Características de la muestra.

En la tabla 4.1 se muestran la media (\bar{X}) y la desviación estándar (DE) del grupo con HAC y del grupo control, así como la comparación entre los grupos en las variables de pareamiento. Cociente Intelectual (C.I.), edad y grado escolar (desde 1er. Año de primaria =1 y hasta 1er. año de preparatoria =10) se compararon a través de t test para los grupos independientes. Además, se muestran las frecuencias por grupo de las variables: sexo (femenino y masculino) y tipo de escuela (pública y privada) y la comparación entre grupos con χ^2 . Podemos observar que al comparar los grupos no se

presentaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los criterios de pareamiento.

Tabla 4.1. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en los criterios de pareamiento.

Variabes	HAC n=20 \bar{X} (DE)	Control n=17 \bar{X} (DE)	Rango	t	P
C.I.	99.25 (12.15)	97.47 (10.55)	79 – 118	.471	.640
Edad (años)	10.95 (2.60)	9.94 (2.19)	8 – 15	1.26	.216
Grado escolar	5.70 (2.31)	4.64 (2.11)	2 – 1er semestre preparatoria	1.43	.161
Variabes	HAC	Control		χ^2	P
Sexo				1.000	.587
Femenino	17	14			
Masculino	3	3			
Tipo de escuela				.489	.285
Pública	18	17			
Privada	2	0			

4. 3. Instrumentos

4.3.1 Para la selección de la muestra

4.3.1.1. Cuestionario de diagnóstico de TDAH. Barrios y Matute, 2006.

Se aplicó el cuestionario para padres y maestros diseñado por Barrios y Matute (2006) para identificar la presencia de los síntomas del TDAH en niños considerando los criterios de diagnóstico del DSM-IV (American Psychiatric Association [APA], 1994). El cuestionario incluye los datos de identificación personal para cada niño: nombre, sexo, edad, fecha de nacimiento, grado y grupo escolar, nombre de la escuela, turno de la escuela al que asiste, municipio, persona que llena el cuestionario (padre, madre u otro), fecha en la que se respondió el cuestionario y teléfono. Para identificar la presencia de los síntomas correspondientes al criterio A, el instrumento contiene la descripción de los 9 síntomas de inatención, los 6 de hiperactividad y los 3 de impulsividad propuestos por el DSM-IV. Para registrar la presencia de cada síntoma se hace una pregunta al padre y/o al maestro y se califica de acuerdo a la frecuencia con la que se observa dichos síntomas en el niño con una escala de "nunca", "algunas veces", "muchas veces" y "casi siempre". Para verificar el cumplimiento de los criterios B, C y D, se hacen las preguntas sobre la duración de la manifestación de los síntomas, donde se presentan y si éstos intervienen

con la vida social o académica del niño. Además vienen dos preguntas sobre el apoyo recibido para atender estos síntomas conductuales y qué tipo de apoyo. Los participantes fueron descartados del estudio si presentaban 6 o más síntomas con la frecuencia de manifestación alta (caracterizados como “muchas veces” o “casi siempre”) tanto en el ambiente escolar como en casa. (Anexo 1)

4. 3.1.2. Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI). Matute, Rosselli, Ardila y Ostrosky-Solís (2007).

Dado que en los estudios anteriores sobre características cognitivas de los pacientes con HAC se ha reportado una alta incidencia de problemas perceptuales y del TDAH en estos niños, se utilizaron dos subpruebas de la batería ENI para evaluar sus capacidades:

a) Subprueba para la evaluación de las habilidades perceptuales incluye las tareas de evaluación de la capacidad de percepción táctil, visual y auditiva. La percepción táctil se evalúa mediante la colocación de objetos comunes en la mano para que el niño pueda identificarlos y nombrarlos; la percepción visual se evalúa mediante la identificación correcta de imágenes superpuestas, imágenes borrosas, realizar cierre visual, reconocimientos de expresiones faciales, e integración de objetos. La percepción auditiva se evalúa mediante la identificación de pares de notas musicales y palabras como iguales o diferentes, y a través de reconocimiento de sonidos comunes.

b) Subprueba para la evaluación de la atención visual y auditiva implica que el niño debe detectar los dibujos y símbolos objetivo entre los estímulos-distractores, así como repetir una serie de dígitos que se van incrementando en cantidad, ya sea de forma progresiva o inversa.

La puntuación natural en cada tarea se convierte en puntuaciones escalares y posteriormente a puntuaciones estándar.

4.3.1.3. Escalas de Inteligencia para Niños de Wechsler, cuarta edición (WISC-IV) Wechsler, (2005).

La prueba WISC-IV ofrece información sobre la capacidad intelectual general del niño, existe la forma breve para estimar el cociente intelectual (CI) mediante la utilización de dos subpruebas de un total de 15 subpruebas que conforman la prueba, estas son: Vocabulario y Diseño con Cubos. Estas dos subpruebas tienen una alta confiabilidad, se correlacionan en gran medida con la escala completa en una amplia variedad de rangos de edad y son confiables para estimar el nivel intelectual (Sattler, 2010).

Vocabulario: El niño tiene que dar la definición de unas palabras. Se pondera la respuesta en función de la precisión o calidad de la respuesta, en una escala Likert de anclajes en 0 = erróneo, 1=respuesta acertada imprecisa y 2 = respuesta acertada precisa. La puntuación natural equivale a la suma de puntos obtenidos en cada ítem.

Diseño con cubos: En esta tarea el niño tiene que realizar con cubos varios diseños gráficos. Cada diseño realizado se puntúa acierto/error, pero en el acierto se toma en cuenta el intento en que se logra el éxito (ítems 1 a 3), la dificultad del ítem (4 puntos para los ítems 4 a 8), y la velocidad de la respuesta (hasta 7 puntos para ítems 9 a 14). La puntuación natural equivale a la suma de puntos obtenidos.

Para calcular el C.I. se aplica la siguiente fórmula:

(suma de puntuaciones escalares de ambas subpruebas x 3)+40

4.3.1.4. Historia Clínica

Se diseñó una Historia Clínica para recabar la información pertinente para éste proyecto, en donde se recopila la información personal y clínica actual y los antecedentes de diagnóstico, tratamiento, antecedentes neurológicos, psiquiátricos y de desarrollo del paciente y de los parientes más cercanos. La información es proporcionada por los padres y/o tutor del paciente durante una entrevista con los mismos (Anexo 2).

A través de la historia clínica se confirmó que ninguno de los niños participantes no tenía antecedentes psiquiátricos y/o neurológicos. Así mismo, se descartó la presencia del TDAH en niños que participaron en el estudio a través de contabilizar los síntomas del TDAH reportados a través de los cuestionarios aplicados a los papás y los maestros. Aquellos niños que reunieron 6 o más síntomas en ambos cuestionarios fueron descartados. En el grupo con HAC se obtuvieron ambos cuestionarios (maestros y padres) de 11 de los participantes, y sólo el cuestionario para padres en el resto de los participantes. En el caso del grupo control se obtuvieron los cuestionarios para padres en 16 casos y 13 cuestionarios de maestros. En el grupo de HAC, se obtuvieron 20 cuestionarios de padres del BRIEF, SSIS y 19 para CBCL y con respecto a los cuestionarios de maestros se consiguieron 14. Esto se debió a que la evaluadora y los padres entregaron los cuestionarios al maestro de la escuela del menor y nunca fueron devueltos, a pesar de la continua insistencia, sea mediante llamada al teléfono del profesor o visitando las escuelas. Cabe mencionar que en los casos donde se obtuvo nada más el cuestionario de los papás, ninguno mostró la presencia 6 o más síntomas relacionados con el trastorno.

En la tabla 4.2 se muestra la Media (\bar{X}) más la desviación estándar (DE) de los puntajes estándar obtenidos por cada grupo en cada subpruebas de la ENI aplicadas. Se compararon estas puntuaciones con la prueba estadística de t test para grupos independientes. Observamos que el grupo con HAC obtuvo un puntaje significativamente más bajo que el grupo control en el subdominio de percepción visual y en la atención visual. Originalmente incluimos estas tareas para controlar las habilidades de percepción visual en el grupo con HAC, sin embargo, al detectar la presencia de esta diferencia, decidimos no excluir los niños con puntajes bajos en estos subdominios pensando que esta característica podría formar parte del perfil cognitivo de los niños.

Tabla 4.2. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en los subdominios de la ENI.

Variables	HAC n=20 \bar{X} (DE)	Control n=17 \bar{X} (DE)	t	P
Habilidades perceptuales				
Táctil	97.75 (7.85)	101.47 (8.43)	-1.38	0.174
Visual	109.55 (13.27)	118.23 (9.17)	-2.27	0.029
Auditiva	95.10 (13.50)	95.94 (15.29)	-0.17	0.860
Atención				
Visual	64.00 (28.86)	87.35 (14.37)	-3.02	0.005
Auditiva	98.45 (12.56)	104.88 (12.60)	-1.54	0.130

4.3.2 Descripción de los instrumentos para evaluar las Funciones Ejecutivas

4.3.2.1 Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales BANFE. Flores Lázaro, Ostrosky-Solís y Lozano Gutiérrez (2009).

La batería incluye una selección y adaptación de las pruebas neuropsicológicas de las más apropiadas para realizar una evaluación óptima de las funciones ejecutivas, durante un tiempo relativamente corto de evaluación. Las pruebas que integran la batería se seleccionaron y se dividieron principalmente con base en el criterio anatómo-funcional: pruebas que evalúan funciones complejas que dependen de la corteza órbitofrontal (COF), corteza prefrontal medial (CPFM), corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y de la corteza prefrontal anterior (CPFA).

Pruebas	Descripción de la prueba	Puntuación
Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la COF y CPM:		
Stroop (forma A)	Evalúa la capacidad de control inhibitorio.	Se tomaron en cuenta puntuaciones de errores de tipo Stroop y tiempo de ejecución.
Juego de Cartas	Evalúa la capacidad para detectar y evitar selecciones de riesgo, así como para detectar y mantener selecciones de beneficio.	Se tomaron en cuenta las puntuaciones de porcentaje de la selección de cartas de riesgo, y ganancia obtenida.
Laberintos	Evalúa la capacidad para respetar límites y seguir reglas.	Se tomó en cuenta el puntaje del número de veces que atraviesa las paredes, el cual representa un índice de impulsividad.
Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la CPFDL		
Señalamiento autodirigido	Evalúa la capacidad para utilizar la memoria de trabajo visoespacial para señalar de forma autodirigida una serie de figuras.	Se tomaron en cuenta los puntajes de tiempo de ejecución, aciertos y perseveraciones.
Memoria de trabajo visoespacial	Evalúa la capacidad para retener y reproducir activamente el orden secuencial visoespacial de una serie de figuras.	Se tomó en cuenta el puntaje de secuencia máxima obtenida.
Ordenamiento alfabético de palabras	Evalúa la capacidad para manipular mentalmente la información verbal contenida en la memoria de trabajo.	Se tomó en cuenta el puntaje de número de ensayo en el que reproduce la lista correctamente.
Laberintos	Evalúa la capacidad de anticipar de forma sistemática (planear) la conducta	Se tomó en cuenta el puntaje del tiempo promedio de ejecución de los 5 laberintos que conforman la

	visoespacial.	prueba.
Torre de Hanoi	Evalúa la capacidad para anticipar de forma secuenciada acciones tanto en orden progresivo como regresivo (planeación secuencial).	Se tomaron en cuenta los puntajes de cantidad de movimientos para lograr el objetivo, y el tiempo de ejecución.
Resta y suma consecutivas	Evalúa la capacidad para desarrollar secuencias en orden inverso (secuenciación inversa).	Se tomaron en cuenta los puntajes de aciertos y tiempo de ejecución.
Fluidez Verbal	Evalúa la capacidad de producir de forma fluida y dentro de un margen reducido de tiempo la mayor cantidad de verbos (fluidez verbal).	Se tomó en cuenta el puntaje de producción total.
Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la CPFA:		
Generación de clasificaciones semánticas	Evalúa la capacidad de productividad: producir la mayor cantidad de grupos semánticos y la capacidad de actitud abstracta: el número de categorías abstractas espontáneamente producidas.	Ofrece el puntaje total (valor según el tipo de categoría, sea concreta, funcional o abstracta) y el número de categorías abstractas obtenidas.
Comprensión y selección de refranes	Evalúa la capacidad para comprender, comparar y seleccionar respuestas con sentido figurado.	Ofrece el puntaje de aciertos.
Curva de metamemoria.	Evalúa la capacidad para desarrollar una estrategia de memoria (control metacognitivo) así como para realizar juicios de predicción de	Ofrece los puntajes de errores positivos y errores negativos.

	desempeño (juicios metacognitivos) y ajustes entre los juicios de desempeño y el desempeño real (monitoreo metacognitivo).	
--	--	--

El tiempo de administración total de las pruebas es de 45 minutos, durante la ejecución de las mismas, el paciente se mantiene sentado frente a un escritorio, en donde se le proporcionarán los materiales necesarios. Las puntuaciones naturales se convirtieron a puntajes T.

4.3.2.2 Inventario de comportamiento de Funciones Ejecutivas (Behavior Rating Inventory of Executive Function-BRIEF, por sus siglas en inglés,) Gioia, Isquith, Guy y Kenworthy (2000).

Es una escala compuesta por dos cuestionarios, uno para padres y otro para maestros. Están diseñados para niños de 5 a los 18 años con el fin de determinar la frecuencia de manifestación de conductas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo en el hogar y en la escuela, con base a la escala de Likert “nunca”, “algunas veces” y “frecuentemente”. A las respuestas obtenidas se asignan las puntuaciones de 1, 2 y 3 respectivamente. Cada cuestionario contiene 86 preguntas que se agrupan en ocho áreas de las funciones ejecutivas: inhibición, cambio (shifting), control emocional, iniciativa, memoria de trabajo, organización y planificación, organización de los materiales, monitoreo.

Las puntuaciones obtenidas se agrupan en tres índices principales –regulación de la conducta, metacognición y un índice global compuesto.

El tiempo de administración total de la prueba es de 10 a 15 minutos para cada cuestionario. Las puntuaciones naturales se convirtieron a puntajes T. En nuestro estudio se tomaron en cuenta todas las subescalas y los índices del instrumento.

4.3.3 Descripción de los instrumentos para evaluar las habilidades sociales.

4.3.3.1. Sistema de Mejoramiento de las Habilidades Sociales (Social Skills Rating System-SSIS™ por sus siglas en inglés). Frank y Stephen (2008).

El SSIS™ es una escala que permite el tamizaje y clasificación de estudiantes (de 8 a 18 años de edad) que se sospecha tienen déficits en las habilidades sociales y además provee de una breve evaluación de comportamientos problemáticos y la medición del desempeño académico.

Incluye las siguientes escalas: habilidades sociales (comunicación, cooperación, asertividad, responsabilidad, empatía, contacto, autocontrol), y problemas de conducta (agresividad, bullying, hiperactividad/inatención, ansiedad y baja autoestima), competencia académica (los maestros califican el desempeño del alumno en lectura, matemáticas, motivación, soporte parental y funcionamiento cognitivo general).

La evaluación se lleva a cabo con un cuestionario para padres y otro para maestros donde se indican la frecuencia (la cual se convierte a puntajes de 0 a 3) con la que el estudiante exhibe habilidades sociales y problemas de conducta. Además se incluye otro cuestionario donde el niño objeto del estudio analiza que tan ciertas son las declaraciones acerca de cada habilidad social y problemas de conducta en él.

El tiempo de administración total de la pruebas es de 15 – 20 minutos para cada forma en la que los padres y/o tutor, el maestro(a) y el niño objeto del estudio son los informantes. Las puntuaciones obtenidas se convirtieron a puntajes estándar.

Para este trabajo se consideraron las puntuaciones naturales de todas las subescalas y posteriormente se obtuvieron las puntuaciones estándar de las escalas de habilidades sociales y problemas de conducta.

4.3.2.4 Lista de verificación de la conducta infantil – CBCL (Child Behavior Checklist). Achenbach, (1991).

El CBCL proporciona una perspectiva incluyente del funcionamiento social, conductual (problemas y competencias conductuales) y emocional; es un instrumento de informantes ya que se obtienen datos sobre el niño a través de una entrevista durante la cual se aplica un cuestionario estandarizado de categorías múltiples, que es llenado por un padre, tutor y/o maestro (que conozcan al niño por más de 6 meses). El tiempo de administración total de la pruebas es de 15 – 20 minutos para cada forma en la que los padres y/o tutor y el maestro(a) son los informantes.

El cuestionario arroja los resultados en escalas sindromáticas (retramiento, quejas somáticas, ansiedad/depresión, problemas sociales, del pensamiento, de atención, conducta delictivas y agresivas, y otros problemas, que solo ofrecen la suma de las puntuaciones naturales obtenidas directamente del cuestionario. Por otro lado la prueba ofrece escalas que agrupan ciertas escalas sindromáticas, de las cuales para el estudio se consideraron las siguientes: de internalización (que agrupa el puntaje obtenido en los ítems relacionados con conductas de retramiento, quejas somáticas y ansiedad/depresión) de externalización (que agrupa el puntaje obtenido en los ítems

relacionados con conductas delictivas y agresivas) de competencias (que agrupa el puntaje obtenidos en los ítems relacionados con el desempeño social, escolar y en diversas actividades comunes), de problemas sexuales (que agrupa el puntaje obtenido de ítems con preguntas específicas sobre conductas sexuales) por último el puntaje total (que agrupa el puntaje obtenido en todas las preguntas del cuestionario). Los puntajes obtenidos en cada una de las escalas descritas son convertidos en puntajes T para dos grupos de edad para las escalas de internalización, externalización y puntaje total (4 a 11 y 12 a 18 años) y dos grupo de edad para la escala de competencias (6 a 11 y 12 a 18 años). Como se describe en la prueba todos los puntajes $T \geq 65$ son considerados como clínicamente significativos.

4.3.3 Descripción de las pruebas para evaluar el Procesamiento Emocional

4.3.3.1 Paradigma de Reconocimiento de Expresiones Emocionales Faciales

Con la finalidad de evaluar la identificación de expresiones faciales emocionales, se utilizaron los estímulos faciales estandarizados desarrollados por Ekman y Friesen (1976), colección POFA (Pictures of Facial Affect) lo cuales se presentaron mediante un programa de estimulación visual por computadora, ESTIMVISU (Guevara, 2010) que permite la estandarización de la presentación temporal de los estímulos, el registro de aciertos y errores en la identificación de los estímulos y el tiempo de reacción de la identificación. Se utilizó un monitor de 17 pulgadas, en donde la persona estará sentada frente al monitor a una distancia de 60 cm., mientras se muestran fotografías de expresiones faciales, la aplicación es de forma individual.

Se realizaron dos tipos de paradigmas:

1.-Paradigma aleatorio con expresiones faciales emocionales de miedo, enojo, tristeza, alegría y caras neutrales como control en igual proporción de aparición. Los estímulos son presentados en la pantalla por dos segundos y el niño tiene 10 segundos para seleccionar el nombre de la emoción en la hoja de registro de respuestas. Se presentaron un total de 50 estímulos en orden aleatorio (ver figura 4.1) y de forma proporcional (10 estímulos) para cada emoción (miedo, enojo, tristeza, alegría y neutral). Para la evaluación de la capacidad de identificación se considera la cantidad de aciertos obtenidos por el niño. Puntaje natural (número de respuestas correctas).

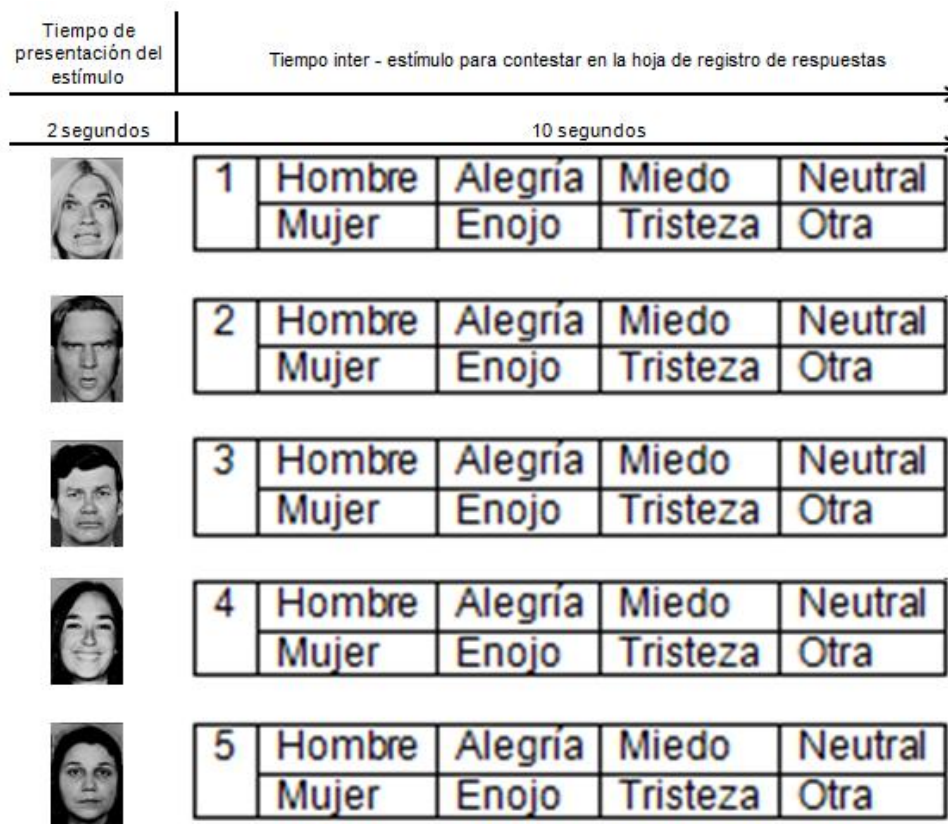


Figura 4.1 Ejemplo de la secuencia aleatoria en la que aparecían los estímulos de expresiones faciales emocionales.

2.-Paradigma oddball, donde el 20% del total de los estímulos son estímulos blanco, se aplicó una presentación para identificar únicamente la emoción de miedo y otra presentación para identificar la emoción de enojo. Los estímulos son presentados en la pantalla por dos segundos y niño tiene hasta 10 segundos para apretar la tecla del número 1 en el teclado de la computadora cuando se presenta el estímulo blanco (ver figura 4.2). Se registra tiempo de reacción en milisegundos, aciertos y errores en la identificación. Puntaje natural.



Figura 4.2. Ejemplo de la secuencia del paradigma oddball. En este ejemplo el estímulo blanco es el enojo.

4.3.3.2 Paradigma de Reconocimiento de Expresiones Emocionales Prosódicas

Con la finalidad de analizar la identificación de expresiones emocionales prosódicas por los participantes, se presentó una grabación de frases de expresiones emocionales y el niño tiene que reconocer la entonación. Se utilizaron los estímulos que fueron seleccionados del estudio diseñado y realizado por la Dra. Julieta Ramos-Loyo y Mtra. Alejandra Michel-Teracena (Michel-Teracena, 2014). Los estímulos tienen un contenido semántico neutro desde el punto de vista emocional con un total de 8 frases, y fueron expresados por dos locutores experimentados (un hombre y una mujer) quienes los pronunciaron con diferentes tonos afectivos (alegría, tristeza, enojo y miedo). Se le pidió al niño que identificara la emoción con la que fueron expresadas cada una de las frases y el género de la persona que habla. Los estímulos se escuchan en las bocinas de la computadora y el niño tiene 5 segundos para seleccionar el nombre de la emoción en la hoja de registro. Se presentaron un total de 64 estímulos en orden aleatorio, 16 estímulos por cada emoción (miedo, enojo, tristeza y alegría). Para la evaluación de la capacidad de identificación se considera la cantidad de aciertos obtenidos por el niño. Puntaje natural.

4.3.3.3 Experiencia de la emoción subjetiva

Para evaluar la experiencia subjetiva de la emoción se utilizó el Sistema de Internacional de Fotografías Afectivas (IAPS, por sus siglas en inglés, International Affective, Picture System (Lang, Bradley y Cuthbert, 2008), se utilizó una colección de fotografías del IAPS, previamente seleccionadas especialmente para niños y niñas, y utilizadas en un estudio donde se evaluó el procesamiento de imágenes afectivas (Mc Manins, Bradley, Berg, Cuthbert & Lang, 2001). Para el registro de la valencia y el alertamiento, se utilizó la escala de auto-evaluación Manikin desarrollada por Lang y Bradley en 1980 (SAM: Self

Assessment Manikin, por sus siglas en inglés), modificada para la comprensión de menores de edad (ver figura 4.3), en la cual con respecto a la original, se ha reducido a la menor cantidad posible de elementos. Esta hoja de registro consiste en descripciones gráficas de intensidad de emoción y de valencia (agrado, desagrado y neutralidad). Así mismo, las instrucciones también se modificaron ligeramente hacia un lenguaje más sencillo para la comprensión de los niños.

Se utilizaron dos formas de presentación de los estímulos emocionales, los cuales se describen a continuación:

1.-Presentación aleatoria: Una colección de 45 fotografías con igual proporción de imágenes desagradables, agradables y neutrales (Anexo 3) se presentaron en la pantalla por 2 segundos cada una y se les dio 10 segundos a los niños para reconocer la experiencia subjetiva y registrarla en la escala de auto-evaluación (SAM). Para la calificación de la escala de auto-evaluación, se evaluó que la valencia de cada dibujo entre 1 a 5 y se calculó el promedio obtenido para cada grupo de imágenes (agradable, desagradable y neutro). El puntaje de 5 corresponde a una valencia agradable, así como un puntaje de 1 describe una valencia desagradable, por último un puntaje de 3 describe una valencia neutral.

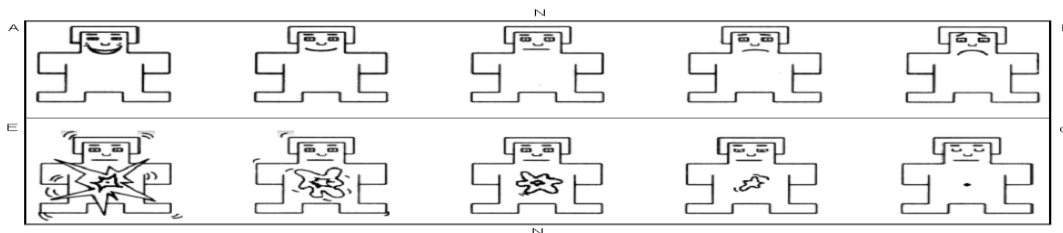


Figura 4.3. Formato para la evaluación de la valencia (appraisal) y el alertamiento (arousal). El presente formato de auto-evaluación es una variación del denominado Manikin (SAM: Self Assessment Manikin por sus siglas en inglés), desarrollado por Lang P. J. & Bradley M.M. (1980). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the Semantic differential. J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat. Vol. 25, No. 1. pp. 49-59.

2.-Presentación de imágenes del IAPS por tipo de valencia: Se presenta una colección de 45 fotografías reconocidas con valencia desagradable, ó agradable ó neutral, las cuales se presentan en la pantalla por 2 segundos cada una y con un tiempo inter estímulo de 2 segundos. En el caso de los bloques de 45 imágenes agrupadas por su valencia (agradable, desagradable y neutra), se registró la respuesta de conductancia de la piel (RCP) del niño, con un electrodermógrafo digital modelo EDG1500 v2.0;el cambio se mide en microsiemens. Además, se registró la frecuencia cardiaca (FC) en número de pulsos por minuto, con la unidad de pulsera Polar Running™ RS200. Para registrar la activación

fisiológica ante los estímulos con contenido emocional, se colocaron en el participante los implementos de registro, se esperó un total de 5 minutos previo a la proyección de los estímulos con la finalidad de obtener un registro basal, libre de toda asociación a estímulos previos. El registro de los cambios fisiológicos (FC y RCP) se llevó a cabo de forma manual en la hoja de registro, al inicio de la proyección y cada 30 segundos subsiguientes hasta el final de la proyección. Se realizó un cálculo de la diferencia entre la activación fisiológica final y la inicial para el análisis estadístico. Puntaje natural.

4.3.3.4 Reconocimiento de expresiones emocionales en un contexto social

Para evaluar el reconocimiento de expresiones emocionales en un contexto, se presentarán cuatro videos de escenas de cuatro películas previamente seleccionadas en un estudio previo (Michel-Teracena, 2014), mediante una computadora con una pantalla de 17", a una distancia de 60 cm. Cada uno de los videos contiene una escena en donde se presenta una situación de interacción social eminentemente emocional que se corresponden de manera preponderante con una de las cuatro emociones básicas (alegría, enojo, tristeza y miedo).

Cada uno tiene una duración de variable que va de los 60 segundos y hasta los 120 segundos, en idioma español, sin música. Se aplicó un cuestionario semi-estructurado para analizar la capacidad de descripción y detección de los estímulos emocionales más relevantes de la escena, identificar la emoción representada, evaluar la experiencia subjetiva mediante la medición subjetiva de la intensidad de la emoción experimentada por el personaje principal, los personajes secundarios y la emoción experimentada por sí mismo mediante una escala Likert, además de informar si ha comprendido la situación representada en la escena y con quién de los actores se ha identificado más y por qué.

De la misma manera se registró la respuesta de conductancia de la piel y la frecuencia cardiaca se colocaron en el participante los implementos de registro, se esperó un total de 5 minutos previo a la proyección de los estímulos con la finalidad de obtener un registro basal, libre de toda asociación a estímulos previos. El registro de los cambios fisiológicos (FC y RCP) se llevó a cabo de forma manual en la hoja de registro, al inicio de la proyección y cada 30 segundos subsiguientes hasta el final de la proyección. Se realizó un cálculo de la diferencia entre la activación fisiológica final y la inicial. Al finalizar la proyección de cada fragmento de película se llevo a cabo el llenado de un cuestionario semi-estructurado para analizar la experiencia subjetiva, el cual contiene una

escala analógica en centímetros para analizar la intensidad de la emoción en el personaje principal y la que experimenta el participante.

4.4. Procedimiento

4.4.1 Sistema de muestreo

En la cita periódica en la consulta externa de endocrinología del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) del IMSS realizada por la Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano y/o Dra. Ana Laura López Beltrán se hizo del conocimiento de los pacientes y de sus padres las razones y las condiciones de la evaluación. Se incluyeron aquellos niños cuyos padres aceptaron a participar y firmaron de forma voluntaria la carta de consentimiento informado previo consentimiento de los menores para participar en la evaluación. (Anexo 4).

El grupo control se localizó mediante la visita a escuelas públicas de la ZMG, previa autorización del director (a) de la institución mediante carta institucional o acuerdo verbal. En un primer término se localizaron niños y niñas con un perfil de edad y grado escolar similar al paciente con HAC, para realizar la evaluación de los criterios de selección y una vez verificada la similitud, se entabló la comunicación con los padres de familia para pedir su colaboración para realizar la evaluación. En otras situaciones fue posible localizar los participantes mediante la localización de casa por casa o invitación pública. Una vez realizada la evaluación, se calificaron las pruebas y se llevó a cabo el análisis estadístico y de los resultados.

4.4.2 Secuencia de la Evaluación

Una vez que se localizó la muestra, se les hizo la petición para leer y firmar de manera voluntaria el documento de consentimiento informado, una vez obtenido el consentimiento se procedió a realizar la evaluación (descrita a continuación) la cual se llevó a cabo en el domicilio del participante, o en la biblioteca del CMNO.

El tiempo de administración total de los instrumentos fue de 2 sesiones de 120 a 150 minutos, durante la ejecución de las mismas, el participante se mantuvo sentado frente a un escritorio, en donde se le proporcionaron los materiales necesarios. Cada 45 minutos se dio un receso de aproximadamente 5 minutos para evitar la fatiga del participante y mantener su nivel de alerta. Durante los recesos a los participantes se les ofreció agua para beber.

La evaluación completa se llevó a cabo en dos etapas. En un primer momento se aplicaron los instrumentos para determinar si las personas cumplían con los criterios de inclusión de nuestro estudio (historia clínica, obtención del CI mediante la forma breve del

WISC-IV y la evaluación de las habilidades perceptuales y de atención). De manera simultánea se entregaron los cuestionarios para llenar por parte del padre del participante. En una segunda etapa se aplicaron las pruebas y cuestionarios para evaluar las funciones ejecutivas, habilidades sociales y procesamiento emocional, éstas fueron presentadas de forma aleatoria para evitar un efecto de presentación de los mismos.

Cabe mencionar que existieron casos, específicamente con los participantes de entre 8 y 9 años de edad, con los que fue necesario realizar entre 3 y 4 sesiones con la duración mencionada con anterioridad debido a un mayor tiempo de ejecución de las pruebas.

4.5. Análisis Estadístico

Para determinar la presencia de diferencias entre los grupos se llevaron a cabo los procedimientos estadísticos que se describirán a continuación. Para constatar que los grupos no sean significativamente diferentes y estén balanceados con respecto a los criterios de pareamiento se realizó la prueba t para grupos independientes para las variables como son cociente intelectual, la edad, y el grado escolar.

Con respecto a las variables de sexo y tipo de escuela se analizó la frecuencia por grupo mediante el test estadístico χ^2 .

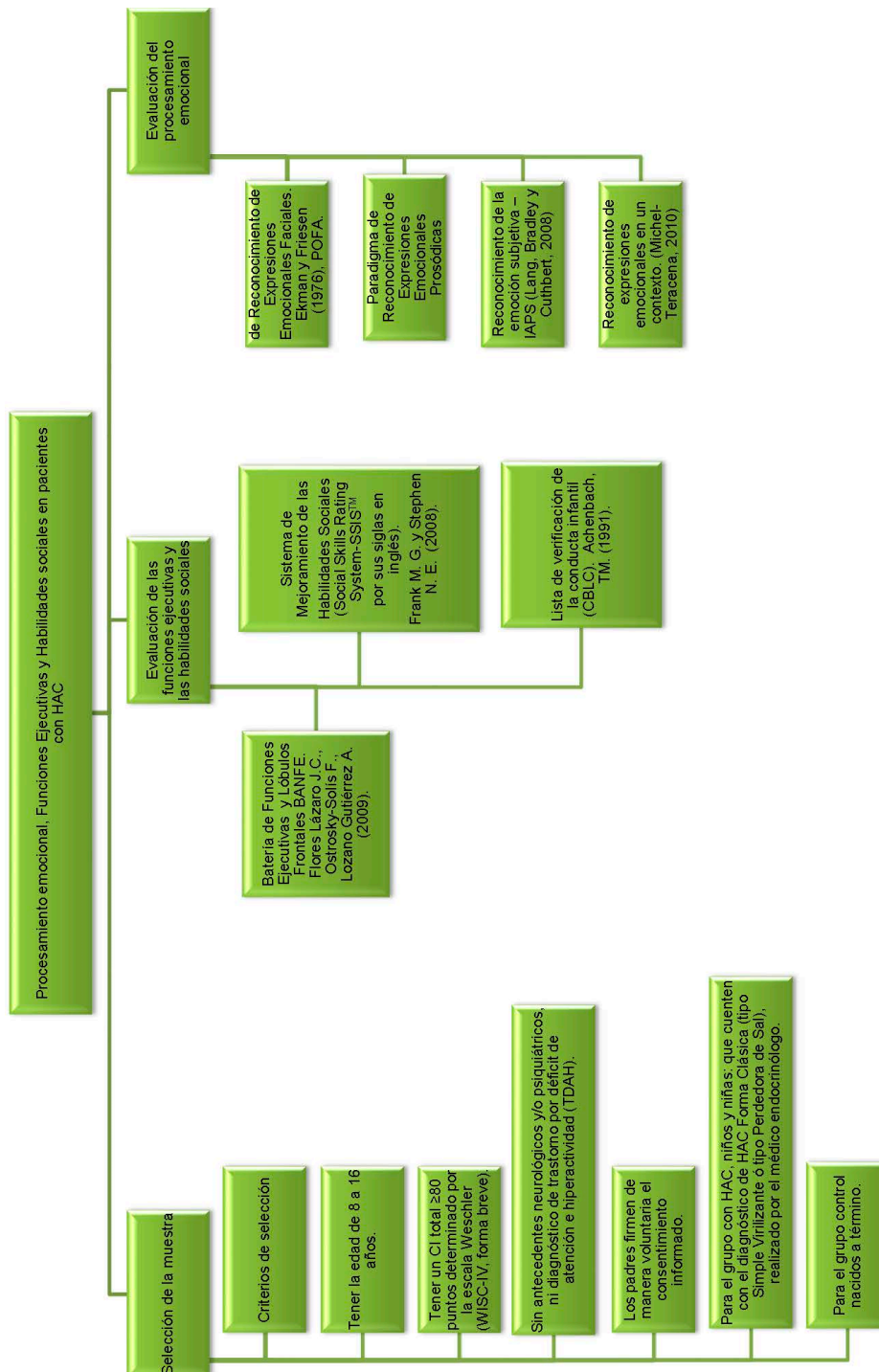
Con el propósito de determinar la presencia de diferencias entre los grupos en los instrumentos de medición de las variables de funciones ejecutivas y habilidades sociales se aplicó el t-test para grupos independientes en los puntajes obtenidos a través de las siguientes pruebas y cuestionarios aplicados: BANFE (puntaje escalar), BRIEF (puntaje T), CBCL (puntaje T), SSIS (puntajes naturales), aciertos en el reconocimiento de las expresiones faciales y la prosodia en el paradigma aleatorio, cantidad de aciertos y tiempo de reacción en el reconocimiento de las expresiones faciales y la prosodia en el paradigma, oddball, así como en el análisis de parámetros fisiológicos antes el reconocimiento de la emoción subjetiva ante los estímulos del IAPS y el reconocimiento de expresiones emocionales en un contexto social.

La estadística no paramétrica se aplicó para comparar los grupos en cuanto a la identificación de la intensidad de la emoción experimentada por el niño ante la presentación de los estímulos con el contenido emocional (IAPS) y ante el reconocimiento de expresiones emocionales en un contexto social, tanto del personaje principal y como

de su propia emoción. Estas variables fueron determinadas a través de la escala de auto-evaluación SAM.

4.6. Esquema del Diseño Experimental

A continuación se presentan las pruebas que conforman la evaluación:



4.7. Variables

4.7.1. Variable Independiente

Hiperplasia adrenal congénita

4.7.2. Variables Dependientes

Evaluación de las Funciones Ejecutivas y las Habilidades Sociales.

Prueba / Cuestionario	Variables	Tipo de puntuación
Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)		
Laberintos	Tiempo (segundos) Atravesar (número de veces)	Puntaje escalar
Señalamiento autodirigido	Aciertos Perseveraciones	Puntaje escalar
Ordenamiento alfabético	Aciertos	Puntaje escalar
Restas	Tiempo Aciertos	Puntaje escalar
Suma tiempo	Tiempo Aciertos	Puntaje escalar
Clasificación semántica	Número de categorías abstractas Puntuación total	Puntaje escalar
Stroop A	Tiempo Errores Stroop	Puntaje escalar
Fluidez verbal	Aciertos	Puntaje escalar
Juego de cartas	Puntuación total Porcentaje de riesgo	Puntaje escalar
Refranes (sólo niños mayores de 10 años)	Aciertos	Puntaje escalar
Torres de Hanoi	Movimientos Tiempo	Puntaje escalar
Metacognición	Errores positivos Errores negativos	Puntaje escalar
Memoria visoespacial	Nivel máximo	Puntaje escalar
Inventario de comportamiento de Funciones Ejecutivas (BRIEF)		
Inhibición	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Flexibilidad	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Control emocional	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Índice de regulación conductual	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Iniciativa	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Memoria de trabajo	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Planeación y organización	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Organización de los materiales	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Monitorización	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Índice de metacognición	Frecuencia de la conducta	Puntajes T

Índice global	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Verificación de la conducta infantil (CBLC). Achenbach		
Internalización	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Externalización	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Problemas sexuales	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Puntuación total en la escala de problemas	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Puntuación total en la escala de habilidades	Frecuencia de la conducta	Puntajes T
Sistema de Mejoramiento de las Habilidades Sociales (SSIS™)		
Comunicación	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Cooperación	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Iniciativa	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Responsabilidad	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Empatía	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Compromiso	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Auto-control	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Externalización	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Bullying	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Hiperactividad/inatención	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Internalización	Frecuencia de la conducta	Puntajes naturales
Escala de habilidades sociales	Suma de puntajes de las subescalas de habilidades sociales	Puntajes naturales
Escala de comportamientos problemáticos	Suma de las subescalas de comportamientos problemáticos	Puntajes naturales

Evaluación del Procesamiento Emocional

Prueba	Variables	Tipo de puntuación
Reconocimiento de la emoción en la expresión facial		
Presentación aleatoria de expresiones faciales de miedo, enojo, tristeza, alegría y neutral	Aciertos de identificación de la expresión facial de miedo	Puntuación natural
	Aciertos de identificación de la expresión facial de enojo	Puntuación natural
	Aciertos de identificación de la expresión facial de tristeza	Puntuación natural
	Aciertos de identificación de la expresión facial de alegría	Puntuación natural
Paradigma oddball para las expresiones faciales de miedo y enojo		
Presentación con el 20% de estímulos blanco:	Aciertos	Puntuación natural

miedo	Tiempo de reacción	Milisegundos
Presentación con el 20% de estímulos blanco: enojo	Aciertos	Puntuación natural
	Tiempo de reacción	Milisegundos
Reconocimiento de la prosodia		
Presentación aleatoria de frases con entonación de miedo, enojo, tristeza y alegría	Aciertos de identificación de la prosodia de miedo	Puntuación natural
	Aciertos de identificación de la prosodia de enojo	Puntuación natural
	Aciertos de identificación de la prosodia de tristeza	Puntuación natural
	Aciertos de identificación de la prosodia de alegría	Puntuación natural
Reconocimiento de la emoción subjetiva – IAPS		
Presentación aleatoria de imágenes del IAPS	Valencia	Agradables Desagradables Neutrales
Presentación aleatoria de imágenes del IAPS	Activación	Agradables Desagradables Neutrales
Parámetros Fisiológicos durante la presentación de imágenes del IAPS		
Presentación de imágenes del IAPS por tipo de valencia: Agradables Desagradables Neutrales	Frecuencia cardiaca	Diferencia entre la medición de los pulsos por minuto obtenidos entre el final e inicio de la presentación de imágenes: Agradables Desagradables Neutrales
Presentación de imágenes del IAPS por tipo de valencia: Agradables Desagradables Neutrales	Respuesta de conductancia de la piel	Diferencia entre las puntuaciones en microsiemens obtenidas entre el final e inicio de la presentación de imágenes: Agradables Desagradables Neutrales
Reconocimiento de la intensidad de la emoción en el personaje principal		
Fragmento de película de Miedo, enojo, tristeza y alegría	Medición en la escala Likert del personaje principal	Centímetros señalados como intensidad de la emoción
Reconocimiento de la emoción vivida durante la proyección de la película		
Fragmento de película de Miedo, enojo, tristeza y alegría	Medición en la escala Likert del participante	Centímetros señalados como intensidad de la emoción
Parámetros Fisiológicos durante el reconocimiento de expresiones emocionales en un		

contexto social		
Proyección de fragmento de película de Miedo, enojo, tristeza, alegría	Frecuencia Cardiaca	Diferencia entre la medición de los pulsos por minuto obtenidos entre el final e inicio de la proyección de imágenes: Agradables Desagradables Neutrales
	Respuesta de conductancia de la piel	Diferencia entre las puntuaciones en microsiemens obtenidas entre el final e inicio de la proyección de imágenes: Agradables Desagradables Neutrales

CAPITULO 5

RESULTADOS

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos al aplicar las pruebas descritas anteriormente al grupo con HAC y sus controles. La presentación de los resultados está organizada en 3 apartados. En el primero están representados los resultados obtenidos al analizar la comparación entre grupos de las variables de funciones ejecutivas; en el segundo apartado se presentan los resultados de la comparación entre grupos en cuanto a las habilidades sociales y la presencia de comportamientos problemáticos; y finalmente en el tercero, podemos observar los datos de las comparaciones entre grupos sobre el procesamiento emocional.

5.1 Funciones ejecutivas

En la tabla 5.1 se muestra la Media (\bar{X}) más la desviación estándar (DE) de los puntajes escalares obtenidos por cada grupo en cada subprueba de la BANFE y su comparación entre el grupo con HAC y el grupo control mediante la prueba estadística t test para grupos independientes. En esta tabla podemos observar que en 14 de 22 tareas el grupo control presentó una media más alta que el grupo con HAC, en el resto de las tareas el grupo con HAC obtuvo una media ligeramente superior al grupo control; sin embargo, en ningún caso las diferencias fueron significativas.

En la tarea de Stroop (número de errores Stroop) se obtuvo una diferencia significativa entre los grupos a favor del grupo control. Además, observamos una tendencia a una mejor ejecución por parte del grupo control en ésta tarea, aunque la diferencia entre los grupos no llega ser significativa. La tendencia se observó en la medida de tiempo de ejecución en la tarea de laberintos ($p=.066$) y en la medida de nivel de ordenamiento alfabético ($p=.064$). Cabe destacar que tanto el grupo HAC como el grupo Control presentaron un nivel de puntuaciones T por debajo de lo esperado en la variable perseveraciones, que puede estar relacionada con una pobre comprensión de las instrucciones de ésta tarea. Así mismo se presentaron puntuaciones T por debajo de lo esperado en ambos grupos en las tareas de: ordenamiento alfabético y metacognición (errores negativos). El grupo HAC obtuvo puntuaciones T por debajo de lo esperado en las tareas de: restas (aciertos), fluidez verbal (aciertos), en cambio el grupo control obtuvo puntuaciones T por debajo de lo esperado en las tareas de: laberintos (errores) y torre de Hanoi (movimientos). Una posible explicación de las puntuaciones T por debajo de lo

esperado es que la población de ambos grupos tiene un estatus socioeconómico que puede diferir con respecto a la población con la cual se normalizó la BANFE.

Tabla 5.1 Media y desviación estándar (DE) de los puntajes T obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en la BANFE.

Variables	HAC n=20 \bar{X} (DE)	Control n=17 \bar{X} (DE)	T	P
<i>Laberintos</i>				
Tiempo	8.55 (3.96)	10.64 (2.42)	-1.897	.066
Errores	7.20 (4.50)	6.11 (4.42)	.734	.468
<i>Señalamiento auto-dirigido</i>				
Aciertos	8.65 (4.34)	7.58 (4.40)	.736	.466
Perseveraciones	5.20 (5.93)	6.11 (5.12)	-.499	.621
<i>Ordenamiento alfabético</i>				
	3.05 (3.74)	5.70 (4.71)	-1.909	.064
<i>Restas</i>				
Tiempo	9.35 (3.70)	8.82 (5.32)	.353	.726
Aciertos	6.55 (4.03)	8.00 (2.97)	-1.225	.229
<i>Suma</i>				
Tiempo	11.55 (4.08)	12.52 (4.28)	-.710	.482
Aciertos	8.55 (2.68)	8.94 (2.77)	-.435	.666
<i>Clasificación semántica</i>				
Número de categorías abstractas	10.45 (4.44)	11.47 (4.66)	-.681	.501
Puntuación total	7.90 (4.85)	10.47 (4.52)	-1.655	.107
<i>Stroop A</i>				
Tiempo	8.16 (3.65)	9.94 (3.45)	-1.475	.150
Errores Stroop	4.65 (4.15)	8.35 (4.07)	-2.724	.010
<i>Fluidez verbal</i>				
Aciertos	5.15 (3.89)	7.58 (5.45)	-1.581	.123
<i>Juego de cartas</i>				
Puntuación total	12.60 (5.04)	10.64 (3.98)	1.290	.205
Porcentaje de riesgo	9.65 (2.53)	9.88 (2.11)	-.299	.767
<i>Refranes</i> (sólo niños mayores de 10 años – 13 HAC y 7 control)				
	11.07 (3.25)	10.42 (2.22)	.469	.645
<i>Torres de Hanoi</i>				
Movimientos	7.95 (5.15)	6.47 (5.07)	.876	.387
Tiempo	8.57 (4.42)	8.00 (4.69)	.381	.706
<i>Metacognición</i>				
Errores positivos	8.26 (4.40)	9.52 (4.84)	-.821	.417
Errores negativos	6.21 (4.91)	6.11 (4.59)	.058	.954
<i>Memoria viso-espacial</i>				
Nivel máximo	7.80 (4.21)	9.76 (3.23)	-1.569	.126

En la tabla 5.2 y 5.3 se representan los resultados obtenidos en el cuestionario de BRIEF forma para padres y para maestros respectivamente. En la tabla se muestran las Medias (\bar{X}) y las desviaciones estándar (DE) de los puntajes T obtenidos por cada grupo en cada escala clínica de los cuestionarios para padres y para maestros. Con base en la

comparación de las medias de los grupos no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las escalas, ni tampoco en los índices. Podemos observar que las medias de los dos grupos se ubican dentro del rango normal para este instrumento (35-65) referido en los datos normativos para la población estadounidense. Llama la atención la presencia de una mayor variabilidad en el grupo con HAC.

Tabla 5.2. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes T obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en el cuestionario BRIEF, forma para padres.

Variables	HAC n=20 \bar{X} (DE)	Control n=16 \bar{X} (DE)	t	P
Inhibición	52.70 (12.60)	48.75 (11.89)	.95	.345
Flexibilidad	52.60 (8.09)	47.75 (13.41)	1.34	.188
Control emocional	53.55 (9.74)	54.12 (17.29)	-.12	.900
Iniciativa	56.80 (11.80)	51.62 (13.93)	1.20	.236
Memoria de trabajo	55.25 (10.89)	50.43 (12.09)	1.25	.218
Planeación y organización	53.70 (12.72)	49.31 (11.63)	1.06	.293
Organización de los materiales	49.25 (10.33)	51.18 (13.50)	-.48	.629
Monitorización	51.15 (11.89)	48.93 (12.19)	.54	.587
Índice de regulación conductual	54.15 (10.57)	51.37 (8.15)	.86	.394
Índice de metacognición	54.10 (12.80)	53.56 (6.97)	.15	.881
Índice global	54.20 (11.91)	55.43 (11.51)	-.31	.755

Tabla 5.3. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes T obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en el cuestionario BRIEF, forma maestros.

Variables	HAC n=8 \bar{X} (DE)	Control n=14 \bar{X} (DE)	t	P
Inhibición	57.25 (20.58)	50.64 (7.53)	1.096	.286
Flexibilidad	57.50 (12.28)	52.50 (5.86)	1.301	.208
Control emocional	51.12 (8.80)	49.85 (4.12)	.463	.649
Iniciativa	57.37 (10.02)	51.64 (7.02)	1.852	.079
Memoria de trabajo	56.12 (11.33)	50.57 (8.61)	1.298	.209
Planeación y organización	58.25 (12.51)	50.42 (7.50)	1.846	.080
Organización de los materiales	47.75 (2.96)	46.57 (4.38)	.674	.508
Monitorización	58.75 (17.31)	50.00 (7.58)	1.655	.114
Índice de regulación conductual	56.00 (15.08)	50.85 (3.79)	1.230	.233
Índice de metacognición	56.87 (12.32)	50.42 (7.88)	1.504	.148
Índice global	57.25 (13.95)	50.21 (5.33)	1.705	.104

5.2. Habilidades sociales y la presencia de conductas problemáticas

Esta parte del estudio fue realizada a través de la aplicación de dos cuestionarios a los padres y a los participantes: Lista de verificación de la conducta infantil (CBCL) (Achenbach, 1991) y Sistema de mejoramiento de las habilidades sociales (Social Skills Rating System-SSIS™ por sus siglas en inglés) (Frank & Stephen 2008).

En la tabla 5.4 se muestra la media (\bar{X}) más la desviación estándar (DE) de los puntajes T obtenidos por cada grupo en cada escala del cuestionario CBCL forma para padres y la comparación entre los grupos realizada a través del t-test para los grupos independientes. No registramos la presencia de las diferencias significativas entre los grupos.

Las escalas clínicas del CBCL están compuestas por 8 escalas sindromáticas. Se compararon las puntuaciones naturales de las escalas sindromáticas y se encontraron diferencias significativas con respecto a los ítems relacionados con la agresividad en donde los pacientes con HAC obtienen puntuaciones menores que indican una menor incidencia de agresividad HAC= 5.42 (5.69), Control = 10.33 (7.65), $p = (.04)$.

Tabla 5.4. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes T obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en el cuestionario CBCL para padres.

Variables (Puntuación T)	HAC n=19 \bar{X} (DE)	Control n=16 \bar{X} (DE)	t	P
Internalización	54.68 (10.09)	53.62 (9.70)	.31	.755
Externalización	50.21 (11.20)	55.37 (10.67)	-1.38	.174
Problemas sexuales	56.57 (9.11)	52.62 (5.64)	1.507	.141
Puntuación total en la escala de problemas	53.05 (11.10)	55.18 (9.74)	-.599	.554
Puntuación total en la escala de habilidades	41.26 (8.33)	42.56 (9.30)	-.436	.666

En la tabla 5.5 están expuestos los resultados del cuestionario SSIS forma para estudiantes y en la tabla 5.6 SSIS forma para padres. Los resultados están representados a través de las medias (\bar{X}) y desviaciones estándar (DE) de los puntajes naturales obtenidos en 2 escalas (habilidades sociales y comportamientos problemáticos) y en 11 subescalas. La comparación entre los grupos se realizó a través de t-test para los grupos independientes. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna escala o subescala analizadas.

Tabla 5.5. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes naturales obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en el cuestionario SSIS, forma para estudiantes.

Variables	HAC n=19 \bar{X} (DE)	Control n=16 \bar{X} (DE.)	t	P
Comunicación	14.84 (1.97)	13.81 (3.01)	1.21	.234
Cooperación	15.42 (4.45)	16.37 (3.22)	-.71	.481
Iniciativa	13.78 (3.88)	15.68 (3.36)	-1.53	.135
Responsabilidad	14.84 (3.93)	14.81 (3.65)	.023	.982
Empatía	13.26 (2.44)	14.06 (2.61)	-.93	.358
Compromiso	15.94 (4.36)	16.31 (3.09)	-.28	.781
Auto-control	11.00 (3.97)	11.43 (3.20)	-.35	.726
Externalización	8.15 (5.20)	8.00 (6.49)	.08	.937
Bullying	2.52 (2.43)	2.87 (3.09)	-.37	.712
Hiperactividad/inatención	7.10 (4.50)	7.06 (4.12)	.02	.977
Internalización	8.47 (6.13)	10.06 (8.11)	-.65	.514
Escala de habilidades sociales	98.42 (20.21)	102.50 (16.33)	-.64	.521
Escala de comportamientos problemáticos	21.84 (11.83)	23.18 (17.44)	-.27	.788

Tabla 5.6. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes naturales obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en el cuestionario SSIS, forma para padres.

Variables	HAC n=20 \bar{X} (DE)	Control n=16 \bar{X} (DE)	t	P
Comunicación	15.15 (3.83)	16.56 (2.80)	-1.21	.233
Cooperación	14.15 (3.64)	14.00 (2.30)	.15	.882
Iniciativa	15.00 (3.39)	16.68 (3.40)	-1.46	.153
Responsabilidad	13.73 (3.81)	13.93 (2.48)	-.180	.858
Empatía	12.36 (3.45)	13.93 (3.08)	-1.40	.169
Compromiso	14.78 (2.87)	16.37 (3.20)	-1.54	.133
Auto-control	11.42 (4.63)	11.75 (3.49)	-.23	.817
Externalización	7.57 (4.77)	8.43 (3.86)	-.57	.568
Bullying	1.10 (1.32)	1.43 (1.78)	-.63	.533
Hiperactividad/inatención	6.52 (4.36)	7.43 (2.75)	-.72	.475
Internalización	5.15 (3.67)	5.68 (5.49)	-.34	.736
Escala de habilidades sociales	96.63 (18.94)	102.75 (15.48)	-1.03	.309
Escala de comportamientos problemáticos	20.00 (10.74)	20.43 (10.53)	-.12	.904

5.3 Procesamiento emocional.

En el presente apartado se presentan los resultados de las pruebas que evalúan el procesamiento de emociones a través de reconocimiento visual y auditivo de las expresiones emocionales, identificación y expresión de la emoción subjetiva y reconocimiento de la emoción dentro de un contexto social. En las tareas donde el participante tenía que detectar la emoción subjetiva (tarea de experiencia de la emoción subjetiva y reconocimiento de la emoción dentro de un contexto social) también se registraron los parámetros fisiológicos (cambios en la frecuencia cardiaca y en la respuesta galvánica de la piel) de la activación del niño. Todas las puntuaciones registradas en estas tareas son naturales.

En la tabla 5.7 y la tabla 5.8 están expuestos los resultados obtenidos en la tarea de reconocimiento de expresiones faciales. En la tabla 5.7 están representados medias (\bar{X}) y desviación estándar (DE) del número de aciertos obtenidos en la tarea de reconocimiento de expresiones faciales básicas (miedo, enojo, tristeza, alegría) y la cara neutra en el paradigma aleatorio de expresiones faciales. Los grupos se compararon a través de t-test para grupos independientes, no se registraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 5.7. Media y desviación estándar (DE) del número de aciertos obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en la tarea de reconocimiento de expresiones faciales en el paradigma aleatorio.

Variables	HAC n=20 \bar{X} (DE)	Control n=17 \bar{X} (DE)	t	p
Miedo	7.55 (2.50)	6.64 (2.95)	1.00	.321
Enojo	7.15 (1.89)	6.88 (1.31)	.48	.628
Tristeza	5.90 (2.55)	6.17 (1.94)	-.36	.717
Alegría	9.80 (0.52)	9.82 (0.39)	-.15	.880
Neutral	7.45 (2.68)	7.64 (2.69)	-.22	.825

En la tabla 5.8 se representan medias (\bar{X}) y desviación estándar (DE) el número de aciertos y el tiempo de reacción de la tarea de reconocimiento de las expresiones emocionales faciales de miedo y enojo presentadas bajo el paradigma oddball. La comparación entre los grupos se hizo a través del análisis estadístico t-test para los grupos independientes. No se registraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna variable analizada.

Tabla 5.8. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en la tarea de reconocimiento de expresiones faciales en el paradigma oddball.

Variabes	HAC n=16 \bar{X} (DE)	Control n=17 \bar{X} (DE)	t	P
<i>Miedo</i>				
Tiempo de reacción (milisegundos)	1316.33 (395.87)	1514.18 (523.81)	-1.21	.232
Aciertos	9.12 (.957)	8.29 (2.46)	1.25	.217
<i>Enojo</i>				
Tiempo de reacción (milisegundos)	1299.98 (169.80)	1264.05 (312.39)	.400	.687
Aciertos	7.93 (1.38)	7.58 (1.87)	.600	.549

En la tabla 5.9 se puede observar los resultados obtenidos por los grupos en la tarea de reconocimiento de la prosodia. Los resultados están representados a través de las medias (\bar{X}) y desviaciones estándar (DE) del número de aciertos obtenidos en la tarea. La comparación entre los grupos se hizo con el t-test para los grupos independientes. Se observó la presencia de una diferencia significativa en la identificación correcta de la prosodia entre los grupos en el reconocimiento de alegría a favor del grupo control.

Tabla 5.9. Media y desviación estándar (DE) del número de aciertos obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en la tarea de reconocimiento de la prosodia.

Variabes	HAC n=20 \bar{X} (DE)	Control n=17 \bar{X} (DE)	t	P
Miedo	8.20 (4.23)	9.47 (3.80)	-.950	.348
Enojo	12.80 (2.93)	13.11 (2.17)	-.360	.715
Tristeza	8.55 (4.26)	10.29 (2.82)	-1.43	.159
Alegría	13.55 (2.35)	14.88 (1.16)	-2.12	.041

En la tabla 5.10 se representan los resultados obtenidos en la tarea de reconocimiento de emoción subjetiva ante los estímulos emocionales – IAPS (Sistema Internacional de Fotografías Afectivas). Las variables que se midieron en esta tarea fueron la valencia y la activación subjetiva, registrados a través de la escala de Likert. Los grupos se compararon a través de la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney. En la tabla se muestran las medianas, rangos, valor de la U y el nivel de significancia. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 5.10. Mediana y rango de los puntajes obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en la tarea de reconocimiento de la emoción subjetiva ante los estímulos emocionales - IAPS.

Variables	U	Mediana Grupo HAC	Mediana Grupo Control	Rango	P
<i>Valencia</i>					
Agradables	126.50	4.40	4.66	2.93-5.00	.266
Desagradables	110.00	2.00	1.46	1.00-4.13	.102
Neutrales	154.50	2.93	3.00	1.33-4.53	.824
<i>Activación</i>					
Agradables	142.00	4.00	4.26	1.40-4.93	.536
Desagradables	117.50	2.08	1.66	1.06-4.80	.163
Neutrales	147.50	1.53	2.07	1.00-4.06	.657

En la tabla 5.11 están representados los resultados obtenidos de la resta de la medición final menos la medición inicial en los parámetros fisiológicos de frecuencia cardiaca (número de latidos por minuto) y respuesta de conductancia de la piel (microsiemens) ante los estímulos emocionales – IAPS. Los grupos se compararon con la prueba estadística t-test para los grupos independientes. Se observó una diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la conductancia de la piel. El grupo con HAC en comparación con el grupo control presentó una disminución de la conductancia de la piel ante los estímulos desagradables que es significativamente diferente.

Tabla 5.11. Media y desviación estándar (DE) de las mediciones obtenidas por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en la tarea de reconocimiento de la emoción subjetiva ante los estímulos emocionales (IAPS) en los parámetros fisiológicos de frecuencia cardiaca y respuesta de conductancia de la piel.

Variables	HAC n=18 \bar{X} (DE)	Control n=17 \bar{X} (DE)	t	P
Frecuencia cardiaca (número de latidos por minuto)				
Agradables	-3.16 (7.23)	-4.23 (7.36)	.43	.668
Desagradables	-2.11 (7.47)	-0.64 (10.58)	-.47	.638
Neutrales	-2.93 (6.74)	-3.37 (7.77)	.17	.866
Respuesta de conductancia de la piel (microsiemens)				
Agradables	-0.65 (2.16)	-0.46 (0.60)	-.35	.726
Desagradables	-1.10 (1.61)	0.37 (1.11)	-3.13	.004
Neutrales	-0.54 (1.61)	-0.71 (0.79)	.36	.720

En las tablas 5.12 y 5.13 se representan los resultados obtenidos en el reconocimiento de las emociones dentro de un contexto social.

En la tabla 5.12 se presentan los resultados en cuanto a la intensidad de la emoción experimentada por el personaje principal y el reconocimiento de la emoción vivida por el niño durante la proyección de la película medidos a través de la escala de Likert. Los resultados se compararon con el test no paramétrico U de Mann-Whitney. En la tabla están representados la mediana, rango, valor de la U y nivel de significancia. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 5.12. Media y desviación estándar (DE) de los puntajes obtenidos por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en la tarea de reconocimiento de la emoción en un contexto social.

Variables	U	Mediana Grupo HAC	Mediana Grupo Control	Rango	P
Reconocimiento de la intensidad de la emoción en el personaje principal					
Miedo	152.00	9.90	9.65	4.50 – 10.00	1.00
Enojo	131.50	9.00	8.10	3.20 – 10.00	.315
Tristeza	115.00	4.50	4.70	0.50 – 10.00	.138
Alegría	116.50	6.30	4.00	0 – 10.00	.296
Reconocimiento de la emoción subjetiva durante la proyección de la película					
Miedo	148.00	10.00	8.50	0 – 10.00	.894
Enojo	147.50	10.00	9.30	0 – 10.00	.652
Tristeza	116.50	4.40	4.40	0 – 10.00	.152
Alegría	136.00	5.85	7.25	0 – 10.00	.781

En la tabla 5.13 se muestran las medias (\bar{X}) y las desviaciones estándar (DE) de los parámetros fisiológicos ante el reconocimiento de las emociones en un contexto social. Se consideró el resultado obtenido de la resta de la medición final menos la medición inicial de la frecuencia cardíaca y de la respuesta de conductancia de la piel. Los resultados se compararon con t-test para los grupos independientes. Se observaron cambios significativamente más grandes en la conductancia de la piel ante los estímulos de alegría en el grupo con HAC al compararlo con el grupo control.

Tabla 5.13. Media y desviación estándar (DE) de las mediciones obtenidas por cada grupo, y resultados obtenidos de la comparación entre grupos en la tarea de reconocimiento de la emoción en un contexto social en los parámetros fisiológicos.

Variables	HAC n=19 \bar{X} (DE)	Control n=17 \bar{X} (DE)	t	P
Frecuencia cardiaca (número de latidos por minuto)				
FC Miedo	1.78 (6.72)	-.75 (11.25)	.82	.415
FC Enojo	-2.00 (5.90)	-7.00 (23.58)	.89	.377
FC Tristeza	-.33 (6.31)	-2.70 (6.15)	1.12	.269
FC Alegría	2.72 (17.02)	0.25 4.83	.56	.579
Respuesta de conductancia de la piel (microsiemens)				
RCPMiedo	-0.45 (2.69)	-0.32 (0.65)	-.18	.852
RCP Enojo	-0.21 (2.54)	-0.57 (0.91)	.54	.587
RCP Tristeza	-0.15 (2.36)	-0.55 (0.56)	.68	.500
RCP Alegría	-0.74 (1.03)	-0.06 (0.50)	-2.38	.023

6. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue determinar la presencia de un efecto negativo de la HAC sobre las funciones ejecutivas, las habilidades sociales y el procesamiento emocional de los pacientes con HAC. El objetivo se planteó con base a que este grupo de personas tienen un perfil hormonal específico que podría influir sobre el desarrollo de estas funciones cognitivas evaluadas a través de una amplia gama de instrumentos. A continuación se expondrá la posible interpretación de los resultados obtenidos en la presente investigación.

6.1 Funciones Ejecutivas en pacientes con HAC

Según la hipótesis propuesta en este estudio, se esperaba que el grupo con HAC presentara un menor desempeño en las funciones ejecutivas, las cuales a su vez participan en la regulación del comportamiento que permiten una adaptación al medio ambiente social cambiante que demanda un procesamiento de emociones intra e interpersonal. Nuestra hipótesis se basó en la suposición de que los cambios hormonales que sufren los pacientes con HAC, ya sea durante el desarrollo intrauterino o debido a los efectos del tratamiento que no imita los ciclos circadianos de dichas hormonas y que se sabe tienen una influencia directa sobre áreas como la CPF y el sistema límbico - sede cerebral de dichos procesos - creemos que va a modificar la capacidad y habilidades que permiten la adaptación de los sujetos al medio ambiente en el que se desenvuelven.

Las FE se midieron a través de la batería BANFE que permite evaluar las FE en condiciones de prueba, y a través del cuestionario BRIEF que permite registrar conductas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo en la vida cotidiana del niño y posee un alto grado de validez ecológica.

En BANFE, contrario a lo hipotetizado, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, excepto en la forma A de la prueba Stroop, donde el grupo con HAC presentó mayor número de errores stroop que el grupo control. La tarea Stroop tradicionalmente se ha utilizado para estudiar la capacidad de controlar la interferencia automática, lo que se conoce con el nombre de efecto Stroop (McLeod, 1991). Así mismo, la tarea Stroop ha sido aplicada para medir procesos cognitivos muy diversos relacionados con la función ejecutiva (Reeve & Shandler, 2001), funciones tales como flexibilidad (Fisher, Freed & Corkin, 1990) y la capacidad de inhibición de respuestas automáticas, capacidad propia y específicamente vinculada al lóbulo frontal (Milham,

Banih y Barad, 2003). Es una herramienta neuropsicológica extensamente utilizada en la detección de disfunciones cerebrales que afecta a la atención (Armengol y Gavanaugh, 2003), en concreto en relación a la atención selectiva (Sabri, Melara y Algom, 2001), la atención dividida (Mackin, 2002) y a la distractibilidad en general (Parkin, 1999).

Las investigaciones realizadas con técnicas de neuroimagen funcional (PET, RMf) (Salgado, et al., 2003) han permitido poner de manifiesto un papel preponderante del cíngulo anterior en la ejecución de la subprueba de Stroop (Gruber, Rogowska, Holcomb, Soraci y Yurghem, 2002). El cíngulo anterior, además, tiene estrechas conexiones con la corteza prefrontal, además, de que está activo durante tareas novedosas que requieren algún tipo de concentración o pensamiento, mientras que su activación se reduce o se anula en tareas que se ejecutan de forma rutinaria (Raichle et al., 1994). La idea de Posner es que el circuito de conexiones mencionado lleva a cabo la función cognitiva atribuida al componente de la memoria de trabajo llamado ejecutivo central (Baddeley, 1986), es decir, el control de la activación de las representaciones de la información con la que trabajamos en un determinado momento (Bauselas & Santos, 2006).

Una de las explicaciones posibles son los cambios en el neurodesarrollo, pues se espera que la capacidad de cambiar rápidamente entre dos reglas simples emerge entre los 3 y los 4 años de edad, a los 7 años aún tiene dificultades con reglas más complejas y mejoran significativamente entre los 7 y los 9 años y aún más durante la adolescencia (Anderson et al., 2000). En el caso del grupo con HAC, la mayoría de los pacientes se encuentran entre los 8 y 12 años, por lo tanto cabría esperar que efectivamente tuvieran ya un mejor desempeño en la inhibición del error Stroop, es decir, la capacidad de detectar cuando la regla cambia y adecuarse a la nueva situación, sin embargo, puntúan significativamente por debajo de lo esperado. En el estudio de Maryniak et al. (2014) se reportó una ejecución significativamente más baja en la tarea Stroop por parte de las niñas con HAC no tratadas prenatalmente con dexametasona en comparación con las niñas tratadas intrauterinamente tanto con la HAC como sin la HAC pero con riesgo de desarrollar esta enfermedad (estas niñas son hijas de familias portadoras del gen que ocasiona la manifestación de la enfermedad). Los autores concluyen que la intervención temprana con el tratamiento hormonal permite establecer las condiciones biológicas relacionadas con un perfil hormonal más favorable para el desarrollo cognitivo. Los resultados y las conclusiones de este estudio apoyan los resultados encontrados en

nuestro estudio, puesto que en el presente estudio se trabajó con pacientes con HAC que no tuvieron tratamiento prenatal con dexametasona.

Como se mencionó con anterioridad no se encontraron diferencias significativas en el resto de las subpruebas, sin embargo, existe una tendencia a un menor desempeño en la subprueba de laberintos con respecto al tiempo de ejecución y en el número de aciertos en la subprueba de ordenamiento alfabético.

Con respecto a la subprueba de ordenamiento alfabético que evalúa la memoria de trabajo verbal (Flores Lázaro, Ostrosky-Solís, Lozano Gutiérrez, 2009), en estudios previos se habían reportado dificultades en la repetición de oraciones que se considera como una tarea de memoria operativa a corto plazo en niñas con HAC (Inozemtseva, et al., 2008). Los autores explican la presencia de dificultades en esta tarea con respecto a un efecto androgénico.

Con respecto al tiempo de ejecución en la subprueba de laberintos, que por un lado se relaciona con las funciones ejecutivas en particular con planeación, y por el otro requiere de habilidades viso-espaciales, se podría esperar una mejor ejecución en el grupo HAC en comparación del grupo control. Esta mejoría podría deberse a una facilitación en las habilidades espaciales, reportada en un meta-análisis realizado por Puts et al. (2008) y en el estudio de Hines et al., (2003) donde se encontró que tienen una facilitación en las habilidades espaciales, especialmente en tiro al blanco y no así en la rotación mental, ésta facilitación es adjudicada a la masculinización cerebral en niñas con HAC debida a la exposición fetal a altos niveles de andrógenos.

Sin embargo, no en todos los estudios se demostró la ejecución más alta en tareas que miden las habilidades espaciales en niñas con HAC al compararlas con el grupo control. Por ejemplo, en la tarea de comprensión izquierda – derecha las niñas con HAC tuvieron un menor número de aciertos (Inozemtseva et al, 2008) y en otro estudio se encontró que solo en las formas de HAC con mayor grado de exposición a andrógenos durante la gestación, las niñas tienen una ejecución similar a la de los niños en el laberinto de Morris (Mueller et al, 2008), de nuevo asociado a la exposición de andrógenos. El grado variable de androgenización al cual los niños con HAC están expuestos, parece ser un modulador importante en la facilitación o impedimento de ciertas habilidades, por ello mismo se encuentra un amplio abanico de diferencias entre este grupo de niños.

El cuestionario BRIEF es un instrumento que permite registrar la presencia de los comportamientos en niños en su vida cotidiana relacionados con el funcionamiento ejecutivo. Es un cuestionario con alta validez ecológica para medir el funcionamiento ejecutivo, es decir permite observar las conductas en la vida cotidiana de la persona y no solo durante la evaluación (Isquith, Gioia & Espy, 2004). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las escalas o en los índices ni en el formato para padres, ni en el de para maestros. Estos resultados son consistentes con los encontrados en la evaluación con la batería BANFE en cuanto a la ausencia de las diferencias significativas entre los grupos.

En el análisis individual si existen casos que se encuentran con una puntuación T por encima o igual a 65, lo que indica la presencia de dificultades clínicamente significativas, en las escalas de inhibición, iniciativa, memoria de trabajo, planeación y organización, y en los índices de regulación conductual, de metacognición y global a diferencia del grupo control que sólo tiene puntuaciones T por encima o igual a 64 en la escala de control emocional. Cabe destacar que esta prueba no cuenta con normas mexicanas para hacer la comparación normativa, por ello sólo puede ser considerado como un probable indicador de la presencia de dificultades clínicamente significativas. Además, en este cuestionario registramos una variabilidad mucho más grande en el grupo con HAC que en el grupo control, que apuntaría a un perfil de conductas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo heterogéneo que podría deberse a las condiciones biológicas del desarrollo de estos pacientes.

6.2 Habilidades Sociales y Conductas Problemáticas en pacientes con HAC

Los resultados obtenidos en CBCL no muestran diferencias significativas en ninguno de los puntajes T de las escalas que conforman el inventario. Se esperaba encontrar diferencias significativas en la escala de problemas sexuales, debidos a la androgenización prenatal de las niñas como una característica común en esta patología, sin embargo, el grupo con HAC no fue significativamente diferente del grupo control.

En la literatura los resultados obtenidos al aplicar este cuestionario son contradictorios. En algunos estudios los hallazgos difieren de los nuestros, ya que se ha observado que la androgenización prenatal que sufren las niñas con HAC sí afecta a la conducta relacionada con el género (Meyer – Bahlburg et al., 2003; Dittman et al., 1990), en otros estudios como el realizado por Berenbaum et al. (2010) aplicaron la misma lista y no encontraron ningún hallazgo significativo. En un estudio muy reciente de Maryniak et

al., (2014) se reportó la ausencia de diferencias significativas en la escala de CBCL entre las niñas con HAC tratadas prenatalmente con dexametasona y las niñas control (no tratadas prenatalmente con dexametasona).

En cuanto a los puntajes naturales obtenidos en las escalas sindromáticas hemos encontrado una diferencia significativa en los puntajes brutos de la escala de agresividad, HAC =5.42 (5.69), Control=10.33 (7.65), $p=0.04$. En la literatura se encuentran resultados contradictorios. Helleday, Edamn, Ritzén & Siwer (1993) analizó aspectos de la personalidad revelando resultados similares a los nuestros, donde las pacientes con HAC obtenían puntajes bajos en agresión indirecta, sin embargo, los hallazgos son inconsistentes con los encontrados por Berenbaum & Resnick (1997) en su estudio sobre agresividad evaluada a través del Reinisch's Aggression Inventory, donde vieron que las mujeres con HAC eran más agresivas que las participantes control, pero las diferencias fueron significativas solo en adolescentes y adultos, el estudio de Pasterski et al. (2007) en niñas de entre 3 a 11 años encontró agresividad incrementada. En un estudio más reciente donde se utilizó el mismo cuestionario de agresividad mencionado (Mathews, Fane, Conway, Brook & Hine, 2009) comparado con las mujeres control, las mujeres con HAC reportaron mayor agresión física, y por el contrario los hombres con HAC comparado a los hombres control, reportaron una reducción de la agresión física. Al parecer los resultados no son consistentes debido a la forma de conceptualización de la agresividad y las formas en que se puede presentar, así como dificultades metodológicas como lo son las muestras pequeñas.

En el cuestionario SSIS tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las escalas del cuestionario que ofrece un análisis de habilidades sociales y comportamientos problemáticos en la vida cotidiana que le confiere validez ecológica.

Helleday anteriormente (1993) había descrito que las mujeres con HAC obtenían puntajes altos similares a los hombres control en la escala de desapego de las Escalas de Personalidad Karolinska, dicha conducta refleja una marcada distancia en las relaciones sociales y es más evidente en los hombres. Así mismo encontró diferencias sexuales en empatía, afiliación, intimidad y conducta maternal. En otro estudio, Morgan et al. (2005), encontró que los pacientes con HAC tienen un buen ajuste psicosocial y no muestran un aumento en la incidencia de trastornos psiquiátricos o de ajuste social. Malouf et al. (2010), demostró que los pacientes con HAC manifiestan ansiedad y miedo a la reacción

de las otras personas al enterarse de su condición médica y las implicaciones que tienen sobre los aspectos sexuales

6.3 Procesamiento Emocional en pacientes con HAC

El procesamiento emocional se evaluó a través de las tareas de reconocimiento emocional visual y auditivo, así como de valoración de la experiencia subjetiva. En esta parte del estudio se esperaba encontrar identificación de las emociones negativas (miedo, enojo, tristeza) como se sugiere en el estudio previo de Ernst et al. (2007), donde los pacientes con HAC parecen no diferenciar entre los estímulos aversivos de los neutrales. En el reconocimiento de las expresiones faciales no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la identificación de la expresión facial de miedo, enojo, tristeza, alegría y caras neutrales. Nuestros resultados no coinciden con lo reportado en estudios anteriores. Así, Ernst et al. (2007) y Mazzone et al. (2011) habían descrito que el grupo HAC lograba recordar menos caras de miedo que los controles, así mismo tenían un menor tiempo de reacción para identificar las caras de emoción negativa (miedo y enojo) que con respecto a las caras neutrales, con un patrón de activación en la amígdala similar al de los varones control, que confirmaba que las niñas con HAC tenían un patrón de activación alterado que sugería un efecto virilizante. En el estudio de Merke et al. (2003) de resonancia magnética funcional se encontró que la amígdala tenía un menor volumen en el grupo HAC tanto en las mujeres como en los hombres con HAC, asociado a un efecto iatrogénico, es decir, debido al tratamiento farmacológico recibido.

En nuestro estudio no pudimos replicar los hallazgos hechos por Ernst y su equipo de trabajo con respecto al tiempo de reacción para identificar las caras de miedo y enojo, pues no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos experimentales.

En la tarea de reconocimiento de prosodia se encontraron diferencias en la capacidad de detección de la prosodia de alegría, los pacientes con HAC detectaron menos expresiones de alegría que el grupo control. No hemos encontrado reportes previos sobre la capacidad de identificación de la prosodia en la HAC, lo que implica un importante hallazgo. Estos hallazgos podríamos relacionarlos con algunas evidencias reportadas sobre alteraciones en el SNC en la HAC. Así Mouna et al., (2013) y Nass et al., (1997) reportaron la presencia de atrofia en el lóbulo temporal derecho (Samia et al., 2010), elevada intensidad en la sustancia blanca (Sinforiani et al., 1994) y en general daño difuso y localizado en un porcentaje de la población con HAC (Bergamashi et al., 2006). La mayoría de los estudios realizados en modelos con animales que se han

centrado en las elevaciones crónicas de glucocorticoides encuentran resultados que incluyen la degeneración neuronal del hipocampo, la reducción de la expresión de genes de corticosteroides en la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal, y de la densidad dendrítica de las neuronas en la corteza cingulada anterior y la corteza órbito-frontal (Matthews, 2001; Patel, Katz, Karssen, & Lyons, 2008; Weinstock, 2008; Welberg y Seckl, 2001). Así mismo, Mazzone et al. (2011) con base en los estudios previos de varios autores señala que los glucocorticoides y andrógenos pueden afectar la regulación emocional y la memoria declarativa a través de sus interacciones con un gran número de receptores para estas hormonas localizados en la corteza frontal, el hipocampo y la amígdala.

En la tarea de reconocimiento de expresiones emocionales en un contexto social se registró la capacidad para identificar la intensidad de la emoción del personaje principal, la intensidad de la emoción experimentada por el participante, así como la activación fisiológica. Con respecto a éstas variables no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la medición de la emoción subjetiva del cuestionario semi-estructurado por cada grupo en cada escena de las películas con contenido emocional específico. Como se mencionó anteriormente, en el trabajo de Helleday (1993) se había descrito que las mujeres con HAC obtenían puntajes altos similares a los hombres control en la escala de desapego de las Escalas de Personalidad Karolinska, dicha conducta refleja una marcada distancia en las relaciones sociales que es más prominente en los hombres típicos. Así mismo en este trabajo se encontraron diferencias sexuales en empatía, afiliación, intimidad y conducta maternal, con una marcada masculinización en las mujeres con HAC.

El grupo de HAC demostró tener un cambio más amplio en el parámetro fisiológico de respuesta de conductancia de la piel ante la proyección de la película con carga emocional de alegría. Que puede estar relacionado con una mayor demanda de atención (Buck et al., 1969) para analizar los componentes prosódicos, con la cuales hemos encontrados dificultades de detección. Ningún otro cambio fue detectado como significativamente diferente al grupo control en ninguna emoción.

No se encontraron diferencias significativas entre grupos experimentales tanto en la evaluación de la valencia como en la evaluación de la activación subjetiva de los tres tipos de imágenes que se presentaron: agradables, desagradables o neutrales.

El grupo HAC manifestó una mayor amplitud de cambio en la respuesta de conductancia de la piel comparado al grupo control ante la proyección imágenes desagradables, HAC = -1.10 (1.61), Control = 0.37 (1.11), $p=0.004$. Se conoce que las niñas muestran cambios más grandes que los niños ante las imágenes desagradables en los niveles de conductancia de la piel que no llega a ser significativa (McManis et al., 2001).

Por lo tanto, nuestros resultados estarían en contra de lo esperado, ya que si las niñas con HAC tienen una organización cerebral masculinizada, se hubiese esperado un menor cambio en este parámetro con respecto a los controles.

CONCLUSIÓN, ALCANCES Y LIMITACIONES

La presente investigación, aporta información que permite determinar diferencias en las habilidades y capacidades en los pacientes con HAC, pues hemos demostrado que el grupo con HAC obtiene puntuaciones por debajo de lo esperado en las habilidades perceptuales visuales y de atención visual.

Los resultados obtenidos en las tareas de percepción revelaron una puntuación significativamente menor en el grupo HAC en el subdominio de la percepción visual y de atención visual, comparando con el grupo control, que además cabe mencionar que el grupo control es una muestra que mantiene una distribución normal en esta prueba. En el subdominio de la percepción visual, no obstante que los grupos resultaron ser significativamente diferentes, la media de ejecución del grupo con HAC se ubicó dentro del rango normal, por lo tanto consideramos que una menor ejecución de las personas con HAC en las tareas de percepción visual forma parte de su perfil cognitivo.

Este hallazgo contrasta con los encontrados por Veith et al. (1985), donde se reportó que los pacientes con HAC logran un menor tiempo de reacción en el Sternberg Item Recognition Task. Este resultado se interpretó como una facilitación del funcionamiento de la atención visual y/o una mayor capacidad de respuesta ante los estímulos visuales.

En cuanto la atención visual también encontramos resultados contrarios a los reportados por Veith et al., el grupo con HAC puntuó significativamente por debajo del grupo control y además en esta tarea la media del grupo se ubicó por debajo del rango normal. Pensamos que estos hallazgos no se relacionan con problemas de atención de los pacientes, dado que descartamos la presencia del TDAH en todos los participantes, más bien se asocian con los procesos de percepción visual y forman parte del perfil cognitivo de los pacientes con HAC.

Por otro lado, con respecto a las funciones ejecutivas el grupo HAC obtuvieron significativamente más errores en la prueba Stroop, de la BANFE, los cuales están considerados como un indicador de problemas de inhibición y flexibilidad mental, sin embargo, no existe otro indicador que confirme la existencia de un efecto negativo como tal,. Así mismo obtienen puntuaciones que indican una tendencia de menor capacidad para realizar laberintos en un tiempo adecuado y poca facilidad para organizar información verbal en la prueba de ordenamiento alfabético.

Contrario a lo esperado, se registraron ausencia de dificultades en las habilidades sociales. Sin embargo, se encontró que puntúan significativamente diferente al grupo control con respecto a la escala sindrómica de agresividad en la CBCL. Con respecto a ésta variable, la literatura indica hallazgos contradictorios que pueden deberse a la variabilidad del perfil hormonal del grupo de participantes con HAC.

Con respecto al procesamiento emocional se encontró una capacidad disminuida en el grupo HAC en la detección de la prosodia de alegría, y diferencias que indican una mayor amplitud de cambio en la respuesta de conductancia de la piel con respecto a los estímulos emocionales en un contexto social de alegría y ante las imágenes emocionales del IAPS con valencia desagradable.

Una de las aportaciones, es que se logró hacer una evaluación extensa de las funciones ejecutivas, del procesamiento emocional y de las habilidades sociales a través de la aplicación de una gran cantidad de instrumentos que miden dichos procesos.

En nuestro estudio no se demostró claramente la presencia de alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, procesamiento emocional y habilidades sociales en pacientes con HAC como se había planteado. Con respecto a lo reportado en la literatura, algunos autores relacionan la gravedad de alteraciones en el nivel cognitivo con el apego al tratamiento tomando en cuenta la precisión de la dosis del medicamento, sistematización en la toma del medicamento, la frecuencia de las crisis metabólicas entre otros parámetros. Cualitativamente podemos considerar que los pacientes que formaron nuestro grupo de estudio en general tienen un buen apego al tratamiento y cuidado en cuanto a su enfermedad.

En un inicio del desarrollo del proyecto se planteó un objetivo adicional, el detectar la presencia de diferencias sexuales en las funciones ejecutivas, procesamiento emocional y habilidades sociales en los pacientes con HAC. Sin embargo, no se pudo lograr este objetivo debido a que no se completó la muestra con niños con HAC y el grupo control masculino respectivo, dicho objetivo sigue siendo de gran relevancia debido a las gran cantidad de evidencias que indican la presencia de masculinización en niñas y mujeres con HAC asociada a estructuras cerebrales (Merke et al, 2003), conductas de juego, interés por los infantes, agresividad (Berenbaum et al, 1997, 1999), habilidades visoespaciales (Mueller, 2008), particularmente a la rotación mental (Hines et al., 2003). En varones con HAC no está claro la presencia de modificaciones en la diferenciación sexual, dado a que en la literatura existen reportes de tendencias hacia una feminización

de varones con HAC que ocurre durante el periodo organizacional de las hormonas en el desarrollo prenatal.

Una limitación importante fueron las dificultades para obtener los reportes de los maestros sobre la manifestación de ciertas conductas en el ambiente escolar, lo que impidió la realización del análisis estadístico con la muestra completa de los cuestionarios para maestros y/o padres de familia (ej. BRIEF, SSIS, TDAH). La poca o nula cooperación por parte de los padres de familia y /o maestros de la escuela a la que asisten los niños, para contestar o recuperar los cuestionarios se presentó en más de la mitad de los participantes de ambos grupos experimentales.

Es importante hacer notar que solo se utilizaron medidas de dos parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca y respuesta de conductancia de la piel) debido a la portabilidad de los instrumentos. Sería muy interesante completar el análisis de las respuestas fisiológicas ante la emoción con más parámetros como lo son el cambio en la respiración, en la presión sanguínea, la temperatura, etc...

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ACTH	Adrenocorticotropina
ARN	Ácido Ribonucleico
BHE	Barrera Hematoencefálica
CPF	Corteza Prefrontal
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DHEA	Dihidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de dihidroepiandrosterona
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - IV
FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
HPA	Hipotálamo-Pituitario-Adrenal
VO	Vía oral

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Término	Concepto
Clitoromegalia	Agrandamiento del clítoris definido como longitud clitoral mayor de 1 cm.
Esteroideogénica	Producción de hormonas esteroidales
Hermafroditismo	Producto de anomalías genéticas y hormonales, procedentes del embrión o de la madre, el hermafrodita es aquél ser que combina características morfológicas de ambos sexos.
Hiperandrogenismo	Aumento de la producción de andrógenos
Hipercortisolismo	Exceso en la producción de glucocorticoides. Dando como resultado incremento en la gluconeogénesis e inhibición de la síntesis de glucógeno, aumento de la proteólisis, disminución de síntesis proteica y síntesis de tejido adiposo aumentado en algunas localizaciones.
Hiperplasia	Aumento en el tamaño de un órgano o tejido debido a que ha aumentado el número de sus células.
Hipoglucemia	Afección en la que las concentraciones de glucosa en sangre son anormalmente bajas, causa síntomas similares a los ataques de ansiedad, sudoración, nerviosismo, temblores, desfallecimiento, palpitaciones y a si es grave se reduce el suministro de glucosa al cerebro y aparecen vértigos, confusión, agotamiento, debilidad, dolores de cabeza, incapacidad para concentrarse, anomalías de la visión, convulsiones semejantes a la epilepsia y coma.
Hipokalemia	Se define como un bajo nivel de potasio en sangre, puede causar debilidad muscular, decúbito prolongado, inhabilidad para mantener la cabeza rígida, anorexia, temblores musculares, arritmias cardiacas, parálisis flácida y si es severa coma.
Hiponatremia	Es el trastorno hidroelectrolítico definido como una concentración de sodio en sangre por debajo de 135 mmol/L. es uno de los elementos vitales para

	<p>el buen funcionamiento del sistema nervioso por su papel en la conducción de impulsos nerviosos, las primeras manifestaciones de una hiponatremia tienen que ver con: anorexia, letargo, apatía, náuseas, desorientación, debe corregirse y debe evitarse su progresión rápida porque puede producirse edema cerebral.</p>
Hipotensión	<p>Ocurre cuando la presión arterial durante y después de cada latido cardiaco es mucho más baja de lo normal, lo cual significa que el corazón, el cerebro y otras partes del cuerpo no reciben suficiente sangre.</p>
Hirsutismo	<p>Aumento del vello sexual que crece en cara, patillas, cara anterior de tórax, espalda, piernas, etc...</p>
Iatrogénico	<p>La iatrogenia es un estado, enfermedad o afección causado o provocado por los médicos, tratamientos médicos o medicamentos. Este estado puede también ser el resultado de tratamientos de otros profesionales vinculados a las ciencias de la salud, como por ejemplo terapeutas, psicólogos o psiquiatras, farmacéuticos, enfermeras, dentistas, etc. Se deriva de la palabra <i>iatrogénesis</i> que tiene por significado literal 'provocado por el médico o sanador' (<i>iatros</i> significa 'médico' en griego, y <i>génesis</i>: 'crear').</p>
Recesivo autosomal	<p>Es una de las formas en las que un desorden, un trastorno o una enfermedad se trasmite de por herencia genética a los descendientes. Significa que dos copias de un gen anormal deben estar presentes para que la enfermedad o el rasgo a desarrollar se presenten</p>
Significancia afectiva	<p>Estímulo con carga emocional que puede tener un valor negativo o positivo para el organismo.</p>
Virilización	<p>Aumento del vello asociado a otros cambios, como, cambios en la voz, cambio en la distribución</p>

de la grasa y la musculatura, calvicie, aumento del tamaño del clítoris y desfeminización (disminución del tamaño de las mamas y desaparición de la menstruación)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 169-177.
2. Ahmed, S. F., Morrison, S., & Hughes, I. A. (2004). Intersex and gender assignment; the third way? *Archives of Disease in Childhood*, 89(9), 847-850. doi:10.1136/adc.2003.035899
3. Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, «prefrontal» and «limbic» functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119-146.
4. Aggleton J.P. Young A.W. (2000). The enigma of the amygdala: on its contributions to human emotion. En, Richard D. Lane M.D. PhD. and Lynn Nadel (Eds.) *Cognitive Neuroscience of Emotion* (pp. 15-21). United Kingdom: Oxford University Press, Inc
5. Anderson, Peter. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 8(2), 71-82. doi:10.1076/chin.8.2.71.8724
6. Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental Neuropsychology*, 20(1), 385-406. doi:10.1207/S15326942DN2001_5
7. Arias-Navalón J.A., Cuadrado-Pérez M.L. (2004). Glucocorticoides, memoria y modelos no lineales. Correspondencia, *Rev Neurol*; 39 (5).
8. Bao, A.-M., & Swaab, D. F. (2011). Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(2), 214-226. doi:10.1016/j.yfrne.2011.02.007
9. Barbas, H. (2007). Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. *Journal of Anatomy*, 211(2), 237-249. doi:10.1111/j.1469-7580.2007.00777.x
10. Barroso y Martín J.M., León-Carrión J. (2002). Funciones ejecutivas: control, planificación y organización del conocimiento. *Rev. Psico. Gral. y Aplic.*, 2002, 55 (1), 27.44

11. Bauselas-Herrerías E. & Santos-Cela J.L. (2006). Utilidad del Stroop en la Psicología Clínica. *Avances en Salud Mental Relacional. Revista Internacional On-line*. Vol. 5, núm. 1. Marzo.
12. Beauchet, O. (2006). Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 155(6), 773-781. doi:10.1530/eje.1.02306
13. Bechara, A., & Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52(2), 336–372.
14. Berenbaum, S A. (2001). Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 30(1), 173-192.
15. Berenbaum, S A, & Resnick, S. M. (1997). Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 22(7), 505-515.
16. Berenbaum, S A, Duck, S. C., & Bryk, K. (2000). Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(2), 727-733.
17. Berenbaum, Sheri A, Bryk, K. K., & Duck, S. C. (2010). Normal intelligence in female and male patients with congenital adrenal hyperplasia. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2010, 853103. doi:10.1155/2010/853103
18. Berenbaum, Sheri A. (1998). How hormones affect behavioral and neural development: Introduction to the special issue on «gonadal hormones and sex differences in behavior». *Developmental Neuropsychology*, 14, 175-196. doi:10.1080/87565649809540708
19. Bergamaschi, R., Livieri, C., Uggetti, C., Candeloro, E., Egitto, M. G., Pichiecchio, A., Cosi, V., et al. (2006). Brain white matter impairment in congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Neurology*, 63(3), 413-416. doi:10.1001/archneur.63.3.413
20. Bernat, E., Patrick, C. J., Benning, S. D., & Tellegen, A. (2006). Effects of picture content and intensity on affective physiological response. *Psychophysiology*, 43(1), 93-103. doi:10.1111/j.1469-8986.2006.00380.x
21. Besson, M., Magne, C., & Schön, D. (2002). Emotional prosody: sex differences in sensitivity to speech melody. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(10), 405-407.
22. Bezdicikova, M., Molikova, R., Bebarova, L., & Kolar, Z. (2007). Distribution of nuclear receptors for steroid hormones in the human brain: a preliminary study. *Biomedical*

- Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia, 151(1), 69-71.*
23. Brocki, K. C., & Bohlin, G. (2004). Executive functions in children aged 6 to 13: a dimensional and developmental study. *Developmental Neuropsychology, 26(2)*, 571-593. doi:10.1207/s15326942dn2602_3
 24. Brown, E. S., Vera, E., Frol, A. B., Woolston, D. J., & Johnson, B. (2007). Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. *Journal of Affective Disorders, 99(1-3)*, 279-283. doi:10.1016/j.jad.2006.09.004
 25. Buchanan, T. W., Lutz, K., Mirzazade, S., Specht, K., Shah, N. J., Zilles, K., & Jäncke, L. (2000). Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: an fMRI study. *Brain Research. Cognitive Brain Research, 9(3)*, 227-238.
 26. Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 4(6)*, 547-558.
 27. Cacciari, E., Balsamo, A., Cassio, A., Piazzini, S., Bernardi, F., Salardi, S., Cicognani, A., et al. (1983). Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Disease in Childhood, 58(10)*, 803-806.
 28. Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience, 7(6)*, 477-484. doi:10.1038/nrn1909
 29. Carretié, L., López-Martin, S., & Albert, J. (2010). [The role of the ventromedial prefrontal cortex in the response to negative emotional events]. *Revista De Neurologia, 50(4)*, 245-252.
 30. Claahsen-van der Grinten, H. L., Sweep, F. C. G. J., Blickman, J. G., Hermus, A. R. M. M., & Otten, B. J. (2007). Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 157(3)*, 339-344. doi:10.1530/EJE-07-0201
 31. Cheviakoff Z.S., Youlton R. (2003). Síndrome de hiperplasia adrenal congénita no clásica y embarazo. Caso Clínico. *Ev Chil Obstet Ginecol. 68(1)*: 28-31.
 32. Collett-Solberg, P. F. (2001). Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice, part 2. *Clinical Pediatrics, 40(3)*, 125-132.
 33. Corsi-Cabrera, M., Del Río-Portilla, Y., Muñoz-Torres, Z. (2007) Sex-steroid dimorphic effects on functional brain organization: Differences in cognition, emotion and

- anxiolysis. En: M. T. Czerbska (Ed.) *Psychoneuroendocrinology Research Trends*. New York: Nova Science Publishers, Inc. pp. 7-72
34. Critchley, H. D., Elliott, R., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2000). Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(8), 3033-3040.
35. Crowther, C. A., & Harding, J. E. (2007). Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (3), CD003935. doi:10.1002/14651858.CD003935.pub2
36. Damasio A.R. (1994). *Error de Descartes: emoción, razón y el cerebro humano*, Nueva York: Grosset / Putnam.
37. Damasio A.R. (2000). A second chance for emotion. En, Richard D. Lane M.D. PhD. and Lynn Nadel (Eds.) *Cognitive Neuroscience of Emotion* (pp. 15-21). United Kingdom: Oxford University Press, Inc.
38. David, M., & Forest, M. G. (1984). Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Pediatrics*, *105*(5), 799-803.
39. de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, *6*(6), 463-475. doi:10.1038/nrn1683
40. De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J.-A., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(2), 242-254. doi:10.1076/jcen.25.2.242.13639
41. Dennis R.G. (2004). Emoción. En Dennis R.G. (Edit.), *Principios de Neuropsicología Humana* (287-321). India: Mc Graw Hill Interamericana.
42. Dittmann, R. W., Kappes, M. H., Kappes, M. E., Börger, D., Stegner, H., Willig, R. H., & Wallis, H. (1990). Congenital adrenal hyperplasia. I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology*, *15*(5-6), 401-420.
43. Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R., & Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cognitive Psychology*, *30*(3), 257-303. doi:10.1006/cogp.1996.0008
44. Ernst, M., Maheu, F. S., Schroth, E., Hardin, J., Golan, L. G., Cameron, J., Allen, R., et al. (2007). Amygdala function in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: a

- model for the study of early steroid abnormalities. *Neuropsychologia*, 45(9), 2104-2113. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.01.019
45. Emery N.J., Amaral D.G. (2000). The Role of the Amygdala in Primate Social Cognition. En Lane R.D., Nadel L. (Edits.), *Cognitive Neuroscience of Emotion* (pp. 156-191). Estados Unidos: Oxford University Press, Inc.
46. Everhart, D. E., Demaree, H. A., & Shipley, A. J. (2006). Perception of emotional prosody: moving toward a model that incorporates sex-related differences. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 5(2), 92-102. doi:10.1177/1534582306289665
47. Frith, C. D., & Singer, T. (2008). The role of social cognition in decision making. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363(1511), 3875-3886. doi:10.1098/rstb.2008.0156
48. Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 34(6), 418-432.
49. García-Molina, A., Enseñat-Cantalops, A., Tirapu-Ustárroz, J., & Roig-Rovira, T. (2009). [Maturation of the prefrontal cortex and development of the executive functions during the first five years of life]. *Revista De Neurologia*, 48(8), 435-440.
50. Gardner G. David & Shoback Dolores. (2008). *Endocrinología básica y clínica de Greenspan*. Editorial Manual Moderno, 7ª. Edición (Traducida de la 8ª. Edición en inglés) 2008, p.p. 115, 123,124, 494, 610, 615, 616, 617).
51. Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J. P., & Rousseaux, M. (1999). Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system? *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 35(1), 1-20.
52. Goldman-Rakic, P. S., Bates, J. F., & Chafee, M. V. (1992). The prefrontal cortex and internally generated motor acts. *Current Opinion in Neurobiology*, 2(6), 830-835.
53. Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Jr, Faraone, S. V., et al. (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 11(6), 490-497.
54. González-Reyes A.L., Inozemtseva O. (2007). Diferencias sexuales en habilidades verbales. En Paredo Merlo M.A., Sagástegui Rodríguez D. (Edits.). *El complejo campo*

- de la educación, una visión desde la investigación educativa. (pp. 165-188). México. Universidad de Guadalajara.
55. Goy R.W., McEwen S.B. (1980). *Sexual differentiation of the brain*. MIT Press, Cambridge.
56. Goto, M., Piper Hanley, K., Marcos, J., Wood, P. J., Wright, S., Postle, A. D., Cameron, I. T., et al. (2006). In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(4), 953-960. doi:10.1172/JCI25091
57. Greenspan Francis S, Strewler Gordon J. (1997). *Basis & clinical endocrinology*. 5th. Edition. Appleton & Lange. p.p. 322, 504-507.
58. Gresham, F.M., Elliott, S.N. (1990). *Social skills rating system manual*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
59. Guapo, V. G., Graeff, F. G., Zani, A. C. T., Labate, C. M., dos Reis, R. M., & Del-Ben, C. M. (2009). Effects of sex hormonal levels and phases of the menstrual cycle in the processing of emotional faces. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1087-1094. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.007
60. Guevara, M.A., Sanz-Martin, A., Hernández-González, M., Ramos-Loyo, J. (2004) ESTIMVIS: Un sistema computarizado para estimulación visual. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, 25(1), 52-59.
61. Hagenfeldt, K., Martin Ritzén, E., Ringertz, H., Helleday, J., & Carlström, K. (2000). Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 143(5), 667-671.
62. Hampson, E., Rovet, J. F., & Altmann, D. (1998). Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Developmental Neuropsychology*, 14, 299-320. doi:10.1080/87565649809540713
63. Hanefeld, F., Crome, L., France, N. E., & Jackson, A. D. (1973). Congenital adrenal hyperplasia. Report of a case with neurological complications. *Archives of Disease in Childhood*, 48(7), 554-559.
64. Hatfield, E., Cacioppo, J. L., Rapson, R. L. (1993). Emotional contagion. *Current Directions in Psychological Sciences*, 2, 96-99.

65. Helleday, J., Bartfai, A., Ritzén, E. M., & Forsman, M. (1994). General intelligence and cognitive profile in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology*, *19*(4), 343-356.
66. Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *29*(8), 1201-1213. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.006
67. Hibberd, C., Yau, J. L., & Seckl, J. R. (2000). Glucocorticoids and the ageing hippocampus. *Journal of Anatomy*, *197 Pt 4*, 553-562.
68. Hirvikoski, T., Nordenström, A., Lindholm, T., Lindblad, F., Ritzén, E. M., & Lajic, S. (2008). Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, *159*(3), 309-316. doi:10.1530/EJE-08-0280
69. Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S. C., & Zelazo, P. D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: age-related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology*, *28*(2), 617-644. doi:10.1207/s15326942dn2802_4
70. Huynh, T., McGown, I., Cowley, D., Nyunt, O., Leong, G. M., Harris, M., & Cotterill, A. M. (2009). The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency. *The Clinical Biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*, *30*(2), 75-86.
71. Iijima, M., Arisaka, O., Minamoto, F., & Arai, Y. (2001). Sex differences in children's free drawings: a study on girls with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior*, *40*(2), 99-104. doi:10.1006/hbeh.2001.1670
72. Inozemtseva, O., Matute, E., & Juárez, J. (2008). Learning disabilities spectrum and sexual dimorphic abilities in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Child Neurology*, *23*(8), 862-869. doi:10.1177/0883073808315618
73. Janowsky, J. S., Chavez, B., Zamboni, B. D., & Orwoll, E. (1998). The cognitive neuropsychology of sex hormones in men and women. *Developmental Neuropsychology*, *14*, 421-440. doi:10.1080/87565649809540719

74. Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213-233. doi:10.1007/s11065-007-9040-z
75. Kaplan, L. A., Evans, L., & Monk, C. (2008). Effects of mothers' prenatal psychiatric status and postnatal caregiving on infant biobehavioral regulation: can prenatal programming be modified? *Early Human Development*, 84(4), 249-256. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.06.004
76. Kashimada, K.-ichi, Ono, M., Onishi, T., Koyama, S., Toyoura, T., Imai, K., Saisho, S., et al. (2008). Clinical course of patients with nonclassical 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) diagnosed in infancy and childhood. *Endocrine Journal*, 55(2), 397-404.
77. Kelso, W. M., Nicholls, M. E., Warne, G. L., & Zacharin, M. (2000). Cerebral lateralization and cognitive functioning in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Neuropsychology*, 14(3), 370-378.
78. Kiley-Brabeck, K., & Sobin, C. (2006). Social skills and executive function deficits in children with the 22q11 Deletion Syndrome. *Applied Neuropsychology*, 13(4), 258-268. doi:10.1207/s15324826an1304_7
79. Kimura, D. (1987). Are men's and women's brains really different? *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, 28(2), 133-147. doi:10.1037/h0079885
80. Lajic, S., Nordenström, A., Ritzén, E. M., & Wedell, A. (2004). Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 151 Suppl 3, U63-69.
81. Lane, R. D., Nadel, L., & Ahern, G. L. (2000). *Cognitive neuroscience of emotion*. Oxford University Press.

82. Lane R.D., Nadel L., Allen J.J.B., Kaszniak A.W. (2000). The Study of Emotion From the Perspective of Cognitive Neuroscience. En Lane R.D., Nadel L. (Edits.), *Cognitive Neuroscience of Emotion* (pp. 3-11). Estados Unidos: Oxford University Press, Inc.
83. Lang P. J., Bradley M.M. (1980). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the Semantic differential. *J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat.* Vol. 25, No. 1. pp. 49-59.
84. Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review*, 97(3), 377-395.
85. Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1998). Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 379-388.
86. LeDoux J. (2000). Cognitive-Emotional interactions: listen to the brain. En, Richard D. Lane M.D. PhD. and Lynn Nadel (Eds.) *Cognitive Neuroscience of Emotion* (pp. 15-21). United Kingdom: Oxford University Press, Inc.
87. LeDoux J. (2000). Cognitive-Emotional Interactions: Listen to the Brain. En Lane R.D., Nadel L. (Edits.), *Cognitive Neuroscience of Emotion* (pp. 156-191). Estados Unidos: Oxford University Press, Inc.
88. Levine L.J., Pizarro D.A. (2006). Emotional Valence, Discrete Emotion, and Memory. En Uttl B., Ohta N., Siegenthaler A.L. (Edits.), *Memory and Emotion* (37-58). Estados Unidos: Blackwell Publishing.
89. Leitman, D. I., Wolf, D. H., Ragland, J. D., Laukka, P., Loughhead, J., Valdez, J. N., Javitt, D. C., et al. (2010). «It's Not What You Say, But How You Say it»: A Reciprocal Temporo-frontal Network for Affective Prosody. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 19. doi:10.3389/fnhum.2010.00019
90. Leveroni, C. L., & Berenbaum, S. A. (1998). Early androgen effects on interest in infants: Evidence from children with congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Neuropsychology*, 14, 321-340. doi:10.1080/87565649809540714
91. Lezak M.D. (1994). *Neuropsychological assessment*. Oxford Univesity Press.
92. Lithari, C., Frantzidis, C. A., Papadelis, C., Vivas, A. B., Klados, M. A., Kourtidou-Papadeli, C., Pappas, C., et al. (2010). Are females more responsive to emotional stimuli? A neurophysiological study across arousal and valence dimensions. *Brain Topography*, 23(1), 27-40. doi:10.1007/s10548-009-0130-5

93. MacLusky, N. J., Hajszan, T., Johansen, J. A., Jordan, C. L., & Leranth, C. (2006). Androgen effects on hippocampal CA1 spine synapse numbers are retained in Tfm male rats with defective androgen receptors. *Endocrinology*, *147*(5), 2392-2398. doi:10.1210/en.2005-0673
94. Maryniak A, Ginalska-Malinowska M, Bielawska A, Ondruch A.(2014). Cognitive and social function in girls with congenital adrenal hyperplasia - influence of prenatally administered dexamethasone. *Child Neuropsychol.* 2014;20(1):60-70. doi: 10.1080/09297049.2012.745495.
95. Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solis F. (2007). Evaluación neuropsicológica infantil. México: Universidad de Guadalajara [in press]
96. McEwen, B. S. (1987). Steroid hormones and brain development: some guidelines for understanding actions of pseudohormones and other toxic agents. *Environmental Health Perspectives*, *74*, 177-184.
97. McManis, M. H., Bradley, M. M., Berg, W. K., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotional reactions in children: verbal, physiological, and behavioral responses to affective pictures. *Psychophysiology*, *38*(2), 222-231.
98. Merke, D. P., Bornstein, S. R., Avila, N. A., & Chrousos, G. P. (2002). NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Annals of Internal Medicine*, *136*(4), 320-334.
99. Merke, D. P., Fields, J. D., Keil, M. F., Vaituzis, A. C., Chrousos, G. P., & Giedd, J. N. (2003). Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *88*(4), 1760-1765.
100. Michel-Teracena A. (2010). Funciones Ejecutivas e Identificación de Emociones en Niños con TDAH. Tesis de Maestría. Universidad de Guadalajara, México.
101. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex «Frontal Lobe» tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
102. Mizoguchi, K., Ishige, A., Takeda, S., Aburada, M., & Tabira, T. (2004). Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(24), 5492-5499. doi:10.1523/JNEUROSCI.0086-04.2004

103. Moya-Albiol, L., Herrero, N., & Bernal, M. C. (2010). [The neural bases of empathy]. *Revista De Neurologia*, 50(2), 89-100.
104. Naghdi, N., & Asadollahi, A. (2004). Genomic and nongenomic effects of intrahippocampal microinjection of testosterone on long-term memory in male adult rats. *Behavioural Brain Research*, 153(1), 1-6. doi:10.1016/j.bbr.2003.10.027
105. Nass, R., & Baker, S. (1991). Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 16(1-3), 189-201.
106. Nebesio, T. D., & Eugster, E. A. (2010). Growth and reproductive outcomes in congenital adrenal hyperplasia. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2010, 298937. doi:10.1155/2010/298937
107. New, M. I. (1976). Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Progress in Clinical and Biological Research*, 10, 205-219.
108. New, M. I. (1995). Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). *The American Journal of Medicine*, 98(1A), 2S-8S.
109. Ostrosky-Solís F., Flores Lázaro J.C. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, Vol.8, No. 1, pp. 47-58.
- 110.
111. Ozawa, H. (2005). Steroid Hormones, their receptors and neuroendocrine system. *Journal of Nihon Medical School = Nihon Ika Daigaku Zasshi*, 72(6), 316-325.
112. Patchev V.K. and Almeida O.F.X. (1999). Steroid hormone dependent organization of neuroendocrine functions. : Medical Intelligence Unit 11. United States of America: R. G. Landes Company.
113. Plante, E., Boliek, C., Binkiewicz, A., & Erly, W. K. (1996). Elevated androgen, brain development and language/learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38(5), 423-437.
114. Postma, A., Izendoorn, R., & De Haan, E. H. (1998). Sex differences in object location memory. *Brain and Cognition*, 36(3), 334-345. doi:10.1006/brcg.1997.0974
115. RAITI, S., & NEWNS, G. H. (1964). CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA. *Archives of Disease in Childhood*, 39, 324-333.
116. Ranegecroft, L. (2003). Surgical management of ambiguous genitalia. *Archives of Disease in Childhood*, 88(9), 799-801.

117. Reeve J. (2003). Aspectos de la emoción. En Reeve J. (Edit.), *Motivación y Emoción*, 3ª Edición (479-519). México: Mc Graw Hill Interamericana.
118. Reiner, W. G. (2005). Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 18(6), 549-553.
119. Reisberg D. (2006). Memory for Emotional Episodes: The Strengths and Limits of Arousal-Based Accounts. En Utzl B., Ohta N., Siegenthaler A.L. (Edits.), *Memory and Emotion* (37-58). Estados Unidos: Blackwell Publishing.
120. Riggs, N. R., Jahromi, L. B., Razza, R. P., Dillworth-Bart, J. E., & Mueller, U. (Julio). Executive function and the promotion of social-emotional competence. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 27(4), 300-309. doi:10.1016/j.appdev.2006.04.002
121. Rivkees, S. A. (2010). Dexamethasone therapy of congenital adrenal hyperplasia and the myth of the «growth toxic» glucocorticoid. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2010, 569680. doi:10.1155/2010/569680
122. Rizzolatti G. y Sinigaglia C. (2006). Actuar y Comprender. En *Las Neuronas Espejo: Los mecanismos de la empatía emocional* (pp. 85-111).
123. Sattler J. (2010). *Evaluación Infantil. Fundamentos Cognitivos*. (5ta eds.) México: Editorial Manual Moderno S.A de C.V
124. Sandi C. (2003). Implicación de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria. *Rev Neurol*; 37: 843-8.
125. Sanz-Martin A. y Ramos-Loyo J. (2001). Diferencias sexuales en el procesamiento emocional. *Revista Mexicana de Psicología*; Vol. 18, No. 3, 373-86.
126. Schirmer, A., Striano, T., & Friederici, A. D. (2005). Sex differences in the preattentive processing of vocal emotional expressions. *Neuroreport*, 16(6), 635-639.
127. Schulkin J. (1999). *The Neuroendocrine Regulation of Behavior*. Ed. Cambridge University Press.
128. Schulz, K. M., Molenda-Figueira, H. A., & Sisk, C. L. (2009). Back to the future: The organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Hormones and Behavior*, 55(5), 597-604. doi:10.1016/j.yhbeh.2009.03.010
129. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (1995). The metabolic and molecular bases of inherited disease. MacGraw-Hill, Seventh Edition, Volume 11, Chapter 94, p.p. 2929-2940.

130. Spreen O., Risser A.H. y Edgell D. (1995). *Developmental Neuropsychology* (1ra. Ed.). United States of America: Oxford University Press.
131. Sinforiani, E., Livieri, C., Mauri, M., Bisio, P., Sibilla, L., Chiesa, L., & Martelli, A. (1994). Cognitive and neuroradiological findings in congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(1), 55-64.
132. Sohn, J. H., Sokhadze, E., & Watanuki, S. (2001). Electrodermal and cardiovascular manifestations of emotions in children. *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*, *20*(2), 55-64.
133. Soriano Guillén L., Velázquez de Cuélla Paracchi M. (2007). Hiperplasia suprarrenal congénita. *Pediatr Integral*. *XI*(7): 601-610.
134. Speiser, P. W. (2001). Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *30*(1), 31-59, vi.
135. Stanton, S. J., Wirth, M. M., Waugh, C. E., & Schultheiss, O. C. (2009). Endogenous testosterone levels are associated with amygdala and ventromedial prefrontal cortex responses to anger faces in men but not women. *Biological Psychology*, *81*(2), 118-122. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.03.004
136. Strüber, D., Lück, M., & Roth, G. (2008). Sex, aggression and impulse control: an integrative account. *Neurocase*, *14*(1), 93-121. doi:10.1080/13554790801992743
137. Sullivan, R., Wilson, D. A., Feldon, J., Yee, B. K., Meyer, U., Richter-Levin, G., Avi, A., et al. (2006). The International Society for Developmental Psychobiology annual meeting symposium: Impact of early life experiences on brain and behavioral development. *Developmental Psychobiology*, *48*(7), 583-602. doi:10.1002/dev.20170
138. Swaab, D. F., & Garcia-Falgueras, A. (2009). Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Functional Neurology*, *24*(1), 17-28.
139. Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., Brook, C. G., Dunger, D. B., Hindmarsh, P. C., Price, D. A., & Savage, M. O. (1998). Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. *The Journal of Pediatrics*, *133*(4), 516-520.
140. Takeda, R. (1987). Clinical aspects of hyper- and hypo-mineralocorticoidism. *Japanese Journal of Medicine*, *26*(1), 91-95.
141. Uli, N., Chin, D., David, R., Geneiser, N., Roche, K., Marino, F., Shapiro, E., et al. (1997). Menstrual bleeding in a female infant with congenital adrenal hyperplasia:

- altered maturation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(10), 3298-3302.
142. Uslu, R., Oztop, D., Ozcan, O., Yilmaz, S., Berberoğlu, M., Adiyaman, P., Cakmak, M., et al. (2007). [Biopsychosocial variables associated with gender of rearing in children with male pseudohermaphroditism]. *Türk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry*, 18(2), 100-108.
143. Varela Romero C.W. (1998). Reacciones Emocionales: Aspectos Conceptuales y de Medición. *Revista Sonorense de Psicología*, Vol. 12, No.2, 91-97.
144. Veith, J. L., Sandman, C. A., George, J. M., & Kendall, J. W. (1985). The relationship of endogenous ACTH levels to visual-attentional functioning in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 10(1), 33-48.
145. Welborn, B. L., Papademetris, X., Reis, D. L., Rajeevan, N., Bloise, S. M., & Gray, J. R. (2009). Variation in orbitofrontal cortex volume: relation to sex, emotion regulation and affect. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(4), 328-339. doi:10.1093/scan/nsp028
146. Wechsler, D. (2005). WISC IV. Test de inteligencia para niños. Manual Técnico. Madrid: TEA Ediciones.
147. White, P C, & Speiser, P. W. (2000). Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews*, 21(3), 245-291.
148. White, Perrin C. (2006). Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(4), 872-874. doi:10.1172/JCI28296
149. White, Perrin C. (2009). Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nature Reviews. Endocrinology*, 5(9), 490-498. doi:10.1038/nrendo.2009.148
150. Wudy, S. A., Dörr, H. G., Solleder, C., Djalali, M., & Homoki, J. (1999). Profiling steroid hormones in amniotic fluid of midpregnancy by routine stable isotope dilution/gas chromatography-mass spectrometry: reference values and concentrations in fetuses at risk for 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(8), 2724-2728.

ANEXOS

ANEXO 1

a) Cuestionario de Criterios Diagnósticos del DSM-IV para TDAH

Cuestionario para Maestros

Criterios Diagnósticos del DSM-IV para TDAH					
Universidad de Guadalajara - Instituto de Neurociencias					
Cuestionario para Maestros					
Nombre del niño: _____		Grado Escolar: _____			
Fecha de Nacimiento: Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año <input type="text"/>		Sexo: <input type="checkbox"/> Masc. / <input type="checkbox"/> Fem.			
Escuela: _____		Fecha: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			
Por favor señale con una X la casilla que mejor describa el comportamiento del niño.		Nunca	Algunas Veces	Muchas Veces	Casi Siempre
A	No pone atención a los detalles y comete errores por descuido en sus tareas				
B	Molesta moviendo las manos y los pies mientras esta sentado				
A	Tiene dificultades para sostener la atención en las tareas y en los juegos				
B	Se levanta de su asiento en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado				
A	No parece escuchar lo que se le dice				
B	Corretea y trepa en situaciones inadecuadas				
A	No sigue las instrucciones o no termina las tareas en la escuela o actividades para organizar sus actividades				
B	Dificultades para relajarse o practicar juegos donde deba permanecer quieto				
A	Tiene dificultades para organizar sus actividades				
B	Esta permanentemente en marcha , como si tuviera un motor por dentro				
A	Evita hacer tareas o cosas que le demanden esfuerzos				
B	Habla demasiado				
A	Pierde sus útiles o las cosas necesarias para hacer sus actividades				
B	Contesta o actúa antes de que se le terminen de hacer preguntas				
A	Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes				
B	Tiene dificultades para hacer filas o esperar turnos en los juegos				
A	Olvidadizo en las actividades de la vida diaria				
B	Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás				
		C	I	Total A	
		H/I		Total B	

Por favor encierre marque con una X la casilla que mejor describe el comportamiento de este niño desde que comenzó el ciclo escolar:	NUNCA	ALGUNAS VECES	MUCHAS VECES	CASI SIEMPRE
Se enoja fácilmente				
Discute con los adultos				
Desafía activamente a los adultos o rehúsa cumplir sus obligaciones				
Deliberadamente hace cosas que molestan a otros				
Acusa a otros de sus errores o mal comportamiento				
Es susceptible o fácilmente moleestado por otros				
Se muestra colérico y resentido				
Se muestra rencoroso o vengativo				
Fanfarronea, amenaza o intimida a otros				
Inicia riñas o peleas físicas				
Se ha escapado o ausentado de la escuela				
Miente para obtener bienes o favores o para evitar responsabilidades				
Manifiesta crueldad física con las personas				
Los demás gustan jugar con el /ella				
Total				

Encierre el numero que mejor describa al niño	Bajo	Regular	Superior
Desempeño Académico General	1 2	3	4 5
Lectura	1 2	3	4 5
Matemáticas	1 2	3	4 5
Expresión Escrita	1 2	3	4 5
Comportamiento General en el Aula	1 2	3	4 5
Relación con sus compañeros	1 2	3	4 5
Seguimiento de reglas o indicaciones	1 2	3	4 5
Cumplimiento de tareas	1 2	3	4 5
Habilidad para organizar sus actividades	1 2	3	4 5

Cuestionario de Criterios Diagnósticos del DSM-IV para TDAH

Cuestionario para Padres

Criterios Diagnósticos del DSM-IV para TDAH					
Universidad de Guadalajara - Instituto de Neurociencias					
Cuestionario para Padres					
Nombre del niño: _____		Grado Escolar: _____			
Fecha de Nacimiento: Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año <input type="text"/> .		Sexo: <input type="checkbox"/> Masc. / <input type="checkbox"/> Fem.			
Escuela: _____ Ciudad: _____		Fecha: ____/____/____ Día Mes Año			
Llenado por: Padre <input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Otro _____					
Por favor marque con una X la casilla que mejor describa el comportamiento del niño.		Nunca	Algunas Veces	Muchas Veces	Casi Siempre
A	No pone atención a los detalles y comete errores por descuido en sus tareas				
B	Molesta moviendo las manos y los pies mientras esta sentado				
A	Tiene dificultades para sostener la atención en las tareas y en los juegos				
B	Se levanta de su asiento en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado				
A	No parece escuchar lo que se le dice				
B	Corretea y trepa en situaciones inadecuadas				
A	No sigue las instrucciones o no termina las tareas en la escuela o actividades en la casa a pesar de comprender las órdenes				
B	Dificultades para relajarse o practicar juegos donde deba permanecer quieto				
A	Tiene dificultades para organizar sus actividades				
B	Esta permanentemente en marcha , como si tuviera un motor por dentro				
A	Evita hacer tareas o cosas que le demanden esfuerzos				
B	Habla demasiado				
A	Pierde sus útiles o las cosas necesarias para hacer sus actividades				
B	Contesta o actúa antes de que se le terminen de hacer preguntas				
A	Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes				
B	Tiene dificultades para hacer filas o esperar turnos en los juegos				
A	Olvidadizo en las actividades de la vida diaria				
B	Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás				
¿Desde cuándo ha notado estas conductas?					
Menos de 6 meses <input type="checkbox"/> Más de 6 meses <input type="checkbox"/> .		C	I	Total A	
		H/I		Total B	
¿Ha recibido apoyo psicoterapéutico? SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> .		Por cuanto tiempo:			
Motivo:					
¿El niño está recibiendo tratamiento farmacológico? SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> .		Nombre del medicamento:			
Motivo:					
Por cuanto tiempo:		Dosis:			

Por favor encierre marque con una X la casilla que mejor describe el comportamiento del niño desde durante los últimos 6 meses	NUNCA	ALGUNAS VECES	MUCHAS VECES	CASI SIEMPRE
Se enoja fácilmente				
Discute con los adultos				
Desafía activamente a los adultos o rehúsa cumplir sus obligaciones				
Deliberadamente hace cosas que molestan a otros				
Acusa a otros de sus errores o mal comportamiento				
Es susceptible o fácilmente molestado por otros				
Se muestra colérico y resentido				
Se muestra rencoroso o vengativo				
Fanfarronea, amenaza o intimida a otros				
Inicia riñas o peleas físicas				
Se ha escapado o ausentado de la escuela				
Miente para obtener bienes o favores o para evitar responsabilidades				
Manifiesta crueldad física con las personas				
Los demás gustan jugar con el /ella				
Total				

ANEXO 2

Historia Clínica

Expediente No.							
Fecha 1ra. Entrevista				Fecha 2da. Entrevista			

Datos de identificación del paciente	
Nombre	
Fecha de nacimiento	
Lugar de nacimiento	
Lateralidad	
Peso	
Altura	
Domicilio	
Teléfono	
E-mail	
Teléfono de un contacto alternativo	
Sexo fenotípico	
Nombre del Padre	
Nombre de la Madre	
Nombre del cuidador primario	

Diagnóstico							
Tipo de Hiperplasia Adrenal Congénita	Perdedor de sal				Simple virilizante		
Sexo Cromosómico	XX		XY		XX		XY
Edad al momento del diagnóstico							
Prueba utilizada para el diagnóstico	Amniocentesis				Tamizaje		
Referencia Institucional del diagnóstico	Clínica				Especialista		

Neonatal					
Complicaciones al momento del parto					
Semanas de gestación		Natural		APGAR	
Término		Cesárea		Otros	
Antecedentes obstétricos de la Madre					
Embarazos		Abortos		Nacidos vivos	
Partos		Cesáreas		Nacidos muertos	

Tratamiento farmacológico		
Tratamiento	Medicamento	

prenatal	Dosis			
	Semana de inicio			
	Semana de término			
Crisis metabólicas neonatales			Clitoromegalia	
Edad de inicio			Grado Prader	
Frecuencia			Cirugía	
Edad de remisión			Edad cirugía	
Complicaciones				
1er. Tratamiento posnatal	Medicamento		Medicamento	
	Dosis		Dosis	
	Inicio		Inicio	
	Término		Término	
Tratamiento actual	Medicamento		Medicamento	
	Dosis		Dosis	
	Inicio		Inicio	
	Término		Término	

Niveles hormonales actuales					
Fecha y lugar del último estudio:					
Tipo de hormona	17-hidroxiprogesterona	Testosterona	DHEA	Cortisol	Otra: especifique
Niveles del paciente					
Rango normal					

Datos Ginecológicos				
	Adrenarquia	Menarquía	Última menstruación	Regularidad
Fecha				
Edad				

1er. Al 3er. Año			
Desarrollo psicomotor			
Sostén cefálico	Sentarse con ayuda	Sentarse sin ayuda	Lenguaje
Gateo	Marcha	Control esfínteres	

Otros Antecedentes Patológicos	
Visión	
Audición	
Anemia	

Cirugías	
----------	--

Terapias y tratamientos recibidos		
Tipo	Duración	Objetivo de la terapia y resultados logrados
Terapia física		
Neuropsicológicos		
Psicológicos		
Médicos		
Otros especifique		

Antecedentes académicos			
Educación pre-escolar			
Edad de inicio	Años cursados	Años reprobados	Desempeño general
Educación primaria			
Edad de inicio	Años cursados	Años reprobados	Desempeño general
Educación secundaria			
Edad de inicio	Años cursados	Años reprobados	Desempeño general

Antecedentes familiares			
	Madre	Padre	Cuidador primario
Edad			
Escolaridad			
Ocupación			
Hijos vivos			
Paciente			
Antecedentes Patológicos			
	Primogénito	Segundo	Tercero
Edad			
Escolaridad			
ocupación			
Antecedentes patológicos			
	Cuarto	Quinto	Sexto
Edad			
Escolaridad			
ocupación			
Antecedentes Patológicos			

ANEXO 3

Clave de las imágenes utilizadas para la presentación aleatoria, en la evaluación de la activación y valencia de la compilación de imágenes emocionales del IAPS		
Número de imagen con Valencia agradable	Número de imagen con Valencia desagradable	Número de imagen con Valencia neutral
8490	9594	7150
2791	9480	7950
7400	9050	7140
2345	9421	7236
8461	5970	7050
8620	7380	7224
5831	9582	7190
8330	9600	7090
8031	9470	7041
4603	9404	7235
8496	9490	7233
7330	6190	7080
8380	6300	7595
7325	9250	7175
7502	9611	7100

Clave de las imágenes utilizadas para la presentación por tipo de valencia, en la evaluación de la activación y valencia de la compilación de imágenes emocionales del IAPS		
Número de imagen con Valencia agradable	Número de imagen con Valencia desagradable	Número de imagen con Valencia neutral
1460.JPG	1050.JPG	5220.JPG
1463.JPG	1120.JPG	5711.JPG
1601.JPG	1201.JPG	5740.JPG
1610.JPG	1300.JPG	5750.JPG
1710.JPG	1321.JPG	5800.JPG

1750.JPG	1930.JPG	5820.JPG
1811.JPG	2120.JPG	7000.JPG
1920.JPG	2130.JPG	7002.JPG
1999.JPG	2688.JPG	7004.JPG
2070.JPG	2780.JPG	7006.JPG
2091.JPG	2810.JPG	7009.JPG
2165.JPG	2900.JPG	7010.JPG
2224.JPG	3022.JPG	7025.JPG
2311.JPG	3230.JPG	7031.JPG
2340.JPG	3280.JPG	7035.JPG
2345.JPG	5970.JPG	7041.JPG
2791.JPG	6190.JPG	7050.JPG
4603.JPG	6300.JPG	7080.JPG
5831.JPG	7380.JPG	7090.JPG
7325.JPG	9050.JPG	7100.JPG
7330.JPG	9250.JPG	7140.JPG
7400.JPG	9404.JPG	7150.JPG
7502.JPG	9421.JPG	7175.JPG
8031.JPG	9470.JPG	7190.JPG
8330.JPG	9480.JPG	7224.JPG
8380.JPG	9490.JPG	7233.JPG
8461.JPG	9582.JPG	7235.JPG
8490.JPG	9594.JPG	7236.JPG
8496.JPG	9600.JPG	7595.JPG
8620.JPG	9611.JPG	7950.JPG

ANEXO 4

Carta de consentimiento informado

“PROCESAMIENTO DE EMOCIONES Y FUNCIONES EJECUTIVAS EN PACIENTES CON HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA”

Número de afiliación: _____

Institución: UMAE, HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMNO. IMSS e INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA.

Nombre del paciente: _____

1. NATURALEZA Y PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO

Se le ha invitado a que participe en este estudio ya que su hijo padece de Hiperplasia Adrenal Congénita. Este estudio se está llevando a cabo para estudiar los procesos cognoscitivos bajo un perfil hormonal determinado a través de los métodos completamente no invasivos.

Por otro lado, el estudio de las características cognoscitivas (en este caso el procesamiento de las emociones y las funciones ejecutivas) en los pacientes con HAC, ayudaría a los maestros, profesionales de la salud y padres de familia en un mejor manejo pedagógico y psicológico, que a su vez indudablemente se reflejaría en la calidad de vida y el grado de adaptación social y laboral de los pacientes con HAC.

Antes de que su hijo decida ser voluntario en este estudio, usted debe leer esta forma. Esta forma se llama consentimiento informado y explica el propósito del estudio. Por favor haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda así decidir si desea participar o no en este estudio.

Debe saber que las pruebas que se realizarán en este estudio, son procedimientos rutinarios de evaluación neuropsicológica y psicofisiológica estandarizadas que cuentan con gran aceptación para su aplicación en menores de edad en protocolos de investigación, que solo requieren la participación voluntaria del individuo a evaluar.

2. EXPLICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A SEGUIR

Una vez que acepte participar en este estudio se le harán 2 entrevistas de 2 horas de duración cada una, en donde al padre de familia ó tutor del menor se le pedirá que

conteste preguntas sobre la conducta y el desempeño de las habilidades del paciente con HAC. En cuanto al menor se le aplicarán las siguientes pruebas:

Pruebas para la selección

- Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI). Matute E., Rosselli M., Ardila A., Ostrosky-Solís F. (2007): Subpruebas “Habilidades perceptuales” y “Atención”.
- Escalas de Inteligencia para Niños de Wechsler, 4ta. Ed. (WISC-IV) Wechsler, D. (2005): Forma Breve de determinación de CI (Vocabulario y Diseño con cubos).
- Historia Clínica: se recopila información personal y clínica del paciente.

Pruebas para evaluar las Funciones Ejecutivas

- Batería de Funciones Ejecutivas. Flores Lázaro J.C., Ostrosky-Solís F., Lozano Gutiérrez A. (2009).
- Inventario de comportamiento de Funciones Ejecutivas (BRIEF, por sus siglas en inglés, Behavior Rating Inventory of Executive Function) Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. (2000).
- Sistema de Mejoramiento de las Habilidades Sociales (SSIS™). Frank M. Gresham, PhD y Stephen N. Elliot, PhD. (2008).
- Lista de verificación de la conducta infantil (CBLC). Achenbach, TM. (1991).

Pruebas para evaluar el Procesamiento Emocional

- Paradigma de Reconocimiento de Expresiones Emocionales Prosódicas (Ramos-Loyo, 2002).
- Paradigma de Reconocimiento de Expresiones Emocionales Faciales (Ekman y Friesen, 1976).
- Reconocimiento de la emoción subjetiva - Sistema de Internacional de Fotografías Afectivas (IAPS) (Lang, Bradley y Cuthbert, 2008), selección de imágenes para niños (Mc Manins , Bradley, Berg, Cuthbert B.N. y Lang, 2001).
- Reconocimiento de expresiones emocionales en un contexto social (Ramos-Loyo y Teracena, 2010),
- Se registrará la Respuesta de Conductancia de la Piel del sujeto, con el aparato electrodermógrafo Digital Modelo EDG1500 v2.0. y se registrará la frecuencia cardíaca durante las tareas con la unidad de pulsera Polar Running™ RS200.

3. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS.

Ninguno.

4. POSIBLES BENEFICIOS DURANTE EL ESTUDIO

Todas las pruebas son aplicadas sin ningún costo. Usted y otras personas pueden verse beneficiadas con las conclusiones generales que se obtendrán de los resultados de este estudio. De igual forma, entiendo que someteré a mi hijo a un proceso de investigación científica por lo que ningún resultado final puede verse asegurado.

5. DERECHO A RETIRARSE DE ESTE ESTUDIO

Es su decisión formar parte de este estudio. Usted puede elegir no participar. Elegir no participar o abandonar el estudio no resultará en alguna multa o pérdida de beneficios médicos o afectará su tratamiento médico en el futuro.

6. OFRECIMIENTO PARA RESPONDER PREGUNTAS ACERCA DE ESTE ESTUDIO

Usted deberá hacer preguntas de cualquier cosa que no comprenda antes de firmar ésta forma. El grupo de médicos del estudio también estará disponible para contestar cualquier pregunta antes, durante y después del estudio.

Si usted tiene preguntas acerca de éste estudio o como se está llevando a cabo, deberá ponerse en contacto con:

-Dr. Alberto Tlacuilo Parra, Director de Educación e Investigación en Salud de la UMAE, HP, CMNO, al teléfono 3668 3000 extensiones 31663 y 31664

-Dra. Olga Inozemtseva, Profesor Investigador Asociado "C" e Investigador Asociado en el Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística del Instituto de neurociencias de la Universidad de Guadalajara, al teléfono 3818 0740 ext. 33375

-Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinólogo en el Servicio de Endocrinología del Centro Médico de Occidente, al correo electrónico adelgadilloruano@yahoo.com.

7. CONFIDENCIALIDAD

La información que se obtenga de su participación en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada. Los resultados del estudio pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada.

8. CONSENTIMIENTO

He leído o me han leído esta forma de consentimiento informado la cuál describe el propósito y naturaleza de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me ha brindado una oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Si no participo o si interrumpo mi participación en

este estudio no perderé ningún beneficio, no perderé ninguno de mis derechos legales si interrumpo mi participación. Mi participación en este estudio es completamente voluntaria

Nombre del participante _____

Firma del participante (padres o tutor) _____ Fecha: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____ Fecha: _____

Domicilio: _____

Relación con el sujeto de investigación: _____

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____ Fecha: _____

Domicilio: _____

Relación con el sujeto de investigación: _____

Nombre del investigador responsable _____

Firma del investigador responsable _____

ANEXO 5

Dictamen del Comité de Ética al Proyecto de Investigación

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA AL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Procesamiento emocional y funciones ejecutivas en pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita.

CON NÚMERO DE REGISTRO ET012011-94

RESPONSABLE Olga Inozemtseva

NOMBRE DEL ALUMNO Ana Nanoushka Camberos Gutiérrez

APROBADO SIN MODIFICACIONES

RECHAZADO

SUGERENCIAS: _____

Recibí 11/10/12

10/12

1

RECHAZADO DEBIDO A: _____

En caso de haber sido evaluado con sugerencias, se requiere someter a re-evaluación el proyecto de investigación, en primera instancia, al comité tutelar y posteriormente al Comité de Ética en un lapso máximo de 2 semanas a partir de esta fecha.

Se emite el presente DICTAMEN el día 20 de junio de 2011, firmando los integrantes del Comité de Ética del Instituto de Neurociencias.

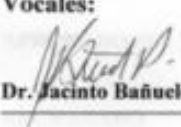
Presidente


Dr. Alfredo Ferja Velasco

Secretaria

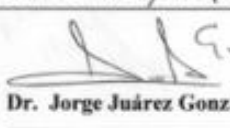

Dra. Marisela Hernández González

Vocales:


Dr. Jacinto Bañuelos Pineda


Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez


Dr. Andrés A. González Garrido


Dr. Jorge Juárez González

Ccp. Comité Tutelar correspondiente.