



---

Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Enfermería y Obstetricia

Doctorado en Ciencias de la Salud  
***Estudio de potenciales relacionados a eventos  
en niños y adolescentes portadores de  
cardiopatías congénitas.***

## **TESIS**

Para Obtener el Grado de:  
Doctor en Ciencias de la Salud

Presenta:

Mtro. Gabriel González González

Comité Tutorial:

Dra. Gloria Adelina Otero Ojeda  
Tutor Académico

Dr. Francisco Bernardo Pliego Rivero  
Tutor Interno

Dr. Mario Arturo Rodríguez Camacho  
Tutor Externo



Toluca, Estado de México, junio de 2018

*Ideal de la ciencia*

*Puesto que vivimos en pleno misterio, luchando contra las fuerzas desconocidas, tratemos en lo posible de esclarecerlo. Concluida nuestra labor seremos olvidados, como la semilla en el surco. Pero algo nos consolará el considerar que nuestros remotos descendientes nos deberán dar un poco de su dicha y que gracias a nuestro esfuerzo el mundo resultará algo más agradable e inteligible. Una severa autocrítica constituye el más precioso don del pensador. Nada de embriagarse del propio vino, bueno o malo. No imitemos la credulidad de la gallinácea que incuba con la misma formalidad un huevo fecundo que un huevo de mármol.*

Santiago Ramón y Cajal

*Para mi amadísima esposa*

## AGRADECIMIENTOS

La investigación es un proceso de arduo y apasionante trabajo donde intervienen varios agentes, desde su concepción hasta que concluye. En el presente escrito se agradece profundamente a los siguientes colaboradores:

### *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt)*

Le externo mi agradecimiento por la confianza y apoyo que recibí durante el programa del doctorado. Considero que su visión de impulsar y fortalecer el desarrollo científico y la modernización de México, no sólo es de valor excepcional para el fortalecimiento de la investigación, sino que es la punta de lanza para el crecimiento y futuro de nuestro país.

### *A todos los niños y adolescentes participantes en esta investigación*

Mi insondable agradecimiento a todos y cada uno. Ellos representan sentido de este trabajo. Espero que la información obtenida, gracias a su inestimable participación, pueda ser una modesta contribución en la tarea de dilucidar la naturaleza de las afecciones que padecen y en el desarrollo de estrategias de intervención y prevención.

### *A los padres de los niños y adolescentes participantes en esta investigación*

Les agradezco su confianza y apoyo.

### *A la doctora Gloria Adelina Otero Ojeda*

Externo toda mi admiración y respecto a la doctora Gloria Otero; su imprescindible e invaluable asistencia fue fundamental para este estudio. Además de su confianza y paciencia, que me permitieron mantener la constancia y el orden necesario de trabajo, aprendí de ella la forma profesional como se debe realizar una investigación y, sobre todo, la humildad, sensatez y serenidad que orienta el proceso científico.

### *Al Dr. Gustavo Gabriel Mendieta Alcántara*

Le agradezco mucho todo el apoyo y confianza brindados; sin ellos este trabajo simplemente no se hubiera llevado a cabo.

### *Al Dr. Francisco Bernardo Pliego Rivero*

Sus prudentes y siempre pertinentes observaciones fueron una guía y ayuda inestimable. Mi gran agradecimiento y respeto al doctor.

### *Al Dr. Mario Arturo Rodríguez Camacho*

Quiero agradecer con singular énfasis el apoyo recibido por el Dr. Mario; además de sus valiosos consejos y observaciones, me brindó ánimo, confianza y tiempo suficiente, en momentos cardinales durante el proceso de la investigación. Le reitero mi agradecimiento.

### *Mtra. María del Sagrario López Meza*

Querida y admirada esposa y colega, le agradezco profundamente su constante, abnegada y, sobre todo, primordial asistencia, desde el inicio de esta investigación. Además, le debo gran parte de mi motivación... por ello y por todo... gracias.

## INDICE

	Pág.
<b>Resumen</b>	1
<b>Summary</b>	3
<b>1. Antecedentes</b>	5
<b>2. Planteamiento del problema</b>	44
<b>3. Justificación</b>	45
<b>4. Hipótesis</b>	46
<b>5. Objetivos</b>	46
<b>6. Material y métodos</b>	47
6.1 Tipo de investigación	47
6.2 Muestra	47
6.3 Criterios de inclusión	49
6.4 Criterios de exclusión	49
6.5 Criterios de eliminación	49
6.6 Procedimiento	49
6.7 Descripción de las tareas	50
6.8 Análisis de datos	51
6.9 Implicaciones bioéticas	51
<b>7. Resultados</b>	52
7.1 Título corto del artículo publicado	52
7.2 Página frontal del manuscrito	52
7.2.1 Cita de la publicación	52
7.2.2 Resumen	53
7.2.3 Abstract	54
7.2.4 Introducción	55
7.2.5 Metodología	57
2. Materials y methods	57
2.1 Ethical considerations	57
2.2 Sample	57

2.3	Procedures	58
2.4	Statistical analysis	59
7.2.6	Resultados	60
7.2.7	Discusión de resultados	62
7.2.8	Conclusiones	66
7.2.9	Referencias	66
7.3	Artículo enviado	74
7.3.1	Título del artículo enviado	74
7.3.2	Carta de envío	74
7.3.3	Resumen	75
7.3.4	Apartados del artículo	77
7.3.4.1	Introducción	77
7.3.4.2	Metodología	78
	Muestra	79
	Procedimiento	79
	Análisis estadístico	80
7.3.4.3	Resultados	81
7.3.4.4	Discusión	81
7.3.4.5	Conclusiones	84
7.3.4.6	Referencias	85
<b>8.</b>	<b>Discusión general</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b>Conclusiones generales</b>	<b>96</b>
9.1	Limitaciones	96
9.2	Recomendaciones	96
<b>10.</b>	<b>Referencias</b>	<b>97</b>
<b>11.</b>	<b>Anexos</b>	<b>107</b>

## **RESUMEN**

Las cardiopatías congénitas (CC) son la principal patología en la población infantil. En México se ubican en el segundo lugar de las alteraciones malformativas, después de las relacionadas con el sistema nervioso central; representan una de las principales causas de mortalidad/morbilidad. No obstante, gracias a los avances en los procedimientos quirúrgicos, cada vez es mayor el número de recién nacidos que sobreviven a estos eventos, que alcanzan la infancia y la adultez y se integran a la vida social. Por otra parte, más de la mitad de estos pacientes presentarán alguna forma de trastorno del neurodesarrollo (riesgos): habilidades motoras, atención, memoria, lenguaje, rendimiento escolar, socialización, y autoestima. Este tipo de deficiencias limitan el desempeño académico y comprometen el futuro del desarrollo educativo y competencias sociales de los pacientes.

En nuestro país, se han realizado pocos estudios con este grupo de pacientes con CC, y se requiere de mediciones con pruebas neuropsicológicas adaptadas (o validadas) a la población mexicana, y apenas se han aplicado técnicas electrofisiológicas para estudiar la función cerebral.

Por tanto, el interés de este trabajo se centró en evaluar la capacidad de atención y funciones ejecutivas un grupo de niños y adolescentes mexicanos con CC; por medio de pruebas neuropsicológicas y registros electrofisiológicos.

Con este fin se utilizó la batería neuropsicológica NEUROPSI (estandarizada en México). Se estudiaron dos grupos (CCs, cardiopatías simples), y (CCc, cardiopatías complejas). Al respecto, se observaron diferencias significativas entre ellos en los

rasgos de atención y funciones ejecutivas ( $p = 0.006$ ), memoria ( $p = 0.001$ ), y en la memoria y atención ( $p = 0.0001$ ). Los resultados obtenidos, pertenecientes a una muestra de pacientes mexicanos, son similares a los encontrados por Miatton et al [2007].

Asimismo, se evaluó la capacidad de atención en los niños y adolescentes con CC, con el empleo de la técnica de potenciales relacionados a eventos (PREs) registrados durante la realización de una tarea de atención continua (oddball) y se comparó con una muestra de sujetos sanos acoplados en edad, sexo y condiciones socio-económicas. En los resultados se encontró que los niños con CC no presentaban efecto P300; en cambio, dicho efecto si se observó con claridad en los sujetos del grupo control.

De acuerdo a estos resultados, se identificó la presencia de déficits de atención en los casos de cardiopatías congénitas; evidenciado con pruebas electrofisiológicas carentes de sesgos culturales.

Se concluyó que los niños y adolescentes portadores de cardiopatías congénitas, especialmente las de tipo complejas, evidencian deficiencias en atención, memoria y funciones ejecutivas. Se sugiere proseguir con estudios como el presente trabajo, utilizando muestras mayores y a un largo plazo mayor. También se considera la pertinencia de advertir a los centros de salud sobre la necesidad de estudiar las funciones del SNC en los casos de CC, particularmente severas, como parte de los estudios de rutina de esta entidad gnosológica.

## **SUMMARY**

Congenital heart diseases (CHD) are the major pathology in children. In Mexico are located in the second place of malformatives alterations, after those related to the central nervous system; they represent one of the main causes of mortality/morbidity. However, thanks to advances in surgical procedures, is becoming more the number of newborn babies who survive these events, they reach the childhood and adulthood and are integrated into social life.

On the other hand, more than half of these patients will have some form of (risk) neurodevelopmental disorder: motor skills, attention, memory, language, school performance, socialization, and self-esteem. This type of deficiencies limit the academic performance and compromise the future of patients educational development and social skills.

In our country, few studies have been performed with this group of patients with CHD, and measurements with adapted neuropsychological tests (or validated) to the Mexican population are required, and electrophysiological techniques have hardly been applied to study brain function.

Therefore, the interest of this work was focused on assessing the attention capacity and executive functions of a group of Mexican children and adolescents afflicted by CHD; through neuropsychological tests and electrophysiological recordings.

To this end, the neuropsychological battery NEUROPSI (standardized in Mexico) was used. Two groups were studied (CHD, simple heart disease), and (CHD, complex heart disease). In this regard, significant differences were observed among them in

attention and executive function traits ( $p = 0.006$ ), memory ( $p = 0.001$ ), and in memory and attention ( $p = 0.0001$ ). The results obtained, belonging to a sample of Mexican patients, are similar to those found by Miatton et al [2007].

Likewise, the attention capacity in children and adolescents with CHD was assessed, by the use of event-related potentials (ERP) technique recorded during the performance of a continuous attention task (oddball) and it was compared with a sample of healthy subjects coupled in age, sex, and socio-economic conditions.

In the results, it was found that children with CHD did not show P300 effect; On the other hand, this effect was clearly observed in the control group.

According to this results, it was identified attention deficits presence in congenital heart diseases cases, evidenced by electrophysiological tests lacks cultural biases.

It was concluded that children and adolescents with congenital cardiopathies, especially complex types, show deficiencies in attention, memory and executive functions. It is suggested to continue with studies like the present work, using larger samples and a longer term. The relevance of warning health centers about the need to study CNS functions in CHD cases, particularly severe ones, is also considered, as part of the routine studies of this gnosiological entity.

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1. Cardiopatías congénitas**

Podemos definir a una cardiopatía congénita (CC) como una anomalía en la estructura o función del corazón o los grandes vasos, en el recién nacido, establecida durante la gestación.

En general, las cardiopatías congénitas corresponden a malformaciones del corazón resultantes de un desarrollo embrionario alterado. Al respecto, Navarro [2008] comenta: “Estos trastornos representan la mayor patología presente en los niños. No solamente por el número de niños afectados sino por la gravedad de los mismos que desafían la capacidad de los cardiólogos y cirujanos para su corrección. Al mismo tiempo que provoca una inquietud familiar sobre su gravedad”. La mayoría de las CC afectan una parte del corazón; las de afección múltiple suelen ser infrecuentes.

#### **Incidencia**

Aproximadamente el 0.8% de niños nacidos vivos presenta algún problema cardiovascular congénito; de los cuales un tercio requerirá de una intervención médica o quirúrgica como método correctivo y para prevenir el deceso del neonato (durante la primera semana de vida). Se estima que otro tercio requerirá de atención especializada en los primeros seis meses de vida y el resto en los primeros cinco o seis años [Navarro, 2009].

La incidencia de CC de los tipos severas y moderadas en el mundo es de alrededor de 6-8 por 1000 nacidos vivos; cuando se incluyen los defectos septales ventriculares leves y otros defectos menores la cifra asciende a 75 por 1000 nacidos

vivos [Hoffman y Kaplan, 2002]. En un estudio reciente, realizado en hospitales de la Ciudad de Toluca (Hospital Adolfo López Mateos y Hospital de Perinatología Mónica Pretelini), se encontró una incidencia de CC, de 7.4 por 1,000 nacidos vivos [Mendieta et al., 2011].

### **Tipos de cardiopatías congénitas**

De acuerdo a su gravedad, se han establecido tres grados o niveles de la afección [Hoffmann y Kaplan, 2002]:

- a) Severas:** Incluye los pacientes que se muestran severamente enfermos desde el nacimiento o en la infancia temprana y que requieren atención médica especializada y cirugía cardiovascular (a veces múltiples intervenciones).
- b) Moderadas:** Incluye los casos que requieren asistencia especializada pero menos intensa que los del primer grupo. El número de operaciones puede minimizarse y con frecuencia reducirse a intervenciones de cateterismo.
- c) Leves:** Estas son las más numerosas. Los pacientes con este tipo de cardiopatías suelen ser asintomáticos, y con cierta frecuencia remiten espontáneamente.

Las cardiopatías también pueden dividirse en cianógenas y acianógenas, de flujo pulmonar aumentado y flujo pulmonar disminuido.

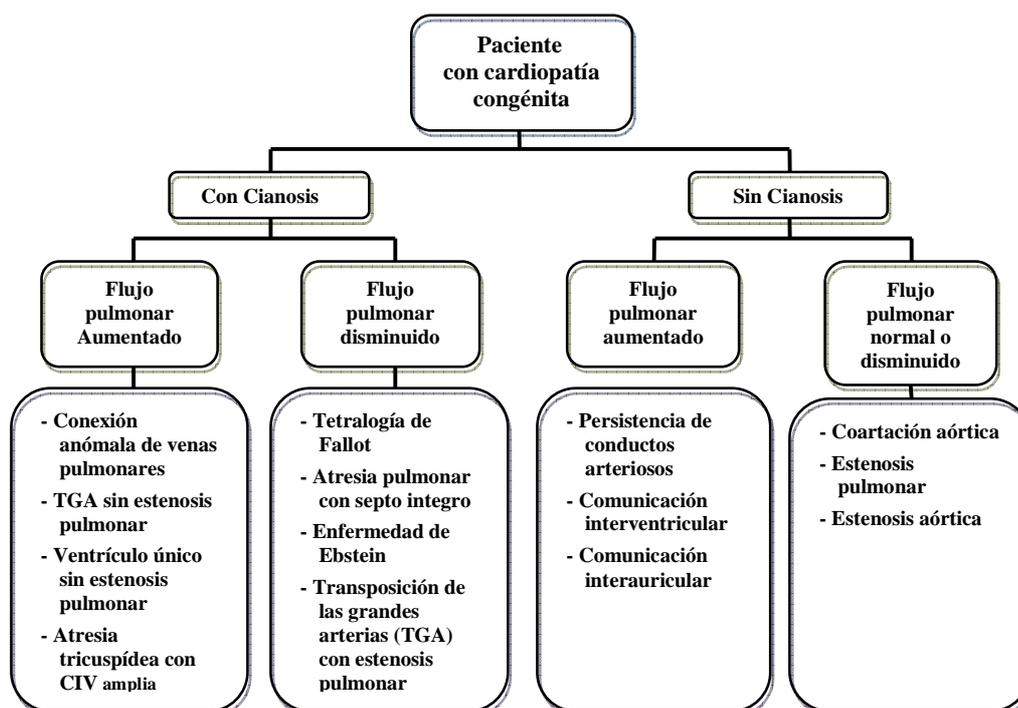
**Cianógenas (con cianosis):** Este tipo clínico de cardiopatías tienen cortocircuitos derecha-izquierda, donde la sangre venosa, que aún no ha sido oxigenada por los pulmones, pasa a la circulación sistémica y de ahí hacia los tejidos, lo cual provoca algún grado de cianosis (coloración azul-morada en los labios, mucosas y lecho ungueal).

Las cardiopatías cianógenas pueden considerarse per se como severas.

**Acianógenas (sin cianosis):** En estas no hay mezcla de sangre oxigenada y desoxigenada por tanto no se produce cianosis. “Este grupo de CC representa por lo menos el 50% de todos los casos... el corto circuito -en estas cardiopatías- se realiza de izquierda a derecha, es decir del circuito sistémico al circuito pulmonar” [Navarro, 2009].

En la figura 1 se muestran ejemplos de las principales cardiopatías cianógenas y acianógenas:

Figura 1. Esquema general de cardiopatías congénitas cianógenas y no cianógenas



Fuente: Mendieta et al., 2011.

A continuación se describen brevemente cada una de las anomalías o defectos.

**a) Cardiopatía cianógena con flujo pulmonar aumentado.** En éstas hay menos cianosis que en las anteriores pero producen sobrecarga ventricular, aumentando el

riesgo de insuficiencia cardíaca. Entre las más comunes se observan las siguientes:

- **Conexión anómala de venas pulmonares.** Representa el 1%, aproximadamente, de las CC. Consiste en una anomalía de conexión de las cuatro venas pulmonares al atrio izquierdo; las cuales, a su vez, están conectadas a una vena sistémica [Galletti y Ramos, 2013].
- **Transposición de las grandes arterias (TGA) sin estenosis pulmonar.** Se trata de un defecto o falla en la conexión entre los ventrículos (y sus arterias): la aorta (Ao) surge directamente del ventrículo derecho (VD) y, al mismo tiempo, la arteria pulmonar del ventrículo izquierdo [Sokolow y McIlroy, 1979]. En consecuencia, la sangre oxigenada del ventrículo izquierdo regresa nuevamente al pulmón donde se re-oxigena, en vez de dirigirse al resto del cuerpo. Del mismo modo, la sangre no oxigenada del VD se va, a través de la aorta, hacia el resto del cuerpo.
- **Ventrículo único sin estenosis pulmonar.** Se trata de un conjunto de lesiones complejas, donde la válvula auricular y la ventricular o una válvula aurículo-ventricular común se abren a una única cavidad ventricular; es decir, en este defecto se observa que el tabique ventricular no se desarrolló normalmente. Por lo general se presenta un ventrículo único; sin embargo, puede haber uno dos orificios aurículo-ventriculares [Friedberg, 1969].
- **Atresia tricuspídea con comunicación interventricular (CIV) amplia.** La descripción clásica de la atresia tricuspídea se refiere a la ausencia de la conexión aurículoventricular derecha [Braunwald, 2006]; es decir, aquí vemos que la válvula tricúspide del corazón no se ha desarrollado de manera

adecuada o, en definitiva, no existe. En consecuencia el flujo de sangre se encuentra obstruido desde la aurícula derecha (AD) al ventrículo derecho (VD).

**b) Cardiopatía cianógena con flujo pulmonar disminuido.** Estas son más cianóticas. En este grupo encontramos las siguientes:

- **Tetralogía de Fallot.** Se considera como la causa más común del denominado “niño azul” [Guyton y Hall, 2002]. En este padecimiento se observa una combinación de cuatro defectos o anomalías cardíacas: un orificio en el tabique entre los ventrículos; la pared del ventrículo derecho se encuentra engrosada; la aorta está desplazada, y la válvula pulmonar estrechada. Este padecimiento necesariamente requiere de corrección quirúrgica [Guadalajara, 2012].
- **Atresia pulmonar con septo íntegro (APSI).** Esta anomalía se distingue por la presencia de una obstrucción en la salida del VD (de hecho no hay válvula pulmonar); lo que bloquea el paso de la sangre a los pulmones. Sin embargo, dado que el ductus arterioso permanece abierto, la sangre llega a los pulmones. Se requiere de intervención quirúrgica [Vynn y Havranek, 1996].
- **Enfermedad de Ebstein.** Es un defecto cardíaco considerablemente raro (el 1% de los pacientes con CC). Aquí algunas partes de la válvula tricúspide son anormales; las inserciones de la válvula tricúspide se encuentran desplazadas hacia el ventrículo derecho. También se observa una obstrucción, de carácter variable, en la salida del flujo pulmonar [Sokolow y McIlroy, 1979].

- **Transposición de las grandes arterias (TGA) con estenosis pulmonar.** Se trata de un defecto donde la aorta emerge completamente (o en mayor parte) del VD, y la arteria pulmonar emerge por completo (o principalmente) del VI (Discordancia ventrículo arterial). La estenosis se produce por fusión de las comisuras; se observa que en un 20% de casos la válvula es bicúspide; en otro 10%, se observa la presencia de unas valvas muy gruesas, displásicas, con una mínima o nula fusión valvular.

En este caso el conducto arterioso permite que la sangre circule libremente hacia los pulmones. Una vez que los pulmones se llenan de aire (después del nacimiento), ya no es necesario el conducto arterioso (este generalmente se cierra uno o dos días después del nacimiento); además, se observa hipertrofia severa en el ventrículo derecho, con una cavidad más pequeña de lo normal [Chorro et al., 2007].

**c) Cardiopatía acianógena con flujo pulmonar aumentado.** Entre las principales encontramos:

- **Persistencia del conducto arterioso.** Es una afección en donde el conducto arterioso no se cierra; lo que genera un flujo anormal de sangre entre la aorta y la arteria pulmonar [Guadalajara, 2012].
- **Comunicación interventricular (CIV).** Esta es la cardiopatía más común al nacer. Se debe a la presencia de un orificio que comunica a los dos ventrículos. Existen diferentes tipos de CIV, dependiendo de su ubicación dentro del tabique interventricular; por orden de frecuencia encontramos: CIV membranosas o perimembranosas (cercanas a la válvula tricúspide); CIV

musculares (localizadas en el septo muscular); CIV subpulmonares; y CIV tipo canal [Braunwald, 2006].

- **Comunicación interauricular (CIA).** De manera similar a la anterior, se trata de un orificio que comunica las dos aurículas, permitiendo el paso de sangre entre ellas [Braunwald, 2006].

#### **d) Cardiopatía acianógena con flujo pulmonar normal o incluso disminuido.**

Estas anomalías se dividen en:

- **Coartación aórtica.** En estos casos una breve sección de la aorta es más estrecha, lo que reduce el flujo sanguíneo hacia la parte inferior del cuerpo. De acuerdo a Ruesga y Saturno [2011] “La coartación de la aorta es una estenosis en la parte superior de la aorta descendente distal a la emergencia de la arteria subclavia izquierda”. El paciente puede estar pálido y presentar dificultades para respirar o alimentarse. Generalmente es necesario corregirlo con cirugía [Espino, 2009].
- **Estenosis pulmonar.** Se trata de una alteración de la válvula cardiaca que compromete a la válvula pulmonar. Se presenta cuando la válvula no se puede abrir lo suficiente, generando un menor flujo de sangre hacia los pulmones [Sociedad Mexicana de Cardiología, 2007].
- **Estenosis aórtica.** La válvula aórtica no se abre completamente, de modo que disminuye el flujo de sangre desde el corazón hacia la circulación sistémica (por el paulatino estrechamiento, se llega a incrementar, en el VI, la presión de bombeo de la sangre a través de la válvula) [Sociedad Mexicana de Cardiología, 2007].

## **Causas**

En la mayoría de los casos su origen resulta desconocido; no obstante, se estima que entre los riesgos para el desarrollo de estos defectos se encuentran los factores genéticos, el medioambiente o, en específico, los provocados por los teratógenos. Por ejemplo: infecciones virales (como la rubéola) durante el primer semestre del embarazo (cuando se está formando el corazón); padecimientos de diabetes mal atendidos durante la gestación; incluso alteraciones cromosómicas, como la que produce el síndrome de Down [Espino, 2009].

Con respecto a lo anterior, se ha observado que algunas de las malformaciones congénitas del corazón son hereditarias; ejemplo de ello son ciertos casos de gemelos idénticos o de generaciones sucesivas con estos padecimientos. De hecho, los hijos de personas que presentan este problema, y que fueron tratadas quirúrgicamente, tienen una probabilidad aproximadamente 10 veces mayor de padecer una cardiopatía congénita que el resto de los niños. También se llega a asociar su frecuencia con otros defectos congénitos corporales [Guyton y Hall, 2002].

### **1.2 Efectos sobre el Sistema Nervioso Central**

Los efectos pueden ser variados, no obstante, el retardo del neurodesarrollo constituye la morbilidad más frecuente para los niños de edad escolar con cardiopatías congénitas [Bellinger et al., 2003a; Wernovsky et al., 2005].

Las complicaciones neurológicas se presentan en el 25% de los casos de cardiopatía no operada y, asimismo, un porcentaje de los niños con cardiopatía presentan malformaciones del sistema nervioso central [Palencia, 2002].

Estudios realizados en diversas instituciones han encontrado en estos niños inteligencia relativamente conservada, pero una alta frecuencia en trastornos como déficit de atención, alteraciones en las funciones ejecutivas, el lenguaje, la coordinación motora fina y la gruesa, así como en la integración visomotora [Palencia, 2002]. Por otra parte, los niños con cardiopatías quirúrgicas, especialmente aquellas cirugías que se hacen con circulación extracorpórea e hibernación, reciben una importante agresión al cerebro ya que durante el acto quirúrgico puede comprometer la circulación cerebral.

El cerebro constantemente requiere de un aporte de glucosa y oxígeno, dado que no es capaz de almacenar adecuadamente los productos que necesita para llevar a cabo su metabolismo. Por otra parte, la glucosa es el principal nutriente empleado por el cerebro maduro para la producción de energía y para la síntesis de neurotransmisores.

Con respecto a los padecimientos de las cardiopatías, se aprecia que el corazón no puede cumplir eficazmente su función de hacer llegar glucosa y oxígeno al cerebro, generando así diferentes perturbaciones de tipo neurológico [Palencia, 2002].

### **1.2.1 Cognición**

De acuerdo a Dorsch [2002], la cognición es un “Termino común para designar todos los procesos o estructuras que se relacionan con la conciencia y el conocimiento, como la percepción, el recuerdo (reconocimiento), la representación, el concepto, el pensamiento, y también la conjetura, la expectativa, el plan”; se agrega la capacidad de concebir (o idear), el razonamiento, etc. [Rever, 1995].

La cognición incluye procesos constituyentes como la percepción, atención, memoria, aprendizaje, comprensión y producción del lenguaje, solución de problemas, creatividad, toma de decisiones y razonamiento, además de las funciones ejecutivas [Silva, 2011].

Toda vez que la atención es uno de los procesos básicos necesarios para la consecución eficiente del resto de los procesos cognitivos, en la presente investigación el interés se orientó a identificar las afecciones en estas áreas. A continuación se hace una breve descripción de los procesos de atención, memoria, y se incluye a las funciones ejecutivas.

### **1.2.2 Atención**

El estudio de la atención es uno de los fenómenos de mayor interés en ciencias del comportamiento y neurociencias. Los antecedentes de su estudio, formal y sistemático, los encontramos desde las antiguas aproximaciones filosóficas, y posteriormente fisiológicas (a partir del siglo XVII), hasta el establecimiento de los rigurosos métodos científicos de la psicología: comenzando por las primeras escuelas psicológicas como el estructuralismo y el funcionalismo, llegando a los enfoques y estudios experimentales de la psicología conductista, cognitiva, y de la neuropsicología [Sanz, Pollán y Garrido, 2006]. Sin embargo, entre los aportes más destacados están los relacionados con la escucha dicótica [González y Ramos, 2006].

Se han propuesto diversas definiciones de atención, pero la mayoría concuerdan en que se trata de un proceso mediante el cual logramos seleccionar, de manera

preferencial, una parte de la información que percibimos sobre otra menos relevante, ya sea consciente o inconscientemente. Al atenuar o disminuir el grado de intensidad de una gran cantidad de estímulos externos (como las sensaciones) e internos (pensamiento o recuerdos, etc.), podemos atender aquellos que son de nuestro interés. Al aumentar nuestro nivel de atención a un estímulo dado (concentración), se incrementa la probabilidad de respuesta y precisión a estímulos que nos atraen. Dicho incremento anticipa y allana los procesos de la memoria: se puede recordar mejor aquello a lo que ponemos atención que a lo que se ignora [Sternberg, 2011].

Sobre su etimología, Sanz, Pollán y Garrido [2006] comentan que “El término *atender* procede del latín *attendere* (ad, ‘a, hacia’ y *tendere*, ‘extender’)”, por tanto, refiere a la acción de atender. Otras definiciones, establecidas como constructos, identifican a la atención como: actitud consciente dirigida a la observación de una cosa (un objeto, un proceso, una idea, etc.), gracias a la cual tiene lugar la apercepción del objeto [Dorsh, 2002]. También se le considera como un mecanismo cognitivo cuyas operaciones están determinadas, tanto por la orientación concreta hacia un estímulo derivado de la motivación y situación en que nos encontremos, como por las características del propio estímulo de la situación [Munar, Rosselló y Sánchez, 1999]. Para algunos autores, la atención es el aspecto selectivo de la percepción [Zarzar, 2006].

El estudio de atención implica, a su vez, el de procesos como la *conciencia*; ésta incluye sentimientos de “estar al tanto” (consciente) y del contenido de la conciencia, y por ende puede ser el centro de la atención. La atención y la conciencia, asimismo, comprenden dos conjuntos que se superponen de manera parcial, y definen un nivel

de atención consciente y otro a nivel inconsciente [Sternberg, 2011]. También se ha identificado otro nivel más básico de conciencia: *preconsciente*. Su concepción y estudio se realiza por medio del proceso conocido como *preparación*. Este último es una condición que nos predispone o anticipa a responder ante un estímulo dado, y se presenta cuando el reconocimiento de ciertos estímulos se ve influido por la presentación previa de estímulos iguales o similares.

Por otro lado, el estudio del mecanismo de la atención (al igual que otros procesos cognitivos) implica diferenciar si se requiere o no, para su manifestación, un control consciente; es decir, identificar si son procesos controlados (conscientes) o automáticos, como se describe a continuación:

- **Procesos controlados (conscientes).** Son aquellos que son accesibles al control consciente, y que requieren de un mayor esfuerzo. Se realizan de manera serial o en secuencia. Este tipo de control es indispensable ante tareas complejas o novedosas [Munar, Rosselló y Sánchez, 1999].
- **Procesos automáticos.** No implican un control consciente (no es necesario estar al tanto de su ejecución). Requieren de un mínimo esfuerzo; resultan de la práctica. Nos permiten realizar tareas rutinarias de manera eficiente y con un mínimo de fatiga. Además, no consumen atención, y no presentan las limitaciones de la memoria de corto plazo; también pueden modificarse con facilidad (algunos de estos procesos aparecen, incluso, a las pocas horas del nacimiento) [Sanzs, Pollan y Garrido, 2006].

Sternberg [2011], asimismo, menciona que la atención consciente desempeña cuatro

funciones principales:

- **Detección de señales.** Advertir o notar la aparición de un estímulo en particular o señal, por medio de la *vigilancia*, incluso después de comenzar a percibir fatiga (debido a la ausencia prolongada de dicha señal). En esta teoría se trata de explicar la función de los factores psicológicos, en el juicio acerca de que si un estímulo está presente o ausente [Feldman, 2004].
- **Atención selectiva.** Decisión de enfocarnos en algunos estímulos e ignorar otros. Nos permite seleccionar la información de interés por medio de atender únicamente a los estímulos pertinentes para la actividad que estemos ejecutando, a la vez que se inhibe la respuesta al resto de los estímulos presentes [Soprano, 2009].
- **Atención dividida.** Asignación decidida y estimada de nuestra atención (y recursos) para coordinar nuestro desempeño en más de una tarea a la vez. Ello implica un procesamiento de información en paralelo, ya que la atención se encuentra orientada a dos o más fuentes de estímulos al mismo tiempo [González y Ramos, 2006].
- **Búsqueda.** Buscar una señal entre los distractores.

### **Elementos cerebrales en la atención.**

González y Ramos [2006] destacan que los mecanismos neuronales estudiados en la atención se fundamentan en los dos modelos teóricos:

#### ***Selección temprana.***

También llamada teoría del filtraje, elaborada por Broadbent, establece que todo

estímulo que es identificado por el sistema nervioso, se procesa hasta el punto en el que ciertos atributos físicos son analizados y representados explícitamente. Esto es, el sistema que identifica un estímulo, es capaz de sostener y procesar un sólo estímulo a la vez. De modo que se establece un tipo de mecanismo de filtraje que, después de un previo proceso de análisis de los atributos o propiedades de un estímulo dado, continua el proceso selectivo (identificado también como filtro selectivo).

Esta teoría sostiene que existe una limitación en la capacidad del sistema (filtro selectivo) para llevar a cabo diversas discriminaciones de manera simultánea; es decir, se restringe el procesamiento en paralelo al análisis de las características físicas del estímulo entrante.

Este modelo, además, instituye una secuencia en el procesamiento de la información donde la selección precede a la identificación [Pashler, 1999, citado en González y Ramos, 2006]. También establece que los procesos perceptuales operan en paralelo, y que el proceso involucrado en la identificación del estímulo, es serial.

### ***Selección tardía.***

Como lo señalan González y Ramos [2006], esta teoría propone que la identificación de objetos familiares se lleva a cabo de manera no selectiva y sin limitación alguna con respecto a la capacidad de procesamiento. Aquí la cantidad de entradas sensoriales no modifica la extensión del procesamiento involucrado en la recepción de los estímulos por los órganos de los sentidos, ni tampoco afecta el tiempo que toma este para producirse. En todo caso la única limitación en la capacidad de

procesamiento, de acuerdo a este modelo, se ubica después de completar el análisis.

### **Evaluación de la atención**

La atención es una manifestación del comportamiento interno cuya medición se realiza de manera indirecta. Castillo [2009] resume cuatro niveles de las manifestaciones de la atención que son susceptible a medición:

- *Nivel fisiológico*
- *Nivel de conductas motoras*
- *Nivel de la actividad cognitiva*
- *Nivel de la experiencia interna*

A continuación, por la naturaleza de la presente investigación, nos referiremos a los relacionados con los niveles fisiológicos y de la actividad cognitiva.

**Nivel fisiológico.** El proceso de atención involucra una serie de activaciones en el sistema nervioso, central y periférico, y al nivel del córtex. Estos cambios se pueden observar de dos formas:

- **Cambios en sistema circulatorio sanguíneo cerebral en el SNC.** Por medio de registros o técnicas de neuroimagen como la *resonancia magnética funcional* (RMF), *tomografía axial computarizada* (CAT) o *tomografía axial por emisión de positrones* (TEP).
- **Cambios en el córtex.** Los procesos atencionales también se pueden medir por medio de registros electrofisiológicos como el electroencefalograma (EEG) y los potenciales relacionados con eventos (PREs).

Gracias a los estudios con métodos electrofisiológicos ha sido posible demostrar que la atención modula el procesamiento en áreas sensitivas de procesamiento inicial (corteza visual primaria), no obstante, la señal de la atención, posiblemente, se genera por un procesamiento en los lóbulos parietales y frontales. Asimismo, las áreas frontal y parietal (asociadas con la atención) se encuentran separadas en dos sistemas neurales (interconectadas). También se observa que el sistema más dorsal se encuentra tanto íntimamente relacionado en la atención endógena, como conectado cercanamente con los sistemas motores que controlan los movimientos oculares, de otras partes corporales.

De acuerdo a Smith y Kosslyn [2008] “Este sistema subyace a la selección voluntaria de información pertinente y a su conversión en acciones diferenciadas, como mover los ojos hacia una persona vestida de verde. El sistema más ventral responde a la aparición de nuevos estímulos exógenos, como el sonido de la rotura de cristales, y este sistema puede modular, y ser modulado, por señales procedentes del sistema dorsal. Los resultados sugieren que el sistema cerebral de atención implica áreas estrechamente interconectadas que interaccionan para producir una selección eficaz de la información pertinente”.

Por otra parte, los estudios de la atención con métodos electrofisiológicos pueden tener una amplia gama de aplicaciones como la detección de deficiencias cognitivas en niños en etapa escolar (lo que permite el desarrollo de programas de intervención para la mejora del rendimiento académico) [Silva et al., 2010; Wittrock y Baker, 1998].

**Nivel de actividad cognitiva.** Las funciones cognitivas, al ser procesos del comportamiento interno, se suelen medir por medio de manifestaciones conductuales susceptibles a observación directa. Estas pueden ser motoras o verbales. Castillo [2009] señala seis tipos de tareas para medir la atención: *Tiempos de reacción, Detección, Discriminación, Recuerdo, Reconocimiento, y Búsqueda.*

Estas tareas se pueden medir de manera sistematizada (protocolos estandarizados) con herramientas psicológicas como las pruebas psicométricas o de manera cada vez más frecuente con baterías neuropsicológicas.

En los últimos años el estudio de la cognición ha tenido un indiscutible protagonismo gracias a los fructíferos estudios de las bases neuronales de la atención y los mecanismos involucrados; lo que incluye las implicaciones directas en los procesos de la memoria. La atención prepara el camino para los procesos de memoria.

### **1.2.3 Memoria**

Es uno de los procesos cognitivos más estudiados y gracias al desarrollo de recursos tecnológicos sofisticados, actualmente se cuenta con aproximaciones más certeras sobre su naturaleza y funcionamiento.

#### **Definición**

“La memoria es el medio por el cual retenemos y recurrimos a nuestras experiencias previas para utilizar esa información en el presente” [Tulving, 2000; Tulving y Craik, 2000; citados en Sternberg, 2011]. También se puede definir como un proceso de mecanismos dinámicos que se encuentran asociados con el almacenamiento,

retención y recuperación de la información, apoyados en la experiencia previa. Rever [1995] señala que el término, *memoria*, puede incluir las siguientes definiciones: a) función mental de retener información procedente de los estímulos, eventos, imágenes, ideas, etc. después de que los estímulos originales ya no están presentes; b) se trata de un “hipotético” sistema de almacenamiento en la mente/cerebro que guarda o contiene esta información; c) la información así retenida.

Para poder comprender los elementos que componen a este proceso, conviene identificar las estrategias utilizadas para su estudio:

### **Tareas utilizadas para medir la memoria**

En el estudio de la memoria, los investigadores han ideado diversas tareas que requieren que los participantes recuerden información casual (números o letras) de diferentes formas; de este modo se han identificado dos elementos, que describiremos a continuación:

- **Recuerdo.** Reproducir un hecho, una palabra o algún otro elemento de la memoria [Feldman, 2004].
- **Reconocimiento.** Elegir o identificar de alguna forma un elemento previamente aprendido; es decir, esta tarea requiere identificar un objeto previamente visto [Dennis, 2002].

Estas tareas están relacionadas, a su vez, con la memoria explícita y la memoria implícita

- **Memoria explícita.** Involucra el recuerdo consciente: elementos, hechos, palabras o ilustraciones de un determinado conjunto de elementos previamente

experimentados. También se refiere a la representación consciente (de eventos pasados). Aquí el efecto de la experiencia pasada adquiere la forma de colecciones de experiencias personales (memoria episódica) o memoria consciente para conocimiento impersonal de los hechos y conceptos (memoria semántica) [Dennis, 2002].

- **Memoria implícita.** Se utiliza información sin estar conscientes de ello: representación no consciente de eventos pasados. De hecho, aunque las personas no tienen conciencia de sus recuerdos, éstos pueden afectar a su comportamiento y desempeño posterior [Feldman, 2004].

### **Modelos explicativos de la memoria.**

Para explicar la naturaleza de la memoria se han desarrollado varios modelos: desde los expuestos por William James (1890/1970), quien definió a la memoria primaria (información temporal, del momento), y la memoria secundaria (información que permanece en el tiempo), o la teoría de tres almacenes de memoria, de Richard Atkinson y Richard Shiffrin (1968), actualmente asimilados como memoria sensorial, memoria de corto plazo, y memoria de largo plazo. Otros modelos, como el de George Sperling (1960), hacen mención de un almacén icónico de memoria [Smith y Kosslyn, 2008].

A continuación se describen, de manera general, los modelos más importantes en la actualidad:

**1. Modelo multialmacén.** Este modelo responde a un enfoque estático y estructural de la memoria; constituye una de las primeras explicaciones al respecto formuladas

por el cognoscitivismo, y reestructuradas en los años sesenta [Sanz, Pollán, y Garrido, 2006].

Se compone por tres tipos de almacenes:

- **Almacén sensorial.** Es el registro de la información percibida por los sentidos, y guardada durante un brevísimo periodo de tiempo [Sanz, Pollán, y Garrido, 2006]. Nos permite mantener en la mente una percepción o una experiencia durante unos cuantos segundos [Zarzar, 2006].
- **Almacén de corto plazo (memoria).** Nos permite recordar cosas por más tiempo, durante horas o incluso días [Zarzar, 2006]. Según Navarro [2008] tiene una capacidad limitada y persiste sólo durante unos minutos u horas.
- **Almacén de largo plazo.** Este concepto está inspirado en el modelo de información [Dorsch, 2002]. Se refiere al almacén donde guardamos, casi indefinidamente, el total de los conocimientos que poseemos sobre el mundo y sobre nosotros mismos. Nos permite resolver problemas, razonar, formular hipótesis, aplicar principios y reglas a nuevas situaciones y elaborar productos útiles para nosotros y para la sociedad [Sanz, Pollán, y Garrido, 2006].

**2. Modelo de los niveles de procesamiento.** Plantea que la memoria no comprende ningún número específico de almacenes separados, si no que más bien varía a lo largo de una dimensión continua, en términos de profundidad de la codificación: hay un infinito número de niveles de procesamiento en que pueden codificarse los elementos sin que existan límites entre los niveles. A su vez, este se compone de los siguientes niveles:

- *Físico*

- *Fonológico*
- *Semántico*

**3. Modelo integrador: La memoria de trabajo.** Este modelo probablemente es el más utilizado, el de mayor aceptación por los científicos. De hecho, los psicólogos que lo utilizan mantienen una perspectiva distinta de la memoria de corto y largo plazo (expuesta por Atkinson y Shiffrin). La diferencia estriba en la consideración alterna de la memoria de trabajo; al respecto, Doshier [2003, citado en Sternberg, 2011] señala: “Ésta sólo contiene la parte de la memoria de largo plazo que se activó, o se hizo consciente, más recientemente, y traslada esos elementos activados dentro y fuera del almacenamiento breve de la memoria temporal”.

Con respecto a la memoria de trabajo, se considera particularmente importante para la regulación, orientación de la conducta en ejecución, y en los procesos mentales. Por otra parte, se estima a la memoria de corto plazo como un concepto más inclusivo de la memoria de trabajo. Su contenido es temporal y cambia constantemente. Comprende dos componentes: *a) espacio de trabajo* (almacén temporal general) y *b) función ejecutiva* que coordina de manera global las actividades de la memoria de trabajo [Dennis, 2002].

Baddeley y Hitch [1974] y Alan Baddeley [2010], propusieron un modelo integrador de la memoria que sintetiza el modelo de la memoria de trabajo con el modelo de procesamiento. Aunque consideran a éste último como una extensión, más que un remplazo del primero.

Este modelo comprende los siguientes cuatro niveles:

- **Agenda visoespacial.** Conserva por un lapso breve algunas imágenes visuales.
- **Bucle fonológico.** Mantiene por corto tiempo el habla interna para la comprensión verbal y el repaso acústico.
- **Ejecutivo central.** Coordina las actividades de atención y determina las respuestas. Es fundamental para memoria de trabajo, ya que es el mecanismo de entrada que decide qué información procesar más a fondo y cómo hacerlo; además, de qué recursos asignar a la memoria y tareas relacionadas. También interviene en el razonamiento y comprensión de orden superior y es crucial para inteligencia humana [Sternberg, 2011].
- **Sistemas esclavos subsidiarios.** Estos realizan otras tareas cognitivas o perceptuales.

Actualmente se incluye otro elemento:

- **La interfaz episódica.** Consiste en un sistema de capacidad limitada; puede enlazar la información de los sistemas subsidiarios con la memoria de largo plazo en una representación episódica como un todo [Sternberg, 2011]. Este componente integra información de diferentes partes de la memoria de trabajo (visoespacial y fonológica) para darle un sentido coherente. Esta incorporación nos permite resolver problemas y revalorar experiencias previas con un conocimiento más reciente.

**4. Sistemas múltiples de memoria.** Este modelo sostiene que en el almacenamiento y recuperación de la información, están involucrados múltiples

sistemas. Dicha postura es plenamente compatible con el modelo de la memoria de trabajo. Experimentalmente se ha demostrado la existencia de por lo menos dos sistemas separados de la memoria explícita: memoria semántica y la memoria episódica [Sternberg, 2011].

*Memoria episódica.* Se refiere a la memoria involucrada en los detalles biográficos y particulares de nuestras vidas: recuerdos personales de nuestras experiencias y hechos [Feldman, 2004].

*Memoria semántica.* Se trata de la información general, relacionada con nosotros, de manera consciente, a una experiencia personal. “Memoria para el conocimiento y hechos generales acerca del mundo, al igual que para las reglas de lógica que se emplean para deducir otros hechos” [Feldman, 2004].

La primera almacena sucesos o episodios que experimentamos personalmente; la segunda, el conocimiento general del mundo [Dennis, 2002].

**5. Modelo de procesamiento distribuido en paralelo.** También conocido como el *modelo conexionista de procesamiento distribuido en paralelo*; establece que existe una clave para la representación del conocimiento: conexiones entre diversos nodos (y no en nodos individuales). En este modelo se hace una analogía con el funcionamiento de los sistemas computacionales; no obstante, se menciona que el encéfalo, a diferencia de una computadora convencional, no tiene un sólo procesador. Se establece que muchos procesos se desarrollan en paralelo aunque el flujo de la experiencia consciente parece ser serial. Existe, según Broadbent (1986) [citado en Johnson, 1994], un flujo de información que pasa a través de una serie de fases que van desde los sentidos hasta la memoria de largo plazo.

Por último, para tener una idea, más o menos holística de los componentes de la memoria, conviene enunciar los principales procesos al respecto.

### **Procesos de la memoria**

Los psicólogos cognoscitivos han identificado tres operaciones comunes de memoria; cada una representa una etapa en el procesamiento de la misma.

**Codificación.** Transformación de los datos sensoriales en una forma de representación mental.

**Almacenamiento.** Sistema donde se conserva la información codificada en la memoria.

**Recuperación.** Extrae o utiliza la información almacenada en la memoria.

### **Elementos cerebrales en la memoria de trabajo**

Se considera que ciertos mecanismos de almacenamiento están implicados en el mantenimiento de la memoria de trabajo. Dichos mecanismos podrían estar basados en la actividad de la corteza prefrontal: se ha observado una actividad sostenida elevada en las neuronas prefrontales durante periodos de demora en tareas de memoria de trabajo. Posiblemente, esta área tiene fuertes implicaciones en los casos donde la información previamente almacenada debe mantenerse resguardada de fuentes de interferencia. Incluso, se ha observado un aumento de esta actividad cuando se incrementa la cantidad de elementos que se han de mantener simultáneamente. Smith y Kosslyn [2008], señalan que "Modelos computacionales detallados han sugerido que el almacenamiento activo en la corteza prefrontal podría

surgir de la actividad de volver a hacer circular la información entre redes locales de neuronas”.

Al igual que en el estudio de la atención, los métodos neuropsicológicos resultan de inestimable valor para entender la naturaleza de la memoria. De hecho, uno de los respaldos científicos más sólidos para establecer la distinción de entre la memoria de trabajo y la de largo plazo es producto de la investigación neuropsicológica [Sternberg, 2011].

#### **1.2.4 Funciones ejecutivas**

##### **Definición**

Las funciones ejecutivas (FE) entrañan procesos cognoscitivos (PC) de un elevado nivel de complejidad, o dentro de las funciones corticales superiores [Portellano, Mateos, y Martínez, 2009; Pérez, Escotto, y Arango, 2015]. Se consideran la base de la conducta y constituyentes de los PC que implican el principal distintivo entre el humano y resto de los organismos: “son las que hacen al individuo específicamente humano, independiente y dueño de su vida” [Arnedo, Bembibre, y Tribiño, 2012], y le permiten adaptarse a los eventuales cambios del entorno.

En rigor, señalan Trápaga et al [2018], las FE son un constructo teórico establecido por la neurologa estadounidense Muriel D. Lezak (1982), quien las puntualizó como las capacidades para formular objetivos y planear de manera optima: están implicadas en la ejecución de una conducta eficaz, creativa y socialmente productiva. Sholberg y Mateer [1989, citados en Trápaga et al., 2018] agregan que dichas funciones representan una serie de PC que implican anticipación, elección de

objetivos, planificación, selección de la conducta, autoregulación, autocontrol y el uso de realimentación (feedback). Su último fin es el control del comportamiento.

Adicionalmente, Pérez, Escotto, y Arango [2015], destacan que las FE están intrínsecamente relacionadas en la resolución de situaciones novedosas, imprevistas o cambiantes. Es decir, no sólo abarcan PC sino también respuestas afectivas que posibilitan llevar a cabo acciones orientadas a la solución de problemas, en situaciones nuevas y complejas. Van más allá de las respuestas automáticas: son procesos que allanan la adaptación a situaciones novedosas.

### **Características**

De acuerdo a Pérez, Escotto, y Arango [2015], pueden agruparse los siguientes componentes en las FE:

- *Capacidades necesarias para formular metas.*
- *Facultades implicadas en la planificación de los procesos y las estrategias para lograr objetivos.*
- *Habilidades implicadas en la ejecución de los planes.*
- *Reconocimiento del logro / no logro y de la necesidad de modificar la actividad, detenerla o generar nuevos planes y esquemas de acción.*

Estas funciones están mediadas por la región prefrontal y, como se mencionó anteriormente, regulan la cualidad de la expresión conductual: están implicadas también en la iniciativa y el autocontrol del comportamiento por medio de la flexibilidad del pensamiento. En general, se asocian con la coordinación de la cognición y emoción [Flores y Ostrosky, 2012].

Por otra parte, las FE están relacionadas con las decisiones voluntarias que, a su vez, parten de una intención; es decir, la consecución de un objetivo específico. Esto requiere el establecimiento de una estrategia o un plan de acción, lo que implica un control atencional determinado. En consecuencia, resulta imperioso que el nivel de alerta de la corteza cerebral tenga un nivel de intensidad suficiente para que se realice dicho plan de acción. “Por esta razón, la atención de ser considerada indiscutiblemente como la puerta de entrada del conocimiento, ya que facilita el desarrollo eficaz de nuestras acciones, así como la correcta actividad de las funciones mentales complejas” [Portellano, Martínez y Zumarraga, 2009].

Dado que no todos los planes y acciones tienen el mismo grado de complejidad, la ejecución de actividades conocidas, familiares o incluso rutinarias, implican una baja actividad metabólica en las áreas prefrontales. Por el contrario, aquellas actividades que resultan novedosas, exigen una mayor cantidad de recursos cognitivos, lo que eleva considerablemente la actividad metabólica prefrontal (específicamente en el área dorsolateral).

Así, de acuerdo a Portellano, Martínez y Zumarraga [2009], las actividades novedosas y complejas estimulan el desarrollo de la capacidad para generar: conceptos, juicio, razonamiento, estrategias para plantear problemas, la construcción de hipótesis, la generación de estrategias y el establecimiento de planes; se pueden incluir, la flexibilidad mental y atención sostenida. Las FE son necesarias para programar acciones de este tipo, ya que su carácter supramodal permite supervisar el resto de las áreas de la corteza cerebral y consecuentemente organizar la conducta humana.

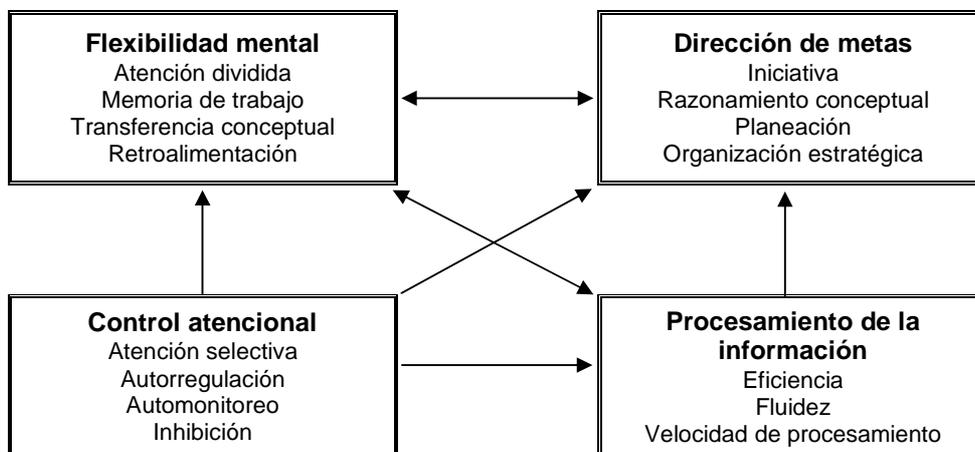
En la tabla 2.1 se muestran los principales procesos incluidos en estas funciones:

**Tabla 2.1. Principales procesos incluidos en las FE**

Memoria prospectiva	Inteligencia fluida
Memoria operativa	Formación de nuevos conceptos
Metacognición	Abstracción
Motivación	Razonamiento
Fluidez verbal	Pensamiento divergente
Regulación emocional	Creatividad
Empatía	Regulación atencional
Autoconciencia	Flexibilidad mental
Comportamiento ético	Memoria de contexto
Interacción social	

**Fuente: Portellano, Martínez y Zumarraga, 2009.**

González [2015] establece un modelo de las FE basado en la propuesta de Anderson (ver figura 2.2), quien a su vez, describe a las FE como un “paraguas”: incorpora diversos procesos interrelacionados, responsables de la conducta dirigida a metas, y agrega que estos procesos ejecutivos son esenciales para la síntesis de estímulos externos, formación de objetivos y estrategias, preparación de la actividad y verificación de planes y acciones.

**Figura 2.2 Modelo de las FE propuesto por Anderson**

Fuente: González, 2015.

### Elementos cerebrales en las FE.

Se ha observado, a lo largo de la historia de la neuropsicología, que las FE han tenido diferentes acepciones y clasificaciones [Trápaga et al., 2018]; sin embargo, gracias al desarrollo de las técnicas de registro en el área de las neurociencias, particularmente de la neuroimagen funcional y los registros electrofisiológicos, se ha obtenido una ventana de estudio más amplia y eficiente sobre el funcionamiento de los lóbulos prefrontales. Consecuentemente, esto ha incrementado el interés y comprensión del funcionamiento de las FE.

Por otra parte, por medio de las evidencias cerebrales (neuroimagen) neuropsicológicas-cognitivas y estadísticas [Pérez, Escotto, y Arango, 2015], se ha encontrado que las FE presentan un desarrollo acelerado en la infancia, con una meseta en la adolescencia temprana y media (con algunas excepciones) [Flores y Ostrosky, 2012]. Ello se debe a que el modelado de la corteza cerebral se produce a lo largo de la infancia y en sentido postero-anterior; esto es, primero se consolida el

proceso de maduración neuropsicológica en el lóbulo occipital y progresivamente se expande hacia las zonas anteriores de la corteza cerebral. De modo que el área prefrontal resulta ser la última región cerebral (del humano) en la que el desarrollo neuromadurativo se completa. Dicha maduración se alcanza hasta el final de la adolescencia [Portellano, Martínez, y Zumarraga, 2009].

Durante el desarrollo, la maduración de las habilidades está relacionada con la interacción entre el individuo y el medio circundante. Estas habilidades, referidas a las FE, le permiten al niño controlar los eventos del entorno de manera óptima. Según Arnedo, Bembibre y Tribiño [2012], existen tres momentos de gran crecimiento en las conexiones neuronales, desde las cortezas parietales, temporales y occipitales hacia los lóbulos frontales:

- *De 1 a 5 años*
- *De 5 a los 10 años*
- *De 10 y los 14 años*

Después de los 14 años, la región de los lóbulos frontales continúa su desarrollo hasta los 40 años aproximadamente. No obstante, el funcionamiento óptimo no depende tanto de la cantidad (o génesis) de conexiones sino del refinamiento (calidad de las conexiones). Así, “la poda, la maduración y la mielinización de las fibras frontocorticales se correlacionan con la adquisición de las funciones ejecutivas” [Arnedo, Bembibre, y Tribiño, 2012].

### **1.3 Sistemas de medición electrofisiológica**

Para estudiar los mecanismos cerebrales relacionados con los procesos cognitivos, como la atención o la memoria, se han utilizado diversas estrategias experimentales, las cuales reflejan los diferentes niveles de análisis que existen en áreas de ciencias como la psicología y neurociencias en general.

Las técnicas electrofisiológicas como los estudios de actividad unitaria y de potenciales relacionados con eventos (PREs) permiten explorar con alta confiabilidad los mecanismos neuronales que subyacen a estos procesos [González y Ramos, 2006].

Los PREs permiten identificar aquellos cambios resultantes de la actividad bioeléctrica relacionados en el tiempo con un estímulo que los activa o dispara y que están enlazados a un proceso de tipo sensorial, perceptual, motor, o cognoscitivo.

Los PREs son fluctuaciones de voltaje producidas por grupos de neuronas ubicados en diferentes regiones cerebrales que se encuentran asociadas con diversos procesos sensoriales, motores o cognoscitivos. Esta técnica ha demostrado ser útil en la obtención de información valiosa para el estudio de la atención y otros procesos cognitivos. Los PREs pueden definirse como los cambios en la actividad eléctrica cerebral registrada sobre el cuero cabelludo, asociados temporalmente con la aparición de un evento, ya sea un estímulo o un proceso cognoscitivo [Picton et al., 2000]. Con esta técnica es posible explorar las representaciones eléctricas de los procesos sensoriales y cognoscitivos que ocurren en el cerebro en respuesta a un estímulo. Por su alta resolución temporal, los PREs son particularmente útiles para

distinguir el momento del procesamiento cognoscitivo en que la actividad eléctrica cerebral difiere de la normalidad [Capilla–González et al., 2005]. Las ondas de los PREs se caracterizan considerando su polaridad (positiva o negativa) y su latencia, estimada a partir de la aparición del estímulo involucrado.

Una variedad especial de PREs, utilizada con frecuencia, es el potencial relacionado a eventos cognitivos (PREc). Se obtiene durante la realización de alguna tarea específica del tipo de proceso que se desea estudiar. Está relacionado con el procesamiento de la información de la tarea que se ejecuta, el significado de los estímulos aplicados y el grado de alertamiento del individuo.

### **Clasificación**

Los PREs pueden ser clasificados de dos formas [Silva, 2011], básicamente.

En los PREs se observan cambios de voltajes y se visualizan como picos positivos y negativos (valles) en momentos sucesivos a partir de la aparición del estímulo. A los picos se les denomina componentes, y pueden ser los siguientes:

- a. **Exógenos.** Se refiere a aquellos componentes de latencia más corta. Se presentan antes de los 100 ms de latencia, y están determinados por las características físicas de los estímulos que las generan (pueden ser auditivos o visuales) y son indiferentes a los estados psicológicos de los sujetos.
- b. **Endógenos.** Son aquellos componentes que se presentan después de los 100 ms de latencia. Son muy sensibles a los cambios psicológicos de los individuos, incluyendo al significado de los estímulos, las demandas en el procesamiento de la información (durante la ejecución de una tarea determinada), estrategias, decisiones o expectativas. Estos componentes resultan los más pertinentes para

el estudio de las bases fisiológicas de procesos cognoscitivos como la atención y memoria, entre otros.

### **Nomenclatura**

Esta incluye los siguientes elementos:

*Polaridad.* Se refiere a la amplitud: voltaje (positivo o negativo) y son medidos en microvoltios ( $\mu\text{m}$ ).

*Latencia:* es el tiempo que transcurre entre la presentación de un estímulo determinado (auditivo o visual) y la aparición del pico máximo de un componente. Se mide en milisegundos (ms).

*Distribución topográfica (craneal):* es el área en el cráneo donde se registra la mayor amplitud del componente PRE.

*Generador y función con la que se relaciona:* se refiere al origen de las ondas y su papel en el procesamiento de la información. Aunque en rigor, la localización del generador y la función exacta de los componentes, resultan desconocidos [Silva, 2011].

### **Atención y potenciales evocados**

Desde el punto de vista electrofisiológico, el registro de la actividad eléctrica cerebral se ha empleado reiteradamente para estudiar el proceso atencional [González y Ramos, 2006]. Aunque durante muchos años se tuvieron reservas en cuanto al uso y significado del EEG, la investigación sobre los cambios de la actividad eléctrica espontánea (EEG) y provocada (PRE), durante la solución de distintas tareas de atención ha ido cobrando cada vez más importancia hasta convertirse probablemente

en el método de estudio sobre el que existe más experiencia acumulada. Los PRE han permitido comparar la ejecución, por ejemplo, de tareas de atención –y memoria– donde se contrastan estímulos atendidos contra otros no atendidos, obteniendo y estudiando componentes asociados con este proceso como la onda de negatividad central (Nc), la onda de disparidad negativa (Mismatch negativity, MMN) y el componente P300.

De acuerdo a González y Ramos [2006], “La estimación de los componentes de los PRE ha abierto enormes posibilidades para el análisis e interpretación de los procesos cerebrales con una alta resolución temporal, constituyendo un medio de bajo costo y altamente flexible desde el punto de vista metodológico-experimental”.

### **P300**

La onda conocida como P300 o P3 es, sin duda, el PRE más estudiado debido, en parte, a su tamaño relativamente grande (5-20  $\mu$ V) y a la facilidad con que puede ser producido. Como su nombre lo indica, es una onda positiva cuya latencia al pico se ubica alrededor de los 300 ms (aunque puede llegar hasta 500-600 ms). El paradigma oddball es el más utilizado para su obtención. En general, con pequeñas variantes, éste consiste en la aplicación de un estímulo (auditivo o visual) con una probabilidad de aparición entre 75%-90% (estímulo frecuente o estímulo estándar) y otro diferente, de la misma modalidad con una frecuencia de aparición entre el 10% y 25% (estímulo infrecuente o estímulo desviación). La tarea del sujeto es responder al aparecer el estímulo infrecuente [Hernández, 2011; Raymond et al., 1988]. Habitualmente se promedian por separado las señales de cada tipo de estímulos y se comparan. La diferencia de la P300 entre estímulo infrecuente y frecuente es lo

que se conoce como efecto P300.

La P300 parece estar asociada al proceso de evaluaciones del estímulo. Por tanto, un componente P300 significativamente mayor en una condición experimental, se interpreta en el sentido de que se está dedicando un mayor trabajo cognitivo a la evaluación del estímulo y la toma de decisiones en esa condición experimental [Munar, Roselló, y Sánchez, 1999].

#### **1.4 Estudios sobre los efectos de las cardiopatías congénitas en la cognición**

A partir de los años setenta la precisión y sofisticación de las herramientas de diagnóstico, así como el incremento en el éxito de las intervenciones quirúrgicas en casos de cardiopatías congénitas ha cambiado dramáticamente la historia natural de las CCs. En consecuencia, cada vez es mayor el número de recién nacidos que sobreviven a estos eventos, que alcanzan la infancia y la adultez y se integran a la vida social [Daliento et al., 2002; Wren, 2001].

Actualmente la mayoría de los niños nacidos con CC sobrevivirán hasta la adultez, sin embargo, más de la mitad de ellos presentarán alguna forma de trastorno del neurodesarrollo [Limperopoulos et al., 2001; Palencia, 2002; Majnemer et al., 2006; Hövels-Gürich, 2008]. Muchos de estos pacientes al llegar a la edad escolar, sufrirán alteraciones de atención, hiperactividad y algunos trastornos severos del neurodesarrollo, básicamente en habilidades motoras finas y gruesas, lenguaje, trastornos conductuales y baja autoestima [Gaynor y Wernovsky, 2005; Wernovsky et al., 2005]. También se han analizado los resultados en niños sometidos a una

intervención quirúrgica cardíaca a temprana edad en los dominios específicos como: funcionamiento diario (social y emocional), actividad física, crecimiento, neurodesarrollo, lesión cerebral, cognición, calidad de vida, rendimiento escolar y socialización con sus pares. Estos autores revisaron, además, los déficits en el neurodesarrollo asociados con las CC y su respectivo tratamiento, el daño cerebral (cuya afección se involucra, principalmente, una disminución en las dimensiones de la circunferencia craneana), los déficits motores, perceptuales (visuales y auditivos), cognitivos (como la memoria y el lenguaje), y los puntajes bajos de CI. [Knowles y Bull, 2012].

Destacan, además, los estudios de Latal et al [2016], quienes evaluaron el estado neuropsicológico de niños con CC y elucidaron los factores asociados (casos de niños con CC cianóticas y acianóticas). Concluyeron que los niños con CC tienen un mayor riesgo de retraso en el desarrollo. Consideran que ello tiene importantes implicaciones para la práctica y la investigación: la detección y evaluación del retraso en el desarrollo de dichas afecciones son pasos esenciales para guiar las intervenciones de manera pertinente.

Existe una vasta bibliografía que aborda el estudio de problemas del neurodesarrollo en estos niños a partir de estudios psicométricos y neuropsicológicos antes [Wernovsky et al., 2005; Wernovsky, 2006; Miatton et al., 2007a; Sarajuuri et al., 2007; Majnemer et al., 2008] y después del tratamiento quirúrgico, atribuyéndose en la mayoría de los casos a los procedimientos intraoperatorios (grado de hipotermia, tiempo de paro cardíaco, etc.), y a los trastornos neuroconductuales observados a mediano y largo plazo [Miatton et al., 2006; Miatton et al., 2007b; Palmen et al., 2008;

Hövels-Gürich, 2008; Sahu et al., 2009; Simons et al., 2010]. No obstante, hasta la fecha no hay conclusiones definitivas sobre este tema. Asimismo, resulta notorio que existan pocos trabajos que aborden la afección del SNC en casos de CC desde el punto de vista electrofisiológico [Owen et al., 2007].

Diferentes investigaciones muestran que muchos pacientes presentan limitaciones en sus funciones ejecutivas, lo cual llega a afectar sus habilidades de aprendizaje y se refleja en su rendimiento académico [Majnemer et al., 2009]. La mayoría de estos estudios se han realizado con el apoyo de instrumentos o pruebas psicométricas, entre otros, por medio de Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) o Tomografía Computarizada (TC) y, con mucho menor frecuencia, utilizando PREs. En el trabajo antes citado, Knowles y Bull [2012], por ejemplo, midieron el daño cerebral con técnicas estáticas de imagenología, en dominios como el desarrollo y la cognición, con la escala Wechsler, además de otras pruebas de neurodesarrollo, estandarizadas. Julia et al [2012], asimismo, realizaron un estudio sobre la relación entre las convulsiones eléctricas peri-operatorias, del modelo de fondo de la electroencefalografía de amplitud integrada (EEG) y los resultados en el desarrollo neurológico en infantes de dos años con CC quirúrgicas (cianógenas y acianógenas); para ello se apoyaron de registros EEG y evaluaron el desarrollo neurológico con pruebas como la Bayley Scales of Infant Development.

Por otro lado, el empleo de técnicas de registro como los PREs, es de singular relevancia toda vez que estos son imprescindibles en el estudio de los procesos cognitivos [Nelson y Monk, 2001]. Ejemplo de ello se aprecia en las investigaciones de Pratt et al [2011] sobre los efectos de la memoria de trabajo en la atención

selectiva visual, o en los interesantes estudios realizados sobre la comprensión auditiva de oraciones en niños con trastorno de la lectura, por Rodríguez et al [2013]. Estudios sobre los efectos adversos de las CC en el funcionamiento y desarrollo del SNC, reportan evidencias de un retraso en el desarrollo y déficits neurológicos [Bellinger, 1995; Wray, 2004]. Se ha observado, también, alteraciones en la motricidad, procesos cognoscitivos, rendimiento académico y desarrollo social; destacan los riesgos en el neurodesarrollo, tanto en condiciones preoperatorias como postoperatorias. No obstante, los hallazgos sobre los efectos en áreas como la atención, aún no son concluyentes. Asimismo, destaca que en México, a pesar de que las CC ocupan el segundo lugar de malformaciones al nacimiento, se han realizado pocas investigaciones sobre la repercusión en el neurodesarrollo de estas afecciones en la población infantil (incluyendo niños y adolescentes).

Por otra parte, en muchos estudios describen sus resultados a partir del empleo de pruebas psicométricas y baterías neuropsicológicas. No obstante, en varios se insiste sobre la conveniencia de utilizar herramientas y técnicas más rigurosas y sistemáticas para la emisión de diagnósticos de mayor precisión; lo que facilitaría la detección de riesgos en el neurodesarrollo y el diseño de tratamientos más específicos. Por ejemplo, Owen et al [2011], en un estudio mencionan la posibilidad de realizar evaluaciones clínicas conjuntamente con técnicas de neuroimagen y electrofisiológicas, y destacan que son relativamente pocos los estudios que han utilizado PREs en recién nacidos con CC. Señalan que la medición de las respuestas evocadas somatosensoriales ha demostrado ser un enfoque objetivo y no invasivo para medir el estado neurológico con demostrada validez predictiva en

infantes con alto riesgo. En otro estudio de Majnemer y Limperopoulos [1999] sobre la incidencia de anomalías en PREs auditivos de tallo cerebral y somatosensoriales, en recién nacidos con CC peri-operatorias, afirman que los PREs aún no se utilizan rutinariamente en la investigación, específicamente en la población de recién nacidos con CC, y sugieren su implementación como método confiable para el monitoreo y la subsecuente intervención en el neurodesarrollo.

Adicionalmente se propone, para la mejora y optimización de los resultados, la utilización combinada de las técnicas de medición. Albers et al [2010] mencionan que en el análisis de los retos para el desarrollo de estrategias neuroprotectoras en niños con CC, se ha destacado la importancia de los enfoques multidisciplinarios, tanto en el diagnóstico como en la prevención de las lesiones neurológicas perioperatorias. En otro trabajo, Massaro et al [2008] revisaron los resultados y factores de riesgo en el neurodesarrollo en niños con CC, destacando la pertinencia de las estrategias de neuromonitoreo con EEG y RM en combinación con otras técnicas de registro y análisis de datos en condiciones pre, peri y postoperatorias, además de las pruebas psicométricas. Se ha descrito incluso el empleo de EEG y potenciales evocados (auditivos, somatosensoriales, y visuales) como métodos o estrategias de monitores en pacientes portadores de CC [Rosenblatt, 1999].

Se destaca que a pesar de ser una de las técnicas más poderosas, los PREs están entre los menos utilizados; lo cual es desafortunado toda vez que esta herramienta ha demostrado ser uno de los métodos más eficientes en la medición de respuestas somatosensoriales y de los procesos cognitivos tales como la memoria y atención, entre otros. Además, su empleo es más accesible para la mayoría de los laboratorios

de análisis clínicos o de investigación, dada la diferencia económica en comparación con instrumentos como la resonancia magnética.

Varias investigaciones coinciden, además, en la necesidad de que se realicen más investigaciones sobre los resultados de las CC en el desarrollo temprano.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Investigaciones realizadas en la última década del siglo pasado muestran que, en México, las CC ocupan el segundo lugar de alteraciones malformativas congénitas, sólo superadas por las del sistema nervioso central [Calderón-Colmenero et al., 2010]. De acuerdo al Consejo de Salubridad Nacional [2012], únicamente el 60% de los nacidos vivos con CC son diagnosticados cuando nacen, lo que retrasa las posibilidades de intervención. En los casos de CC severas (CCs), la atención a dicho padecimiento puede requerir de intervenciones inmediatas, ya que los efectos pueden ser graves.

De hecho, el nivel de morbilidad de los niños en edad escolar, que padecen de una CC es elevado. Se observa retardo en el neurodesarrollo, a saber, alteraciones en facultades cognitivas como: atención, memoria, lenguaje, aprendizaje, y en las funciones ejecutivas en general. Este tipo de deficiencias, evidentemente, limitan el desempeño académico de los pacientes y ponen en riesgo el futuro de su desarrollo educativo formal y desenvolvimiento social satisfactorio.

Por otro lado, en los casos de los pacientes con CCs, que son intervenidos quirúrgicamente, posiblemente presentan un riesgo adicional, debido al fuerte

proceso de operación quirúrgica. En consecuencia, es necesario identificar, tanto el tipo de afecciones cognitivas de los pacientes que presentan CCs (intervenidos quirúrgicamente o no), así como el nivel de severidad de dichas afecciones. Esto puede permitir establecer procedimientos de medición que generen diagnósticos eficaces que, a su vez, faciliten el desarrollo de programas de intervención. Pero, para que estas mediciones sean óptimas se requiere de instrumentos neuropsicométricos validados en México y otros con un alto grado de precisión, como son los sistemas de registro electrofisiológico, destacando los potenciales relacionados con eventos (PREs).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La incidencia de cardiopatías congénitas de los tipos severas y moderadas en el mundo es de alrededor de 6-8 por 1000 nacidos vivos; cuando se incluyen los defectos septales ventriculares leves y otros defectos menores la cifra asciende a 75 por 1000 nacidos vivos [Hoffman y Kaplan, 2002]. Asimismo, en otro estudio llevado a cabo en 2011, en el Hospital Adolfo López Mateos y en el Hospital de Perinatología Mónica Pretelini, de la ciudad de Toluca, se encontró una incidencia de CC de 7.4 por 1000 nacidos vivos [Mendieta et al, 2011].

Por lo tanto, las cardiopatías congénitas se encuentran en un grupo de frecuencia importante como causas de mortalidad/morbilidad infantil en nuestro país, sobre todo aquellas cardiopatías complejas que requieren cirugía a corazón abierto, de las cuales se desconoce con certeza su comportamiento cognitivo, manejo y evolución; por esta razón se consideró de gran utilidad la realización de este estudio.

Además, los niños con cardiopatías quirúrgicas, especialmente aquellas cirugías que se hacen con circulación extracorpórea e hibernación, reciben una importante agresión al cerebro ya que durante el acto quirúrgico se compromete la circulación cerebral.

Existe una vasta bibliografía de estudios psicométricos en niños que presentan CC, sin embargo, estos estudios han sido hechos con pruebas no validadas en México, y por otra parte en nuestro país apenas se han aplicado técnicas electrofisiológicas para estudiar la función cerebral particularmente en pacientes con CC. Es por ello que surgió el interés de estudiar a los casos de portadores de cardiopatías congénitas, de evaluar neuropsicológicamente y electrofisiológicamente el estado del sistema nervioso central (SNC) en niños y adolescentes, con la intención de obtener información concluyente en este tema.

### **Pregunta de investigación**

¿Existe una disminución en las capacidades de atención y funciones ejecutivas en niños y adolescentes con cardiopatías congénitas?

## **4. HIPÓTESIS**

La capacidad de atención y las funciones ejecutivas están disminuidas en los niños y adolescentes que padecen de una cardiopatía congénita.

## **5. OBJETIVOS**

*Objetivo general*

Evaluar la capacidad de atención y funciones ejecutivas en niños y adolescentes portadores de cardiopatías congénitas.

#### *Objetivos particulares*

- a) Medir la atención en niños y adolescentes que padecen de cardiopatías congénitas, por medio de potenciales relacionados a eventos (PREs) durante la realización de una tarea de atención continua.
- b) Medir las funciones ejecutivas en niños y adolescentes empleando la prueba neuropsicológica Neuropsi estandarizada en México.
- c) Determinar si las CC complejas muestran mayor afectación de las funciones ejecutivas que las CC simples.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar este estudio se obtuvo el consentimiento informado escrito de los padres y de los niños que ingresaron al estudio (se adjunta documento). Se hicieron dos copias del mismo: una la conservaron los padres y otra los investigadores.

El estudio se desarrolló en el Hospital para el Niño (IMIEM) de la ciudad de Toluca y en el Laboratorio de Neurofisiología de la Facultad de Medicina, de la Universidad Autónoma del Estado de México.

### **6.1 Tipo de investigación**

Ex post facto, prospectiva, exploratoria.

### **6.2 Muestra**

Por cuota y conveniencia:

a) Para el estudio de PREs se estudiaron dos grupos:

1. Grupo Cardiopatas (CC). Niños y adolescentes portadores de cardiopatías congénitas, de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 6 y 16 años, quienes asistieron a consulta de cardiología pediátrica del Hospital para el Niño, IMIEM de la ciudad de Toluca, entre enero de 2014 y enero de 2016.
2. Grupo control de referencia (CR). Estuvo compuesto por niños y adolescentes sanos equivalente al grupo CC en edad, sexo y nivel sociocultural.

En ambos grupos los padres y los propios niños, dependiendo de su edad, firmaron el consentimiento informado.

b) Para el estudio psicométrico también se formaron dos grupos:

1. Grupo Cardiopatas complejas (CCc). Niños y adolescentes portadores de cardiopatías congénitas, complejas de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 6 y 16 años, quienes asistieron a consulta de cardiología pediátrica del Hospital para el Niño, IMIEM de la ciudad de Toluca, entre enero de 2014 y enero de 2016.
2. Grupo Cardiopatas simples (CCs). Niños y adolescentes portadores de cardiopatías congénitas, simples de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 6 y 16 años, quienes asistieron a consulta de cardiología pediátrica del Hospital para el Niño, IMIEM de la ciudad de Toluca, entre enero de 2014 y enero de 2016.

### **6.3 Criterios de inclusión**

Niños y adolescentes (mujeres y hombres) entre 6 y 16 años de edad, portadores de cardiopatías congénitas.

Niños y adolescentes que fueron intervenidos quirúrgicamente por cardiopatías congénitas.

### **6.4 Criterios de exclusión**

Antecedentes personales o familiares de alteraciones del SNC.

Antecedentes perinatales de riesgo de daño al SNC.

Patologías genéticas que pudieran conllevar daño al SNC.

Estado físico grave que no permitiera la evaluación.

### **6.5 Criterios de eliminación**

Niños y adolescentes que abandonaran voluntariamente el estudio antes de concluirlo.

### **6.6 Procedimiento**

a) Estudio Neuropsicológico:

Se aplicó el test Neuropsi a un grupo de niños y adolescentes portadores de CC complejas y otros portadores de CC simples. Esta prueba está estandarizada en México por lo tanto no fue necesario formar un grupo control de sujetos sanos.

b) Estudio de PREs:

Se realizó un estudio con potenciales relacionados a eventos durante la realización de una tarea de atención continua tipo odd-ball.

El registro de los PREs se llevó a cabo en las derivaciones del sistema 10-20 del

EEG con montaje monopolar, utilizando los lóbulos de las orejas cortocircuitados como referencia y sincronizado con el estímulo de la tarea generado con el sistema Mind Tracer (Neuronic Mexicana).

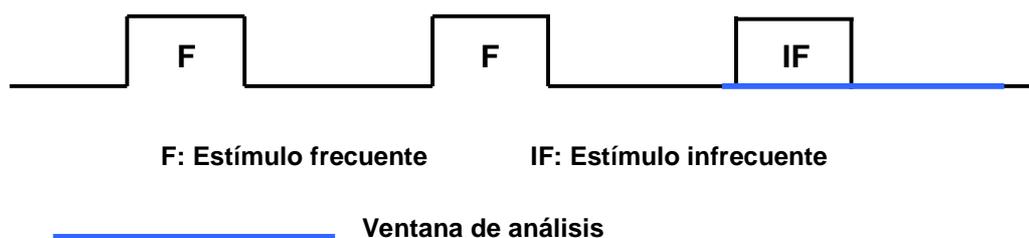
### 6.7 Descripción de las tareas

**Paradigma Odd-ball go-go.** Mediante el sistema “Mind Tracer” se generó la siguiente tarea:

En el monitor de la computadora aparecía el dibujo (en blanco y negro) de varios animales (uno por uno). El niño debía presionar el botón derecho del mouse ante todas y cada una de las imágenes que se presentaban, excepto una previamente especificada (un gorila), que constituía el *estímulo infrecuente*, en cuyo caso, debía apretar el botón izquierdo del mouse. El tiempo de presentación de cada estímulo (imágenes de animales) fue de 300 ms, el intervalo íter estímulos de 2000 ms, y el tiempo máximo esperado para dar la respuesta fue de 700 ms. Los estímulos se presentaron en dos bloques de 200 ensayos cada uno. La probabilidad de aparición del *estímulo infrecuente* fue del 20%. La aparición de dichos estímulos fue de forma aleatoria.

Antes de comenzar la prueba se corrió un pequeño ensayo de entrenamiento para que el niño se familiarizara con la tarea a realizar (Fig. 3).

Figura 3. Paradigma odd-ball



**Tarea odd-ball.** Se tomaron entre 15 y 20 ventanas de EEG libres de artefactos comprendidos entre 1000 ms (100 ms pre-estímulo). Éstas se promediaron en forma independiente para el estímulo frecuente y el infrecuente; y sólo se consideraron las que correspondían a las respuestas correctas.

### **6.8 Análisis de datos**

Para todas las comparaciones intra e intergrupos se aplicó un test no paramétrico de permutaciones.

### **6.9 Implicaciones bioéticas**

Este proyecto fue aprobado por el comité de bioética de la Facultad de Medicina. La investigación se llevó a cabo bajo las normas deontológicas reconocidas por la declaración de Helsinki [Washington, 21 de marzo de 2017]. Se tomó en cuenta el consentimiento informado y voluntario de los niños, adolescentes y padres.

Siguiendo la Declaración de los Principios de Helsinki para la protección de los derechos humanos que afectan a la investigación, toda vez que fue necesario, se les explicó verbalmente a los participantes la naturaleza del estudio, sus objetivos y procedimientos. Se agregó información sobre los posibles beneficios e incomodidades que pudieron generar las mediciones o los instrumentos. Se aclaró que el estudio fue confidencial, que podían abandonarlo en cualquier momento sin aplicarles penalización alguna y que se les entregarían los resultados, libres de cualquier cargo. Se adjuntan estas cartas.

## **7. RESULTADOS**

**7.1 Título corto del artículo publicado:** Cognitive alterations in congenital heart diseases

**7.2 Página frontal del manuscrito:**

Assessment of cognitive performance among Mexican children and adolescents afflicted by simple to complex congenital heart diseases. Preliminary study

Gabriel González-González<sup>a</sup>; F. Bernardo Pliego-Rivero<sup>a</sup>; Mario Rodríguez-Camacho<sup>b</sup>; Gustavo Mendieta Alcántara<sup>c</sup>, Gloria A. Otero Ojeda<sup>a</sup>

a Laboratory of Neurophysiology, Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico.

b Research Unit, Faculty of Higher Education Iztacala, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico.

c Department of Pediatric Cardiology, Hospital for the Child, IMIEM, Toluca, Mexico.

Corresponding author:

Gloria A. Otero Ojeda

Facultad de Medicina, Paseo Tollocan y Jesús Carranza, Colonia Moderna de la Cruz, Toluca, Estado de México, México CP: 50180

Email: [oeog45@gmail.com](mailto:oeog45@gmail.com)

Telephone: + 52 (722) 270 2899

Running title: Cognitive alterations in congenital heart diseases.

**7.2.1. Cita de la publicación:**

González-González G; Pliego-Rivero FB; Rodríguez-Camacho M; Mendieta Alcántara G., Otero Ojeda GA. Assessment of cognitive performance among Mexican

children and adolescents afflicted by simple to complex congenital heart diseases. Preliminary study *Progr. Pediatr Cardiol.*, 2018, 48: 93-97.

### **7.2.2 Resumen**

En los pacientes afectados por cardiopatías congénitas (CC) se observan alteraciones neurológicas diversas y complejas, las cuales no han sido completamente identificadas ni entendidas. Con el objetivo de identificar alteraciones neurocognitivas específicas entre niños y adolescentes afectados por CC, investigamos la posible presencia de trastornos cognitivos relacionados con la presencia de enfermedad cardiovascular en una muestra de 20 pacientes (12 adolescentes y 8 niños en edad escolar). Nueve de ellos presentaban CC simples (CCs) y 11 patologías complejas (CCc). La prueba neuropsicológica para memoria y atención (Neuropsi), estandarizada para México por Ostrosky et al. [2004], se aplicó individualmente a todos los participantes. La información del desempeño cognitivo se obtuvo en relación con las categorías atención y memoria, y las mismas áreas nos permitieron evaluar el desempeño global. Los sujetos con CCc se desempeñaron significativamente peor que los CCs en: i) atención y función ejecutiva, ii) memoria y iii) atención y memoria. Del mismo modo, entre los sujetos con CCc, una proporción significativamente mayor de casos se diagnosticaron como anormales en las mismas variables. También se determinó una correlación significativa y negativa entre la gravedad de la enfermedad cardíaca y la puntuación neuropsicológica. Se concluye que los niños y adolescentes afectados por CC tienen un alto riesgo de desarrollar alteraciones en la función cognitiva, incluidos aspectos de la memoria, la atención y las funciones ejecutivas, alteraciones que probablemente sean peores entre los

casos que cursan con enfermedades de CCc.

### **7.2.3. Abstract**

Among patients afflicted by congenital heart diseases (CHD) diverse, and complex neurological alterations are commonly observed. These have neither been completely identified nor understood. With the aim of identifying specific neurocognitive alterations among children and adolescents afflicted by CHD we investigated the possible presence of cognitive disorders related to the presence of cardiovascular disease with the aid of a sample of 20 patients (12 teenagers and 8 school-age children). Taken altogether, 9 of them were afflicted by simple and 11 by complex pathologies (respectively, CHDs/c). The Neuropsychological Test for Memory and Attention (Neuropsi), standardized for Mexico by Ostrosky et al. [2004], was individually applied to all participants. The information of cognitive performance was obtained in relation to the categories attention and memory, and the same areas allowed us to assess global performance. CHDc subjects performed significantly poorer compared to CHDs in i) attention and executive function, ii) memory and iii) attention and memory. Likewise, among CHDc subjects a significantly higher proportion of cases were diagnosed as abnormal in the same variables. Also a significant and negative correlation was determined between CHD severity and neuropsychological scoring. Children and adolescents afflicted by CHD are at high risk of developing cognitive function alterations including aspects of memory, attention and executive functions, alterations which are likely to be worst among those cases carrying CHDc conditions.

#### **7.2.4 Introduction**

The incidence of moderate to severe congenital heart disease (CHD) has been estimated at approximately 6–8 per 1000 children born alive, constituting in itself the second most frequent disease in infancy [1]. In México, Mendieta-Alcántara et al. [2] inform of an incidence of 7.4 per 1,000 children born alive. In the last decades, owing to progress in intervention strategies and surgical treatments the long-term survival among neonates suffering from CHD has substantially increased. Nowadays, due to the fact that the survival expectancy is high among a high percentage of cases, the condition is now considered as a life-long or chronic disease [3]. In parallel to this, the interest has now importantly progressed towards the identification of possible CHD-correlated afflictions. This is, to functional co-morbidities evolving from neonatal stages to adolescence, and adulthood. Of specific interest are the possible alterations which might appear along brain development due to altered blood perfusion. Reduced tissue oxygenation throughout development may lead to considerable insufficiencies in terms of cognitive performance.

The biological circumstances, either biochemical or physiological, underlying the neurological injuries in CHD patients appear to be many, varied and not entirely clear. These frequently include hypoxia-ischemia events triggered by hypoperfusion, and this either due to the pathology itself or resulting from cardiac surgery. A multiplicity of other factors comprising genetic, prenatal, as well as pre- and postoperative influences may contribute to the alterations observed among these patients [4,5].

Some forms of CHDc lead to atypical brain development features, and these are observed as early as 25–30 weeks of intrauterine life [6]. Also, high ratios of

microcephaly, and hypotonia, and other alterations have been determined by neuroimaging [7]. Other specific lesions include periventricular leukomalacia, present in up to 59% of cases before surgery [8].

Lags in neurodevelopment constitute the most frequent co-morbidity conditions among school-age children carrying CHD alterations [9-12]. In general, IQ is well preserved as it has been determined among these children. Nevertheless, a significant proportion of cases show alterations in motor skills, and in the cognitive traits of attention, memory, and language. Low academic achievement and deficient social development are also typical manifestations [4,10,12-14].

Commonly, the studies carried among CHD children have centered focused their attention on early infancy or early school ages. Recently, Cassidy et al. [15] studied executive function performance among school-age children and adolescents (10–19 years old) exhibiting cyanotic CHD. They reached the conclusion that the condition constitutes in itself an important risk factor for the optimal development and acquisition of executive functions.

Taken altogether, children and teenagers CHD patients, are ostensibly at high risk of presenting diverse neurocognitive alterations. Among them minor skills are often intact although in parallel to the increased severity of the disease the patients progressively show increased difficulties in integrating and coordinating those skills so as to achieve higher order goals [16]. According to Bellinger et al. [16-18], among the most noticeable deficits observed are those related to non-verbal skills, together with alterations in social cognition, and executive performance. The severity of the condition, particularly amid complex cardiopathological cases, poses serious threats

to brain development and the acquisition of optimal cognitive abilities.

Considering that the studies related to the outcome and development of CHD-associated afflictions among these patients are still limited, particularly in Mexico where the comorbidity aspects of CHD are insufficiently acknowledged, the present work was carried out with the aim of identifying some of the main cognitive alterations among Mexican children and adolescents afflicted by CHD (simple and complex) through the application of the neuropsychological test Neuropsi.

### **7.2.5. Metodología**

## **2. Materials and Methods**

2.1 Ethical considerations. The present research protocol was approved in advance by the Bioethics Committee of the School of Medicine, State of Mexico Autonomous University, in compliance with the Declaration of Helsinki [17]. In every instance, both parents and participating children were informed in advance in relation to the aims and procedures of this study as well as of possible risks and benefits. At the same time, it was clearly explained that all information was going to be kept confidential and the results delivered free of charge to the parents of participating minors. All considerations were included both in the oral explanation as in the informed written consent. After approval, this last one was signed by parents and participating children and teenagers.

2.2 Sample. This consisted of 20 patients (9 females and 11 males) of ages between 7 and 16 years, 12 teenagers and 8 under 13 years old. Of the whole sample 9 cases were afflicted by uncomplicated CHD conditions, this is, free of hemodynamic compromise and hereby named simple (CHDs) and 11 by complex (CHDc)

pathologies involving either reduced blood flow, reduced blood oxygenation or both. All cases studied were patients gathered from the Child's Hospital, belonging to the Institute for the Mother and Children from the State of Mexico (IMIEM), Toluca City, Mexico. All cases were diagnosed and assessed by a medical doctor specializing in pediatric cardiology and of the total sample, 10 cases had not undergone surgical treatment at the moment of assessment. These data are summarized in Table 1.

**Inclusion criteria.** Children and teenagers of ages between 7 and 16 years afflicted by simple or complex CHD.

**Exclusion criteria.** Personal or family background of central nervous system (CNS)-related alterations including a background of CNS perinatal risk or damage; genetic conditions which might involve CNS risk or damage; any physical complaint not allowing them to take the tests; development or acquisition of new or correlated pathological alterations along the course of the study.

**2.3 Procedures.** Neuropsi (Neuropsychological Test for Memory and Attention) had been previously standardized for Mexico by Ostrosky et al. [18] was applied individually to all participants. The instrument includes a base of normative data for people between the ages of 6-85 years. Neuropsi was designed to assess in a detailed manner and independently of each other attention and memory processes as well as to complete a global estimate among psychiatric, geriatric, neurologic and other patients presenting diverse medical conditions. Specifically, in this study, the different areas examined covered various attention subcategories including orientation, selective attention, sustained attention and attentional control. Also, diverse subtypes of memory were evaluated. Among them working, verbal and

visuospatial short and long-term memories. The test provided qualitative and quantitative estimates from both raw and normalized data. Separately, Neuropsi provided information of performance in the cognitive categories of attention and memory, and in this area of global performance too. The subdivision of the test in categories and subcategories allows the clinician or research worker to precisely identify the presence of attention or memory deficits in the patient under examination (See Table 2).

2.4 Statistical analysis. To investigate the existence of differences between groups (CHDs vs. CHDc) and due to the size of the sample, a non-parametric and multivariate permutation test was applied [19, 20]. This method does not require a normal distribution of data due to the construction of its own empiric distribution. Thus, the global test was calculated applying the permutation distribution of the Student's t-test maximum ( $t_{max}$ ). After applying the permutation technique, the estimated distribution of  $t_{max}$  served to set the levels of significance, a procedure which at the same time controls and avoids increasing type I error. Using the Student's t-test, multiple comparisons were carried out by computing all paired-wise comparisons. Thus, the global hypothesis stating CHDs is different from CHDc was applied to evaluate the differences between groups simultaneously. Therefore this test is particularly useful because taking into account each item, from there it determines if there is a global and statistically significant difference between groups. Marginal hypotheses were used to test differences per variable. The test was applied to assess the mean differences among the data obtained from the next globally tested neuropsychological pairs of variables: a) groups CHDs and CHDc; b) age groups, i.e.,

children and adolescents; c) subjects with or without previous surgery.

Nevertheless, in order to be stricter we proceeded as follows. This comparative study although it shows there are significant differences between groups it doesn't tell us whether there are individuals showing abnormal cognitive scoring within CHD group, nor the percentage of abnormal cases within each group. Considering that Neuropsi has been standardized in Mexico, this allowed us then to determine which results corresponded to a normal or an abnormal performance per group. In this way the percentage of cases showing abnormal scores within each group, either CHDs or CHDc, was determined. The statistical significance of the differences between these percentages was determined by employing the software Statistica 8.

On the other hand the statistical software SPSS (version 21) was used to assess any possible correlation between the severity of the heart disease condition (simple or complex) and the neuropsychological results obtained.

### **7.2.6 Resultados**

### **3. Results**

Neuropsi Test: Applying the multivariate permutation test it was found highly significant global probability ( $p < 0.001$ ), indicating the existence of considerable and significant differences between groups, CHDs & CHDc. This global result can only be obtained from the differences among individual items. As can be noted from the given list below, the individual items themselves show highly significant differences among CHDs and CHDc. Those individual items which showed a statistically significant difference between groups are listed here below:

Attention and Executive function ( $p=0.01$ )

Memory ( $p=0.001$ )

Attention and Memory ( $p=0.001$ )

The above listed are the global variables which summarize the results obtained from the statistically different sub items (see list below). This is attained in a similar way as the IQ Waiss Intelligence Test does.

Orientation ( $p=0.02$ )

Attention and concentration ( $p=0.001$ )

Working Memory ( $p=0.001$ )

Memory Codification ( $p=0.001$ )

Spontaneous Verbal Memory ( $p=0.001$ )

Executive Functions ( $p=0.001$ )

No significant differences were found, however, when the comparison was made between age groups (children vs. adolescents), and neither between cases who had or not undergone surgery before this study.

Proportion differences Test: After calculating each global item, the final score was marked as "normal" or "abnormal" if, respectively, the result attained was within or under the rating corresponding the test given standards of "normality." A hypothesis test of differences of proportions was then applied. Group CHDc showed a significantly higher proportion of cases diagnosed as abnormal in aspects of attention ( $p=0.003$ ), memory ( $p=0.003$ ), and attention and executive function ( $p=0.03$ ) compared to CHDs.

Spearman Correlation Test: Finally, the Spearman test of correlation was applied to compare the severity of cardiopathy to the results determined for each global psychometric variable (Table 3). In all items, this test showed a highly significant and negative correlation concerning the severity of the disease (CHDc).

### **7.2.7 Discusión de resultados**

## **4. Discussion**

CHDc vs CHDs. In the present study, 20 children and adolescents carrying CHD (45% simple and 55% complex) were assessed concerning neurodevelopment through the application of the psychometric battery test NEUROPSI. The two groups, without (CHDs) and with (CHDc) hemodynamic compromise, displayed significant differences in traits of attention and executive functions ( $p = 0.006$ ), memory ( $p = 0.001$ ), and in memory and attention ( $p = 0.0001$ ). These results are similar to those found by Miatton et al. [9]. This authors determined the cognitive profile of school age children afflicted by CHD after surgery by applying an abbreviated intelligence scale and assessing their neuropsychological development. Within group CHD the authors found significantly lower scores in the full scale of estimated IQ. The neuropsychological evaluation also revealed lower scores in the cognitive domains of sensorimotor performance, language, attention, executive functions and memory, and increased impulsiveness compared to a group of healthy peers.

Executive functions constitute a set of superior neurocognitive abilities related to the coordination and organization of actions towards specific goals, allowing the individual to adapt to new and complex situations. These cognitive skills are critical for the accomplishment of social and academic tasks. A deterioration of executive

functions in cases of CHDc was one of the findings of our study. It has been and is still of particular interest to other authors because it appears to be a specific area of cognitive weakness among children suffering from congenital heart disease [13, 24, 26, 28]. Although deficiencies in diverse aspects of neurodevelopment are widespread among CHD children, these may not be apparent until school age is reached. In this sense, Calderon et al. [24] studied longitudinally (3 years) executive functions (EF) among a group of 45 children of ages of 5–7 years afflicted by transposition of the great arteries. Compared to a control group of healthy children the results showed that most EF impairments had an early onset at a preschool age. The alterations persisted and continued to have an impact, from moderate to substantial, later in life. Coinciding with Calderon et al., in our study both children and adolescents showed low scores in items concerning to executive function [24, 26].

Alterations of EF among CHD children and adolescents have also been found by other authors. Cassidy et al. [13] studied 463 CHD children and teenagers and compared them to a control group of healthy individuals (111 participants). The degree of EF deterioration, according to the application of different tests, was higher among CHD patients compared to the control group. According to the conclusions of these authors, CHD represents a severe threat to EF development in direct correlation to the severity of the disease. In the present study, and in agreement with observations by other authors, among CHDc patients, we found deficits in attention, memory, and executive functions. In this sense, Shillingford et al. [27] investigated the presence of attention disturbances among a group of 5–10-years old children afflicted by CHDc. According to the Attention Deficit and Hyperactivity Disorder-IV

Rating Scale, 30% of CHD children observed high-risk scores of inattention and 29% of them high-risk scores of hyperactivity. Several studies have applied tests of attention to CHD children, evidencing among them deficiencies in this domain.

Bellinger et al. [6] measured sustained attention capacity applying a continuous performance test to a group of 8 years old children with transposition of the large arteries, and among them found more omissions and mistakes, as well as multiple responses, and longer than average reaction times. Coinciding with above mention authors, we found a worse performance in memory tests in the CHDc group, which evidences deterioration of various forms of memory in these cases.

It is important to note that in all the aforementioned studies, the authors compare neuropsychological characteristics between cases with congenital heart disease and controls matched in age and gender with the former. In the current study, the comparison between complex and simple CHD cases is made.

Postoperatively Miatton et al. [9] identified significantly lower scores in a CHD group compared to their healthy counterparts in the cognitive domains of sensorimotor functioning, language, attention and executive function, and memory. CHD children also showed increased impulsive behavior in the applied tests, all of which also coincides with our results. Recently Sanz et al. [28] determined the profile and prevalence of executive dysfunction in a sample of school-age children with CHD, concluding that school-age children with CHD have a higher prevalence of this trait, and in particular, difficulties with working memory and flexibility compared to a control group of healthy peers. In this work, other pieces of evidence concerning the presence of cognitive dysfunction among cases of CHDc include a) a higher

proportion of cases diagnosed as "abnormal" than CHDs group and b) the negative correlation found between the neuropsychological variables and the severity of the disease.

It is important to emphasize that neither age nor surgical treatment appear to influence the cognitive traits studied because no significant differences were found in relation to those two aspects. The main and strong reason for the presence of cognitive disturbances, or lags being the cardiopathology itself and its severity. In summary, children, and adolescents afflicted by congenital heart disease show alterations in aspects of cognitive functions including memory, attention and executive functions, alterations which were more noticeable among those cases carrying the complex conditions. This is, those patients presenting moderate to severe hemodynamic compromise, and this regardless of age or medical treatment, including surgery. Although subject to further investigation, those alterations in cognition and behavior most like are the result of an atypical brain development present since fetal stages up to late infancy due to cardiological and systemic complications.

Current medical and technical progress has increased the survival rate of children suffering from congenital heart disease thereby allowing a higher number of patients to surpass infancy and reach adulthood. Thanks to these advances, a higher probability of normal integration into family and social life exists. Nevertheless, in spite of attaining an overall body condition of physical bodily health, there may be present underlying CNS alterations which have to be looked after. Taking into account the results of this study and observations by other authors, the neurocognitive complications resulting from CHD are likely to carry wider and long

lasting adverse effects.

Finally, we consider essential to note that in Mexico few studies investigate the presence of neuropsychological alterations in children and adolescents with CHD.

#### **Author Contributions.**

All authors contributed to the concept/design, data acquisition, analysis and interpretation, drafting of the article, its critical revision, and final approval.

#### **Acknowledgments.**

This work received financial support from the Autonomy University of State of Mexico (Grant # 4342/2017/CI).

Gabriel González-González is a Ph.D. student in the Doctoral Program in Sciences of Health at the Universidad Autónoma del Estado de México, México. He received a scholarship from National Council for Science and Technology

#### **7.2.8 Conclusiones**

#### **5. Conclusions**

Children and adolescents afflicted by CHD are at high risk of developing cognitive function alterations including aspects of memory, attention and executive functions, alterations which are likely to be worst among those cases carrying CHDc conditions.

#### **7.2.9 Referencias**

#### **6. References**

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-1900.
2. Mendieta Alcántara GG, Otero Ojeda GA, Motolinía R, et al. Alteraciones electroencefalográficas en niños con cardiopatías congénitas severas. *Rev Ecuator*

Neurol 2011; 20: 60-7.

3. Marelli A, Miller SP, Marino BS, et al. Brain in congenital heart disease across the lifespan. The cumulative burden of injury. *Circulation* 2016; 133: 1951-62.

4. Clouchoux C, du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M et al. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cerebral Cortex* 2013; 23: 2932-43.

5. Owen M, Shevell M, Majnemer A, et al. Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *J Child Neurol* 2011; 26: 743-55.

6. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003a; 126:1385-96.

7. Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 94-9.

8. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 529-36.

9. Miatton M, De Wolf D, François K, et al. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr* 2007; 151: 73-8.

10. Palencia, R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. *Rev Neurol* 2002; 35: 279-85.

11. Biarge M, Jowett VC, Cowan FM, et al. Neurodevelopmental outcome in children with congenital heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 279-85.

12. Lata K, Mishra D, Mehta V, et al. Neurodevelopmental status of children aged 6-

30 months with Congenital Heart Disease. *Indian Pediatr* 2015; 52: 957-60.

13. Cassidy AR, White MT, DeMaso DR, et al. Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2015; 21: 34-49.

14. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2006; 16: 92-104.

15. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 68-86.

16. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, et al. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 14-24.

17. World Health Organization. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79 (4). Available at <http://www.who.int/bulletin/archives/79%284%29373.pdf>

18. Ostrosky-Solis F, Gómez-Pérez E, Ardila, A, et al. Bateria Neuropsicológica NEUROPSI Atención y Memoria, 6 a 85 años de edad. México: Manual Moderno; 2004.

19. Corain L, Salmaso L. Multivariate and Multistrata Nonparametric Tests: The NonParametric Combination Method. *J. Modern App Statist Methods*: Vol. 3 : Iss. 2 , Article 16. DOI: 10.22237/jmasm/1099268160. Available at: <http://digitalcommons.wayne.edu/jmasm/vol3/iss2/16>.

20. Galan L, Biscay R, Rodríguez JL et al. Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation tests. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1997; 102: 240-47.
21. Bellinger DC, Bernstein JH, Kirkwood MW, et al. Visual-spatial skills in children after open-heart surgery. *J Dev Behav Pediatr* 2003b ;24: 169-79.
22. Bellinger, DC, Newburger JW. Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease *Prog Pediatr Cardio* 2010; 29: 87-92.
23. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, et al. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation* 2011; 124: 1361-69.
24. Calderon J, Jambaqué I, Bonnet D, et al. Executive functions development in 5- to 7-year-old children with transposition of the great arteries: a longitudinal study. *Dev Neuropsychol* 2014; 39: 365-84.
25. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* 2010; 121: 26-33.
26. Calderon J, Bellinger DC. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiol Young*. 2015; 25: 1238-46.
27. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, et al. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of schoolage children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008;121:e759-67.
28. Sanz JH, Berl MM, Armour AC, et al. Prevalence and pattern of executive

dysfunction in school age children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2017; 12: 202-9.

**Table 1. Types of Congenital Heart Diseases on the sample**

<b>Cardiopathies</b>	<b>n</b>	<b>Type</b>	<b>Previous Surgery</b>
Aortic Coarctation	1	CHDc	Yes
Ventricular Septal Defects	1	CHDc	Yes
Atrial Septal Defect	3	CHDs	Yes
Patent Ductus Arteriosus.	3	CHDs	No
Patent Foramen Ovale	3	CHDs	No
Severe Pulmonary Stenosis	1	CHDc	Yes
Ebstein' Anomaly	1	CHDc	No
Tetralogy of Fallot	1	CHDc	Yes
Pulmonary Atresia	1	CHDc	Yes
Common Arterial Trunk	1	CHDc	No
Atrial Septal Defect and Ebstein' Anomaly	1	CHDc	No
Tricuspid Atresia	1	CHDc	No
Transposition of the Great Arteries and Single Ventricle	1	CHDc	Yes
Aortic Coarctation + Secondary Systemic Arterial Hypertension	1	CHDc	Yes

**CHDs: Simple congenital heart diseases; CHDc: Complex congenital heart diseases**

**Table 2. Neuropsi General Profile**

ORIENTATION		Time
		Space
		Person
ATTENTION AND CONCENTRATION		Digits retention (progression)
		Visual detection (hits)
		Full digit detection
		Successive series
MEMORY	Working Memory	Digits retention (regression)
		Regression cubes
	Codification	Average volume memory curve
		Average volume associated pairs
		Average Logic history memory
		Semi-complex figure
		Faces
	Emotion	Full spontaneous verbal memory
		Full key verbal memory
		Full verbal memory recognition
		Full associated pairs
		Average logic history memory
		Semi-complex figure
		Full face recognition
EXECUTIVE FUNCTIONS		Categories formation
		Full semantic verbal fluency
		Full phonologic verbal fluency
		Full non verbal fluency
		Full motor functions
		Stroop interference (time)
		Stroop interference (hits)

**Table 3. Spearman Correlation Test between neuropsychological variables and congenital heart diseases**

Neuropsi Global Variables	Cardiopathy	p<
ATEF	-0.614	0.009
MEM	-0.869	0.0001
ATMEM	-0.831	0.0001

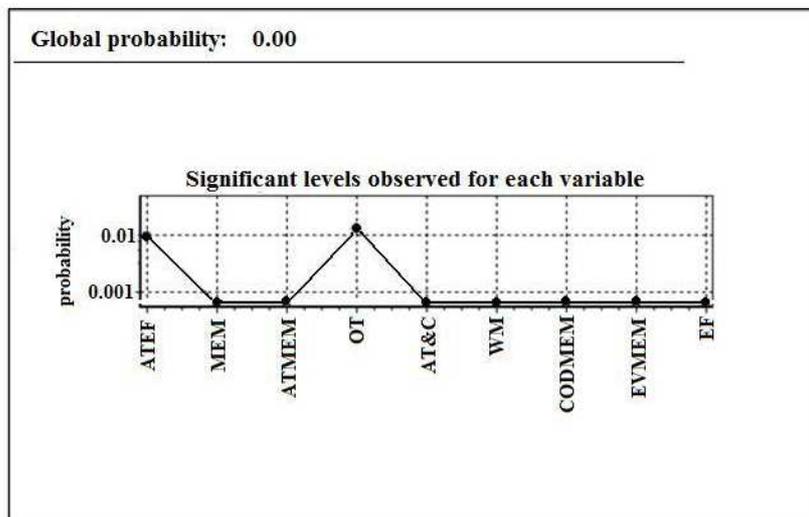
ATEF: Attention and executive functions; MEM: Memory; ATMEM: Attention and memory; CHD: Congenital heart diseases

**Figure Captions**

**Figure 1:** Differences between CHDc and CHDs. Only significant results are shown. Non-parametric multivariate permutation test results. ATEF: Attention and executive functions; MEM: Memory; ATMEM: Attention and memory; OT: Orientation; AT & C: Attention and Concentration; WM: Working Memory; CODMEM: Codification Memory; EVMEM: Evocative Memory; EF: Executive Function. Black circles indicate the significant level for each variable. In all cases CHDc group performed worse than CHDs group.

**Neuropsi Results**

**Comparison between Complex and Simple Congenital Heart Diseases**



### 7.3 Artículo enviado

**7.3.1 Título del artículo enviado:** Estudio de atención con potenciales relacionados a eventos en cardiopatías congénitas severas.

#### 7.3.2 Carta de envío

Gmail - Anales de Pediatría: Confirmación de envío

[https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=6094286528&jsver=QuHtGpQGDYY.es.&cbl=gmail\\_fe\\_180429.15\\_p3&view=pt&search=inbox&th=162da3b324e8a6a6&sim](https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=6094286528&jsver=QuHtGpQGDYY.es.&cbl=gmail_fe_180429.15_p3&view=pt&search=inbox&th=162da3b324e8a6a6&sim)

Gloria Otero <oeog45@gmail.com>

Anales de Pediatría: Confirmación de envío

Anales de Pediatría <eesserver@eesmail.elsevier.com> 18 de abril de 2018, 14:28

Responder a: Anales de Pediatría <analespediatria@elsevier.com>

Para: oeog45@gmail.com, goteroo@uaemex.mx

Estimado/a Dr. Otero:

Le confirmamos la recepción del artículo titulado: "Estudio de atención con potenciales relacionados a eventos en cardiopatías congénitas severas.

Study of attention with event related potential in severe congenital heart disease.", que nos ha enviado para su posible publicación en Anales de Pediatría.

En breve recibirá un mensaje con el número de referencia asignado y se iniciará el proceso de revisión del artículo. En caso de que sea necesario que haga algún cambio previo, también se le notificará por correo electrónico.

Tal y como se especifica en las normas de publicación de la revista, le recordamos que su manuscrito no puede ser publicado en ninguna otra revista mientras dure el proceso de revisión.

No dude en contactar con la redacción para cualquier información adicional.

Reciba un cordial saludo,

Esther Serrano

Journal Manager

Anales de Pediatría

### 7.3.3 Resumen

Manuscript Number: ANPEDIA-18-216

Title: Estudio de atención con potenciales relacionados a eventos en cardiopatías congénitas severas. Study of attention with event related potential in severe congenital heart disease.

Article Type: Original

Keywords: Potenciales relacionados con eventos; déficit de atención; P300; cardiopatías congénitas.

Event Related Potentials; attention deficiency; P300; congenital heart diseases.

Corresponding Author: Dr. Gloria A Otero, PhD

Corresponding Author's Institution: Universidad Autónoma del Estado de México

First Author: Gabriel González, Msc

Order of Authors: Francisco B Pliego Rivero, PhD; Mario A Rodríguez, PhD; Gustavo G Mendieta, PhD, MD; Gloria A Otero, PhD

#### Resumen

Introducción. Es un hecho conocido que los problemas de desarrollo cerebral son más frecuentes en los niños con cardiopatías congénitas (CC) que en la población general. El objetivo básico de este trabajo ha sido estudiar, mediante potenciales relacionados con eventos el posible deterioro de la atención en niños y adolescentes entre 7 y 16 años de edad portadores de CC severas.

Material y Métodos. Se estudiaron 10 casos portadores de CC severas entre 7 y 17 años de edad (grupo cardiopatas, CC) y 10 niños sanos acoplados en edad y sexo con los anteriores (grupo control, Ctr). A todos los sujetos, CC y Ctr, se les realizó un

estudio de potenciales relacionados con eventos visuales (PREs) durante la ejecución de una tarea de atención continua (oddball). Se aplicó una prueba de permutaciones multivariada no paramétrica para investigar la existencia de diferencias intra grupo (estímulo infrecuente vs frecuente) y entre los grupos CC vs Ctr.

Resultados. Solamente en el grupo Ctr se observó un evidente efecto P300. Se observó una diferencia global muy significativa ( $p < 0.001$ ) de los PREs entre grupos, siendo mayor la amplitud de los PREs del grupo Ctr en regiones centrales y parietales.

Conclusiones. Estos resultados señalan que al igual que con pruebas psicométricas y neuropsicológicas los PREs evidenciaron una deficiencia de atención en los casos de Cardiopatías Congénitas.

### Abstract

Introduction. It is a known fact that brain development problems are more frequent in children with congenital heart disease (CHD) than in the general population. The fundamental objective of this work has been to study, through event related potential, the possible deficit of attention in children and adolescents between 7 and 16 years of age, with severe CC.

Material and methods. We studied 10 cases of severe CC between 7 and 17 years of age (group CC) and 10 healthy children matched in age and gender with the previous ones (control group, Ctr). All subjects, CC and Ctr, conduct a study of visual event-related potentials (ERPs) during the execution of a continuous performance task. A nonparametric multivariate permutations test was applied to investigate the existence

of differences within groups (infrequent vs. frequent stimuli) and between CC vs. Ctr.

Results. Only Ctr group showed a P300 effect. On the other hand, a very significant global difference ( $p < 0.001$ ) of the PREs between groups was found, being the higher amplitudes of the PREs in the Ctr group in central and parietal leads.

Conclusions. These results suggest that, as with psychometric and neuropsychological tests, PREs showed a deficiency of attention in cases of congenital heart disease.

### **7.3.4 Apartados del artículo**

#### **7.3.4.1 Introducción**

Las cardiopatías congénitas (CC) moderadas y severas ocurren en aproximadamente <sup>6-8</sup> por 1000 nacidos vivos y constituyen la malformación congénita más frecuente en la infancia<sup>1</sup>. Es un hecho conocido que los problemas de desarrollo cerebral son más frecuentes en los niños con cardiopatías congénitas que en la población general<sup>2</sup>. Las complicaciones no cardíacas y las comorbilidades juegan un papel crítico para la calidad de vida y logro académico en niños nacidos con CC. Una proporción significativa de niños con CC manifiestan alteraciones del desarrollo neurológico, afectando la cognición, el desarrollo motor y del lenguaje, así como funciones cognitivas de orden superior. Las deficiencias a menudo son de gravedad leve a moderada, sin embargo, pueden ocurrir conjuntamente y afectar significativamente el rendimiento escolar y el aprovechamiento académico. Por otra parte, los problemas de desarrollo no parecen disminuir, sino más bien hacerse más evidentes a medida que aumentan las demandas, en particular en los niños de edad escolar<sup>3</sup>.

El retardo en el neurodesarrollo constituye la morbilidad más frecuente para los niños

de edad escolar con cardiopatías congénitas<sup>4,5</sup>. Se ha advertido, además, en estos pacientes inteligencia relativamente conservada, pero una alta frecuencia en trastornos como déficit de atención, alteraciones en las funciones ejecutivas, en las habilidades psicomotoras, el lenguaje, la conducta, y la autoestima<sup>5-8</sup>.

Con los avances en las tecnologías de diagnóstico, el manejo quirúrgico y la atención postoperatoria, se espera que más del 90% de los niños con cardiopatía congénita crítica sobrevivan hasta la edad adulta. La CC se considera actualmente como una condición de por vida<sup>9</sup>. De hecho hoy día la mayoría de los niños nacidos con CC sobrevivirán hasta la adultez, sin embargo, más de la mitad presentará alguna forma de trastorno en el neurodesarrollo<sup>10,11</sup>. Al igual que en otras poblaciones en riesgo, la mayoría de los estudios sobre niños con CC que informan de los resultados del desarrollo neurológico se centran en la primera infancia o en la edad escolar temprana. Dadas las dificultades para llevar a cabo estudios de cohortes a largo plazo, la evidencia de persistencia de alteraciones del neurodesarrollo o recién emergentes es a menudo escasa<sup>12-14</sup>.

El objetivo básico de este trabajo ha sido estudiar, mediante potenciales relacionados a eventos el posible deterioro de la atención en niños y adolescentes entre 7 y 16 años de edad portadores de cardiopatías congénitas severas.

#### **7.3.4.2 Metodología**

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México y el Hospital para el Niño IMIEM, Toluca. Siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, para la protección de participantes humanos sujetos a investigación médica, en todos los

casos se explicaron a los padres y a los participantes, los objetivos y procedimientos del estudio, los riesgos, incomodidades y beneficios de la investigación, al igual que el derecho a retirarse de la misma en cualquier momento sin que ello implicara alguna penalidad. Tanto los padres, niños de edad escolar y adolescentes participantes, firmaron el consentimiento y el asentimiento informado, respectivamente.

**Muestra:**

Se estudiaron 10 casos entre 7 y 17 años de edad portadores de cardiopatías congénitas severas (grupo cardiópatas, CC) y 10 niños sanos acoplados en edad y sexo con los anteriores (grupo control, Ctr). Los casos CC procedieron de la consulta externa de Cardiología Pediátrica del Hospital para el niño, de la ciudad de Toluca, México. Los niños Ctr procedieron de varias escuelas de la propia ciudad de Toluca y fueron estudiados también por un médico pediatra para garantizar su estado de salud.

**Procedimiento:**

A todos los sujetos, cardiópatas y controles se les realizó un estudio de potenciales relacionados con eventos visuales (PREs) durante la ejecución de una tarea de atención continua.

**PREs:** El registro de los PREs se realizó en las derivaciones del sistema 10-20 del EEG con montaje monopolar, usando los lóbulos de las orejas cortocircuitados como referencia. Se utilizó una tarea de tipo oddball generada mediante el sistema "Mind Tracer" (Neuronic Mexicana) que consistió en lo siguiente:

En el monitor de la computadora aparecía el dibujo a color de varios animales (uno a

uno). El niño debía presionar el botón derecho del mouse ante todas las imágenes excepto la del cangrejo, que constituyó el estímulo infrecuente, ante la cual debía apretar el botón izquierdo. El tiempo de presentación de cada estímulo (imágenes de animales) fue de 300 ms, el intervalo ínter estímulos de 2000 ms y el tiempo máximo esperado para dar la respuesta de 700 ms. Los estímulos se presentaron en dos bloques de 200 ensayos cada uno. Los estímulos se presentaron de manera aleatoria.

La probabilidad de aparición estímulo infrecuente fue del 20% (Figura 1). Antes de comenzar la prueba se corrió un pequeño ensayo de entrenamiento para garantizar que el niño estuviera familiarizado con la tarea a realizar.

Fuera de línea se promediaron entre 15 y 20 ventanas, correspondientes a respuestas correctas, comprendidas entre 100 ms pre-estímulo hasta 1000 ms post-estímulo libres de artefactos, en forma independiente para el estímulo frecuente y el infrecuente. Las ventanas fueron seleccionadas por inspección visual. Seguidamente se calcularon los Grandes Promedios para las respuestas al estímulo frecuente y para el estímulo infrecuente por separado y para cada grupo de estudio (CC y Ctr) independientemente.

### **Análisis estadístico**

Se aplicó una prueba de permutaciones multivariada no paramétrica para investigar la existencia de diferencias intra grupo (estímulo infrecuente vs frecuente) y entre los grupos CC vs Ctr. En este caso, la prueba global se calcula bajo la distribución de permutación del máximo de la estadística t-Student. La distribución estimada después de aplicar las técnicas de permutación para *t-max* se utilizó después para

establecer los niveles de significación que controlan y evitan el inflado del error de tipo I. Así se pueden probar simultáneamente las diferencias para todos los puntos en una secuencia de instantes de tiempo (y para todos los sitios de electrodos) y evitar el error tipo I [Galán et al., 1997].

#### **7.3.4.3 Resultados**

Los grandes promedios obtenidos para los distintos estímulos y grupos se muestran en la Figura 2. Para el grupo Ctr la P300 se localizó entre los 358 y 363 milisegundos en regiones centrales y entre 321 y 326 milisegundos en regiones parietales. Con respecto al grupo CC la P300 apareció a los 313 ms en derivaciones centrales y entre 334 y 349 ms en regiones parietales.

Por otra parte, solamente en el grupo Ctr se observó un evidente efecto P300, es decir una mayor amplitud de la onda al estímulo infrecuente con respecto al frecuente, lo cual quedó demostrado al aplicar la prueba de permutaciones no paramétrica comparando las respuestas a los estímulo infrecuentes con los frecuentes en cada grupo de estudio separadamente (Figuras 3 y 4).

Al realizar el análisis entre grupos (CC vs Ctr) se observó una diferencia global muy significativa ( $p < 0.001$ ) siendo mayor la amplitud de los PREs del grupo Ctr en derivaciones centrales y parietales (Figura 5).

#### **7.3.4.4 Discusión**

Las probabilidades de supervivencia entre pacientes que padecen de algún tipo de cardiopatía congénita de moderada a severa se han incrementado considerablemente gracias a los avances en los estudios clínicos y las técnicas quirúrgicas actuales. No obstante, numerosos estudios muestran que el

neurodesarrollo de estos pacientes se encuentra bajo situación de alto riesgo impuesta por las condiciones inherentes a la patología, de la misma intervención quirúrgica y por la evolución posterior<sup>2,3,9,14</sup>.

Los rezagos en el neurodesarrollo constituyen la condición de comorbilidad más frecuente entre los niños en edad escolar portadores de alteraciones cardíacas congénitas<sup>9-11</sup>. Una proporción significativa de estos casos muestra alteraciones en las habilidades motoras y en los procesos cognitivos de la atención, la memoria y el lenguaje. El bajo rendimiento académico y el desarrollo social deficiente también son manifestaciones típicas<sup>4,10,12-14</sup>. Existe una vasta bibliografía que aborda el estudio de problemas del neurodesarrollo en estos niños a partir de estudios psicométricos y neuropsicológicos antes y después del tratamiento quirúrgico, atribuyéndose en la mayoría de los casos a los procedimientos intraoperatorios (grado de hipotermia, tiempo de paro cardíaco, etc.) los trastornos neuroconductuales observados a mediano y largo plazo<sup>5,6,11,12,16</sup>. El déficit de atención ha sido mencionado como una de las afecciones frecuentemente asociadas a las CC.

Marelli et al.<sup>9</sup> han señalado que los niños con cardiopatías severas muestran claras alteraciones neuroconductuales que incluyen varios aspectos del rendimiento cognitivo, incluyendo déficit de atención, deterioro de las funciones ejecutivas, entre otros. También se ha señalado que los niños con CC severas y que han recibido una cirugía a corazón abierto antes de cumplir el año de edad tienen una mayor probabilidad que sus coetáneos sanos de padecer un trastorno por déficit de atención al alcanzar la edad escolar<sup>17</sup>. Estudiando trastornos psiquiátricos en adolescentes y niños se ha encontrado una mayor prevalencia de alteraciones de la

atención en niños y adolescentes que sufren CC severas que en sus contemporáneos sanos<sup>18,19</sup>.

Recientemente en nuestro laboratorio realizamos un estudio neuropsicológico de 20 pacientes entre 7 y 16 años de edad afectados de CC simples (11 casos) y complejas (9 casos). Se compararon los resultados entre ambos grupos (CC simples y CC complejas). Los casos con CC complejas se desempeñaron significativamente peor que los casos con CC simples en i) atención y funciones ejecutivas, ii) memoria y iii) atención y memoria. También se determinó una correlación significativa y negativa entre la gravedad de la enfermedad cardiaca y la puntuación neuropsicológica, concluyéndose que los niños y adolescentes afectados por CC corren un alto riesgo de desarrollar alteraciones en las funciones cognitivas, incluidos aspectos de la memoria, la atención y las funciones ejecutivas<sup>20</sup>.

Los potenciales relacionados con eventos (PREs) son otra forma directa y objetiva de evaluar los procesos cognoscitivos. Sin embargo, resulta sorprendente que existan muy pocos trabajos que aborden la afección del SNC en casos de CC desde este punto de vista<sup>21</sup>. Los PREs son instrumentos clínicos y de investigación muy útiles para evaluar la función cognitiva en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos, ya que reflejan directamente la actividad neuronal cortical y proporcionan un nivel particular de resolución temporal. Entre los diversos componentes de los PREs, la onda P300 es el componente más importante para evaluar los procesos como la atención, la memoria de trabajo y la concentración<sup>22-25</sup>. El estudio de los componentes de los PREs permite el análisis e interpretación de los procesos cerebrales con una alta resolución temporal, constituyendo un medio de bajo costo y

altamente flexible desde el punto de vista metodológico-experimental<sup>25</sup>.

En el presente trabajo hemos evaluado la atención en niños con CC severas registrando los PREs durante la ejecución de una tarea de atención continua de tipo oddball. La onda P300 aparece característicamente aumentada de amplitud en este tipo de paradigma asociada a la presentación del estímulo infrecuente. Esta diferencia de amplitud entre las respuestas a estímulo infrecuente y frecuente es lo que llamamos el efecto P300 y está relacionada con la capacidad de atención. En el estudio que se presenta encontramos que los niños controles mostraron un evidente efecto P300 que, sin embargo no apareció en los casos del grupo CC (ver Figura 2), lo cual fue comprobado a través del análisis multivariado de permutaciones con el que se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre respuesta al estímulo infrecuente vs estímulo frecuente en el grupo Ctr, ocurriendo lo contrario en el grupo CC, siendo esto una clara evidencia de una deficiencia en el proceso de atención en estos niños CC (Ver Figuras 3 y 4).

Por otra parte al comparar los PREs del grupo Ctr vs el grupo CC, encontramos una diferencia global altamente significativa (0.001), mientras que por derivaciones las diferencias se obtuvieron en derivaciones C3, C4, P3, P4, Cz y Pz, siendo siempre mayores las amplitudes del grupo Ctr.

#### **7.3.4.5 Conclusiones**

Estos resultados señalan que al igual que con pruebas psicométricas y neuropsicológicas los PREs evidenciaron una deficiencia de atención en los casos de Cardiopatías Congénitas.

#### 7.3.4.6 Referencias

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1890-900.
2. Donofrio MT, Massaro AN. Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr.* 2010; 2010 <http://dx.doi.org/10.1155/2010/359390>
3. Latal B. Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol.* 2016; 43: 173-85. doi: 10.1016/j.clp.2015.11.012.
4. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, Newburger JW. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextrotransposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 1385-96.
5. Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2005; 20: 94-96.
6. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr.* 2007;151: 73-8.
7. Palencia R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía: *Rev Neurol.* 2002; 35: 279-85.
8. Biarge M, Jowett VC, Cowan FM, Wusthoff CJ. Neurodevelopmental outcome in children with congenital heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18: 279- 85.
9. Marelli A, Miller SP, Marino BS, Jefferson AL, Newburger JW. Brain in congenital

heart disease across the lifespan. The cumulative burden of injury.

Circulation. 2016; 133: 1951-62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019881

10. Limperopoulos C., Majnemer A., Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C, et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics* 2001;108:1325-31.

11. Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von Hinckeldey K, Messmer BJ, Seghayea MC, Huber W. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 378-386.

12. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006;16(Suppl 1):92–104.

13. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:68–86.

14. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:14–24.

15. Galán L, Biscay R, Rodríguez JL, Pérez-Abalo MC, Rodríguez R. Testing topographic differences between event related brain potentials by using nonparametric combinations of permutation tests. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1997; 102: 240-47.

16. Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Eronen M, Mildh L, Mattila I, et al. Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular

heart aged 5 to 7 years: related risk factor analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133:1524-32.

17. Yamada DC, Porter AA, Conway JL, LeBlanc JC, Shea SE, Hancock-Friesen CL, Warren AE. Early repair of congenital heart disease associated with increased rate of attention deficit hyperactivity disorder symptoms. *Can J Cardiol.* 2013;29:1623-8. doi: 10.1016/j.cjca.2013.07.007.

18. DeMaso DR, Calderon J, Taylor GA, Holland JE, Stopp C, White MT, et al. Psychiatric Disorders in Adolescents With Single Ventricle Congenital Heart Disease. *Pediatrics.* 2017;139. pii: e20162241. doi: 10.1542/peds.2016-224.

19. Kourkouveli P, Rammos S, Parissis J, Maillis A, Kremastinos D, Paraskevaïdis I. Depressive Symptoms in Patients with Congenital Heart Disease: Incidence and Prognostic Value of Self-Rating Depression Scales. *Congenit Heart Dis.* 2015; 10:240-7. doi: 10.1111/chd.12200.

20. González-González G, Pliego-Rivero F, Rodríguez-Camacho M, Mendieta-Alcántara G, Otero-Ojeda GA. Assessment of cognitive performance among Mexican children and adolescents afflicted by simple to complex congenital heart diseases. Preliminary study. *Prog Pediatr Cardiol.* 2018; 48:93-7.

21. Owen M, Shevell M, Majnerner A, Limperopoulos C. Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *J Child Neurol.* 2013; 743-55.

22. Pratt N, Willoughby A, Swick D. Effects of working memory load on visual selective attention: behavioral and electrophysiological evidence. *Front Hum Neurosci.* 2011; 13; 5: 57. doi: 10.3389/fnhum.2011.00057.

23. Bernal J, Harmony T, dr e M, Reyes A, Yáñez G, Fernández T, Galán L, Silva J, Fernández- Bouzas A, dr e H, Guerrero V, Marosi E. Auditory eventrelated potentials in poor readers. *Int J Psych* 2000, 36: 11-23.
24. Silva-Pereyra J, Fernández T, Harmony T, Bernal J, Galán L, a -Comas L, Fernández-Bouzas A, Yáñez G, Rivera-Gaxiola M, dr e M, Marosi E. Delayed P300 during Sternberg and color discrimination tasks in poor readers. *Internat J Psychol* 2001, 40:17-32.
25. Rodríguez-Camacho MA, Bravo-Campos M, Prieto-Corona DMB, Marosi-Holczberger E, Silva-Pereyra JF, Yáñez-Téllez MG. Comprensión auditiva de oraciones en niños con trastorno de la lectura: Estudio con Potenciales Relacionados con Eventos. *J. behav. health soc. ISSUES (México)*, 2012; 4:73-89.

### **Pies de Figuras**

**Figura 1.** Paradigma Oddball. Esquema del paradigma utilizado para el registro de los PREs.

**Figura 2.** Gran Promedio de estímulos frecuentes e infrecuentes de cada grupo de estudio. La línea roja señala la localización de la onda P300 y se señala la latencia en milisegundos. Sombreado en gris el efecto P300.

**Figura 3.** Grupo Control. Estímulo Infrecuente vs Estímulo Frecuente. Análisis de permutaciones no paramétrico intragrupo. En el cuadro superior se representan las derivaciones y en el inferior las latencias. La línea roja horizontal señala el nivel de probabilidad  $<0.05$ . Los círculos rojos indican las derivaciones y latencias en las que las diferencias resultaron significativas.

**Figura 4.** Grupo Cardiópatas. Estímulo Infrecuente vs Estímulo Frecuente. Análisis de permutaciones no paramétrico intragrupo. En el cuadro superior se representan las derivaciones y en el inferior las latencias. La línea roja horizontal señala el nivel de probabilidad  $<0.05$ . Los círculos rojos indican las derivaciones y latencias en las que las diferencias resultaron significativas.

**Figura 5.** Controles vs Cardiópatas. Análisis de permutaciones no paramétrico intragrupo. Análisis intergrupos. La línea roja horizontal señala el nivel de probabilidad  $<0.05$ . Los círculos rojos indican las derivaciones en las que las diferencias resultaron significativas.

### Paradigma Odd-ball



Figura 1

Grandes promedios de PREs a estímulos frecuentes e infrecuentes de cada grupo de estudio

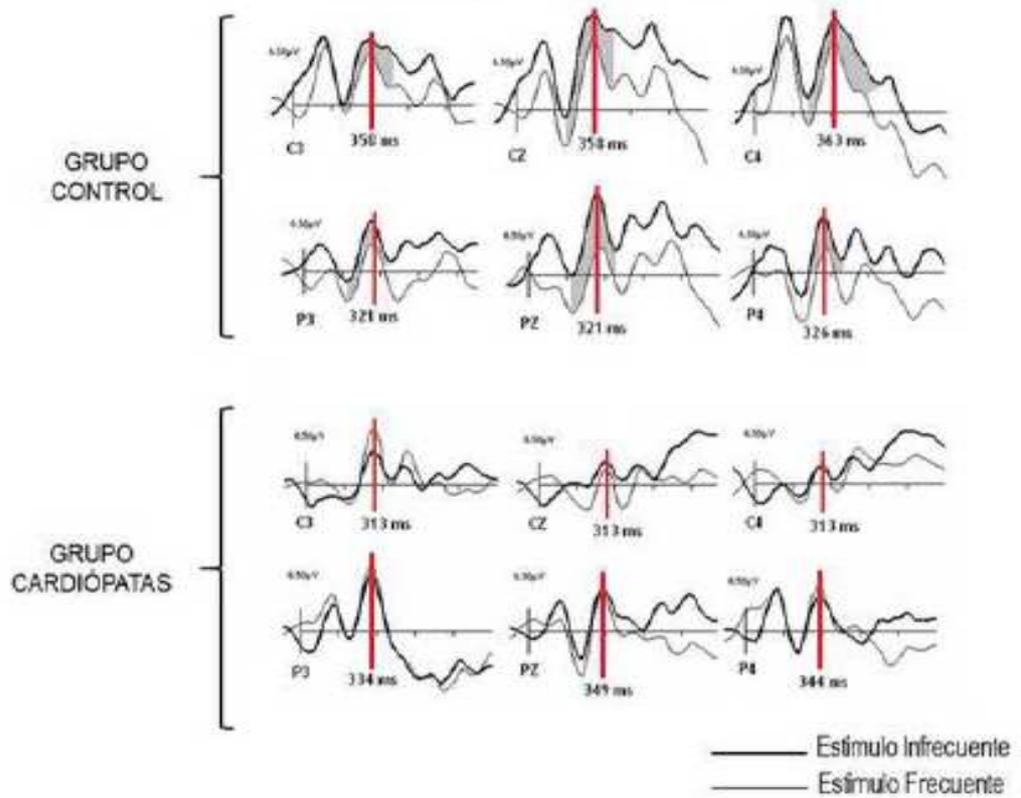


Figura 2

### Grupo Control. Estimulo Infrecuente vs Estimulo Frecuente

Probabilidad Global: < 0.001

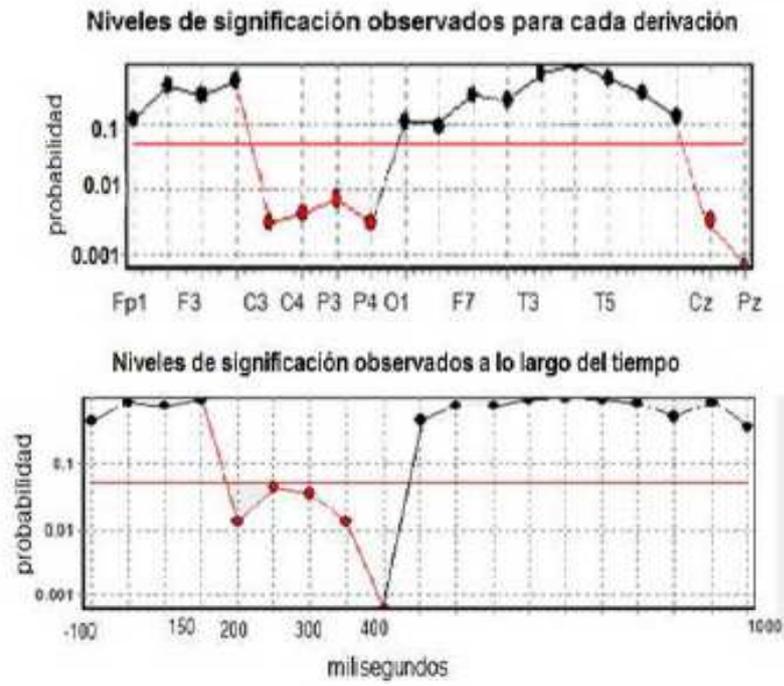


Figura 3

### Grupo Cardiopatas. Estimulo Infrecuente vs Estimulo Frecuente

Probabilidad Global: < 0.86



Figura 4



Figura 5

## **8. DISCUSIÓN GENERAL**

El trastorno neurológico es una complicación importante de la enfermedad cardíaca congénita (CC). Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que la disfunción neurológica puede estar presente en una proporción significativa en esta población de alto riesgo en el período de recién nacido previo a la intervención quirúrgica. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la lesión neurológica en las enfermedades cardiovasculares congénitas son diversos y aún no se entienden completamente, incluyendo no sólo las posibles cascadas hipóxicas / isquémicas desencadenadas por la hipoperfusión durante la cirugía cardíaca sino también una amplia gama de factores genéticos, prenatales y otros factores preoperatorios y postoperatorios. En al menos algunas formas de CC severa, el desarrollo atípico del cerebro es evidente en el momento del embarazo, ya de 25 a 30 semanas de gestación [Clouchoux et al., 2012; Limperopoulos et al., 2010]. Los lactantes con CC presentan altas tasas de microcefalia, hipotonía y regulación atípica del estado en el examen clínico, y anomalías de neuroimagen como infartos isquémicos y lesión de la materia blanca (leucomalacia periventricular) están presentes en hasta 59% antes de la cirugía [Owen et al., 2011].

A medida que la supervivencia ha mejorado para los niños con cardiopatía congénita compleja (CCs), las investigaciones emergentes muestran que estos niños corren un alto riesgo de desarrollar problemas del neurodesarrollo [Marino et al., 2012; Marino, 2013]. Existen anomalías en la maduración cerebral y lesiones cerebrales que están presentes en la infancia, incluso antes de la intervención quirúrgica [Andropoulos et al., 2010; Licht et al., 2009; Mahle et al., 2002; Miller et al., 2007]. Se cree que los

problemas del neurodesarrollo en la enfermedad cardíaca congénita se relacionan con un desarrollo cerebral fetal y neonatal interrumpido y una mayor susceptibilidad posterior a la lesión cerebral [Volpe, 2014]. Se han encontrado anomalías en la RM en niños mayores y adolescentes con CC [Bellinger et al., 2011] y se asocian con alteraciones cognitivas [Rollins, et al., 2014]. Los estudios basados en la población sugieren que los niños con CC requieren acceso a los servicios de educación especial a una tasa más alta que aquellos sin CC [Riehle-Colarusso et al., 2015]. Además, la tasa de niños que necesitan asistencia educativa aumenta a lo largo del desarrollo, y aunque la mayoría de los niños tienen un funcionamiento intelectual normal, hay problemas de atención, habilidades ejecutivas, memoria, habilidades visoespaciales y habilidades sociales/pragmáticas [Bellinger et al., 1999; Bellinger et al., 2011; Miatton et al., 2007].

El objetivo básico del presente estudio, fue evaluar la capacidad de atención y funciones ejecutivas un grupo de niños y adolescentes mexicanos con CC. Con este fin se aplicó la batería psicométrica Neuropsi que tiene la ventaja de estar estandarizada en México. De los dos grupos que se estudiaron (CCs, cardiopatías simples), y (CCc, cardiopatías complejas), se presentaron diferencias significativas entre ellos en los rasgos de atención y funciones ejecutivas ( $p = 0.006$ ), memoria ( $p = 0.001$ ), y en la memoria y atención ( $p = 0.0001$ ). Estos resultados, obtenidos en una muestra de pacientes mexicanos son similares a los encontrados por Miatton et al. [2007].

Por otra parte, también se valoró la capacidad de atención en los niños y adolescentes con CC empleando la técnica de potenciales relacionados a eventos

(PREs), registrados durante la realización de una tarea de atención continua (oddball) y se comparó con una muestra de sujetos sanos acoplados en edad, sexo y condiciones socio-económicas. Se encontró que los niños con CC no presentaban efecto P300, mientras que éste sí apareció claramente en los sujetos control. Estos resultados apuntan a la presencia de deficiencias de atención en los casos de cardiopatías congénitas, evidenciado con pruebas electrofisiológicas carentes de sesgos culturales.

## **9. CONCLUSIONES GENERALES**

Los niños y adolescentes portadores de cardiopatías congénitas, especialmente las de tipo complejas, muestran evidentes deficiencias en atención, memoria y funciones ejecutivas.

### **9.1 LIMITACIONES**

Aunque los resultados obtenidos son muy sugestivos y están apoyados por los antecedentes bibliográficos, la muestra empleada es pequeña para poder generalizar los hallazgos de esta investigación.

### **9.2 RECOMENDACIONES**

Continuar este trabajo con muestras mayores y a más largo plazo.

Advertir a los servicios de salud sobre la necesidad de estudiar las funciones del SNC en los casos de CC, particularmente severas, como parte de los estudios de rutina de esta entidad gnósológica.

\* \* \*

\* \* \*

## 10. REFERENCIAS

- Albers E. New Approaches to Neuroprotection in Infant Heart Surgery. *Pediatric research*. 2010; 68:1.
- Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, Stayer S, Stark AR, McKenzie ED, et al. Brain immaturity is associated with MRI brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139:543-556.
- Arnedo M, Bembibre J, y Triviño M. *Neuropsicología: a través de los casos clínicos*. Madrid: Edición médica panamericana; 2012.
- Baddeley A. Working Memory. *Current Biology*. 2010; 20:136-140.
- Baddeley A, Hitch G. Working memory. *Psychol. Learn. Motiv*. 1974; 8:47-89.
- Bellinger D, Richard A, Jonas M, Leonard D. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Journal of Medicine*. 1995; 332(2):9.
- Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003a; 126:1385-1396.
- Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL, Dunbar-Masterson C, et al. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: Neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation*. 2011; 124:1361-1369.
- Braunwald E, Mann, DL, Zipes DP, Libby, P, Bonow, RO. *Tratado de Cardiología*.

- Texto de Medicina Cardiovascular. 10.<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi PJ, Ramírez-Marroquín S. Congenital heart disease in Mexico. Regionalization proposal. Arch. Cardiol Mex; 2010, 80:133-140.
  - Capilla-González A, Pazo P, Campo P, Maestú F, Fernández A et al. Nuevas aportaciones a la neurobiología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad desde la magnetoencefalografía. Rev Neurol; 2005; 40:S43–S47.
  - Castillo, M. La atención. México: Ediciones Pirámide; 2009.
  - Chorro F J, García R, y López V. Cardiología clínica. España: Editorial Universitat de valència (PUV); 2007.
  - Chorro FJ, García R, y López V. Cardiología Clínica. España: Editorial PUV; 2007.
  - Clouchoux C, Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, Tworetzky W, McElhinney DB, Brown DW, et al.. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. Cerebral Cortex. 2013; 23(12):2932–2943.
  - Consejo de Salubridad Nacional. Guía de Referencia Rápida: Detección de Cardiopatías Congénitas en Niños mayores de 5 años Adolescentes y Adultos [Internet].IMSS-054-08; [2012]. Disponible en <http://www.cenetec.gob.mx/spry/v2/index.html>
  - Daliento L, Mazzotti E, Mongillo E, Rotundo M, Thiene G. Life expectancy and quality of life in adult patients with congenital heart disease. Italian Heart Journal. 2002;3:339–47.
  - Dennis G. Principios de neuropsicología humana. México: McGraw-Hill; 2002.
  - Dorsch F. Diccionario de psicología. Barcelona: Herder; 2002.

- Espino Vela J. Principios de Cardiología. México D. F: Méndez editores; 2009.
- Feldman R. Psicología con aplicaciones en países de habla hispana. México: McGraw-Hill; 2004.
- Flores, J., y Ostrosky-Shejet, F. Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas. El Manual Moderno; 2012.
- Friedberg C. Enfermedades del corazón. México: Editorial Interamericana; 1969.
- Galletti L, y Ramos M. V. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: anomalías de las venas pulmonares. Hospital Universitario. 2011 [Internet]. Disponible en: [http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP\\_cap29.pdf](http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap29.pdf)
- Gaynor JW, Wernovsky G. Long-term neurologic outcomes in children with congenital heart disease. En: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editores. Avery's diseases of the newborn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 896-901.
- González M. Desarrollo neurológico de las funciones ejecutivas en preescolar. México. El Manual Moderno; 2015.
- González A, y Ramos J. La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta. México: El Manual Moderno; 2006.
- Guadalajara Boo J. F. Cardiología. México D.F: Méndez editores; 2012.
- Guyton AC, y Hall JE. Tratado de fisiología médica. 10th edición. México: McGraw-Hill Interamerica; 2002.
- Hernández O. Elementos básicos de neurofisiología. México: Trillas; 2011.
- Hoffman JI, y Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:1890-1900.

- Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von HK, Messmer BJ, Seghaye MC, Huber W. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12:378-386.
- Johnson P. El ordenador y la mente. Introducción a la ciencia cognitiva. España: Paidós; 1994.
- Julia K, Gunn B, Rodney WH, Monika O, Lara S. Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease *Intensive Care Med*. College of Medicine. 2012; 1007(10): 012-2608.
- Knowles R, Bull C. Longer-term survival and health outcomes for children living with congenital heart defects. *Paediatrics and Child Health*. 2012; 23:2.
- Latal B. Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol*. 2016; 43:173-85.
- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C, et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics*. 2001; 108:1325-1331.
- Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL, et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation*. 2010; 121(1):26-33.
- Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137:529-537.

- Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor WJ, et al. An MRI study of Neurological Injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*. 2002; 106:109-114.
- Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr*. 2006; 148:72-77.
- Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects. *J Pediatric*. 2008; 153:55-60.
- Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell, MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. A new look at outcomes of infants with congenital heart disease. *Pediatr Neurol*. 2009; 40:197-204.
- Majnemer A, Limperopoulos C, Developmental progress of children with congenital heart defects requiring open heart surgery. *Seminars in Pediatric Neurology*. 1999; 6(1):12-19.
- Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor WJ, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management. *Circulation*. 2012; 126:1143–1172.
- Marino BS. New concepts in predicting, evaluating, and managing neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25:574–584.
- Massaro A. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain & Development*. 2008; 30:437–446.

- Mendieta GG, Otero GA, Motolinía R, Colmenero M, Pliego FB, Fernández T, et al. Alteraciones electroencefalográficas en niños con cardiopatías congénitas severas. *Rev Ecuat Neurol.* 2011; 20:60-67.
- Miatton M, De Wolf D, Francois K, Thiery E, Vingerhoets G. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychol Rev.* 2006; 6:65-85.
- Miatton M, DeWolf D, Francois K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr.* 2007; 151:73-78.
- Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007a; 133:449-455.
- Miller SP, McQuillen PS, Hamrick SEG, Xu D, Gidden DV, Charlton N, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 2007; 357:1928-1938.
- Munar E, Roselló J, y Sánchez A. Atención y percepción. España: Alianza Editorial; 1999.
- Navarro G. Aprendizaje y memoria humana. Aspectos básicos y evolutivos. México: McGraw-Hill; 2008.
- Navarro J. Evaluación del niño con cardiopatía congénita. Bolivia: Colegio Médico de Bolivia, 2009. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/47956165/cardiopatias-cianog-no-cianogenas-y-congenitas>.
- Nelson C, y Monk C. The use of event-related potentials in the study of cognitive

- development. US; Edited by William Damon, Richard M. Lerner, Deanna Kuhn, Robert S. Siegler; 2001.
- Owen M, Shevell M, Majnemer A, Limperopoulos C. Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *J Child Neurol.* 2011; 26(6):743-55.
  - Palencia R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía: *Rev Neurol.* 2002; 35:279-285.
  - Palmen M, de Jong PL, Klieverik LMA, Venema AC, Meijboom FJ, Bogers JJC. Long-term follow-up after repair of Ebstein's anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34:48-54.
  - Pérez M, Escotto E, y Arango J. Rehabilitación neuropsicológica: Estrategias en trastornos de la infancia y del adulto. México: El Manual Moderno; 2015.
  - Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology.* 2000; 37:127-152.
  - Portellano, J, Mateos, R, Martínez, R. Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños (ENFEN). Madrid: TEA Ediciones; 2009.
  - Pratt N, Willoughby A, Swick D. Effects of working memory load on visual selective attention: behavioral and electrophysiological evidence. *Front Hum Neurosci.* 2011; 13(5):57.
  - Raymond D, Adams MA, Maurice V, Popper A. Principios de Neurología. México D.F: McGraw-Hill; 1988.
  - Rever, Arthur S. Dictionary of psychology. USA: Penguin Books; 1995.

- Riehle-Colarusso T, Autry A, Razzaghi H, Boyle CA, Mahle WT, Van Naarden Braun K, et al. Congenital Heart Defects and Receipt of Special Education Services. *Pediatrics*. 2015; 136(3):496–504.
- Rodríguez M, Bravo M, Belén D, Masori E, Silva P, Guillermina M. Comprensión auditiva de oraciones en niños con trastorno de la lectura: estudio con potenciales relacionados con eventos; *Journal of Behavior, Health & Social Issues*. 2013; 2(4):73-89.
- Rollins C, Watson CG, Asaro LA, Wypij D, Vajapeyam S, Bellinger DC, et al. White Matter Microstructure and Cognition in Adolescents with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2014; 165(5):936–944.
- Rosenblatt B. Monitoring the central nervous system in children with congenital heart defects: clinical neurophysiological techniques. *Semin Pediatr Neurol*. 1999; 6(1):27-31.
- Ruesga E, y Saturno G. *Cardiología*. México: El Manual Moderno; 2011.
- Sahu B, Chauhan S, Kiran U, Bisoi A, Ramakrishnan L, Nehra A. Neuropsychological function in children with cyanotic heart disease undergoing corrective cardiac surgery: effect of two different rewarming strategies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:505-510.
- Sanz, L., Pollán, M., y Garrido, E. *Psicología. Mente y conducta*. España: Desclée De Brouwer; 2006.
- Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Eronen M, Mildh L, Mattila I, et al. Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: Related risk factor analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*

2007; 133:1524-1532.

- Silva J. Métodos en neurociencias cognoscitivas. México: El Manual Moderno; 2011.
- Silva J, Bernal J, Rodríguez M, Yáñez G, Prieto B, Luviano L, et al. Poor reading skills may involve a failure to focus attention. *NeuroReport*. 2010; 21:34-38.
- Simons JS, Glidden R, Sheslow D, Pizarro C. Intermediate neurodevelopmental outcome after repair of Ventricular Septal Defect. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90:1586-1592.
- Smith E, y Kosslyn S. Atención, aprendizaje y memoria. México: Prentice-Hall; 2008.
- Sociedad Mexicana de Cardiología. Tratado de Cardiología. México: Editorial Intersistemas; 2007.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. Introduction to cognitive rehabilitation: Theory and practice. New York, NY, US: Guilford Press; 1989.
- Sokolow M, y McIlroy M. Cardiología clínica. México: El Manual Moderno; 1979.
- Soprano A. Cómo evaluar la atención y las funciones ejecutivas en niños y adolescentes. Argentina: Editorial Paidós; 2009.
- Sternberg R. Psicología cognoscitiva. México: Cengage Learning; 2011.
- Trápaga C, Pelayo H, Sánchez I, Bello Z, y Bautista A. De la psicología cognitiva a la neuropsicología. México: El Manual Moderno; 2018.
- Volpe JJ. Encephalopathy of congenital heart disease--destructive and developmental effects intertwined. *J Pediatr*. 2014; 164:962-965.
- Vynn OA, Havranek ED. Claves en Cardiología. España: editorial Mosby; 1996.

- Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20:94-99.
- Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006; 16:92-104.
- Wittrock M, y Baker E. Test y cognición. Investigación cognitiva y mejora de las pruebas psicológicas. España: Paidós; 1998.
- Wray J, Sensky T. Psychological functioning in parents of children undergoing elective cardiac surgery. *Cardiol Young*. 2004; 14:131-139.
- Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow-up in adult life. *Heart* 2001; 85:438–43.
- Zarzar C. Fundamentos de la cognición. México: Grupo Editorial Patria; 2006.

## 11. ANEXOS

### 11.1 Anexo 1a: Consentimiento informado



***Universidad Autónoma del Estado de México***  
UAEM *Facultad de Medicina*

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

**Título del estudio:** *Estudio de potenciales relacionados a eventos en niños y adolescentes portadores de cardiopatías congénitas severas.*

**Lugar donde se realizará el estudio:** Hospital para el Niño y Facultad de Medicina, UAEMex  
Toluca, Estado México.

**Nombre del paciente:** \_\_\_\_\_

**Invitación.** Por medio de la presente carta se le invita a usted como padre, madre o tutor legal del paciente a participar en este estudio de investigación biomédica. Para que usted pueda decidir si participa o no se le darán a conocer la justificación, los objetivos, los beneficios, los riesgos y los procedimientos técnicos. Por medio de este procedimiento usted estará plenamente informado y podrá decidir libremente si desea participar en el estudio o no. Como parte del proceso de consentimiento informado por favor siéntase en toda libertad de preguntar sobre todos los aspectos del estudio para aclarar sus dudas.

Después de haber sido informado verbalmente y por escrito usted puede decidir libremente si participa o no. Tenga en cuenta que si decide participar también puede retirarse del estudio en el momento en que lo decida sin que al respecto haya sanción o coerción alguna por parte de los conductores de este estudio. De igual manera se le entregarán los resultados de los estudios que se hayan realizado hasta ese momento sin costo alguno.

Usted no tiene que pagar nada por estos estudios ni por recibir los resultados, pues el procedimiento en su conjunto es totalmente gratuito.

Durante el transcurso del estudio puede solicitar cualquier información sobre el mismo al responsable.

Toda información obtenida del paciente se guardará en estricta confidencialidad antes, durante y finalizado el estudio.

#### **Justificaciones del estudio.**

Las enfermedades del corazón son muy comunes al momento del nacimiento y pueden persistir por el resto de la vida del paciente. Algunas de ellas pueden resolverse de manera definitiva con ayuda médica, ya sea tratándose con medicamentos o con la ayuda de operaciones quirúrgicas. Otras de ellas desafortunadamente sólo pueden remediarse parcialmente con los tratamientos médicos pero mejoran mucho la calidad de vida del paciente. Por eso es muy importante de que los niños con enfermedades cardiovasculares visiten regularmente a su médico. En ocasiones algunos niños con enfermedades cardiovasculares severas sufren de muy pobre oxigenación. A esto se le llama hipoxia y genera una condición llamada cianosis. Esto es el niño presenta labios, nariz y uñas amoratadas. A veces otras partes del cuerpo también se observan amoratadas. Este problema de falta de

oxigenación o hipoxia ocasiona desde trastornos como fatiga extrema, desarrollo retardado del cuerpo y de las funciones mentales, hasta inclusive poner en riesgo la vida del niño.

**Objetivo del estudio.**

Conjuntamente con el tratamiento de su médico el presente estudio quiere evaluar en su niño lo siguiente:

Debido a que el cerebro es uno de los órganos con mayor demanda de oxígeno y de energía cuando existen condiciones de hipoxia puede verse afectado en diversos grados. Queremos determinar si existen alteraciones del cerebro del paciente.

**Procedimientos del estudio.**

Potenciales relacionados a Eventos. En esta parte del estudio a su niño se le colocará un gorro de licra que tiene unos discos pequeños (electrodos). El gorro está conectado a un equipo que detecta corrientes eléctricas muy pequeñas. Se le presentarán al niño, en una computadora dos tareas:

1. Aparecen varias figuras de animales y el niño responderá, según instrucciones, con el mouse de la computadora.
2. En la computadora aparecen primero varios números (a veces 3 y a veces 5 números) y después aparece un número sólo. El niño debe contestar si ese número único estaba entre los que se le presentaron antes.

**Beneficios del estudio.** A usted como padre, madre o tutor legal del niño se le entregarán gratis los resultados de los estudios. En caso de observarse alguna afección adicional se le hará saber para que visite al médico especialista adecuado. Después de obtener los resultados de los estudios su médico le hará las recomendaciones necesarias para el cuidado de su niño. Su colaboración en este estudio servirá para que la enfermedad cardiovascular congénita sea mejor comprendida y a partir de ello se diseñen mejores terapias.

**Riesgos del estudio.** Los procedimientos no conllevan riesgo alguno pues consisten solamente en la colocación de los electrodos y que el niño responda a las tareas. No habrá ningún malestar para el pequeño.

Yo, \_\_\_\_\_ siendo el padre, la madre o tutor legal he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas y dudas han sido respondidas satisfactoriamente. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos del presente estudio pueden ser publicados o difundidos exclusivamente con fines científicos. Convengo en participar libremente en este estudio de investigación biomédica y al mismo tiempo recibo una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del padre, madre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

### 11.2 Anexo 1b: Revocación del consentimiento informado



**Universidad Autónoma del Estado de México**  
UAEM Facultad de Medicina

#### HOJA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ siendo el padre o tutor legal he decidido retirarme del presente estudio por las siguientes razones [OPCIONAL]:

---

---

---

---

---

---

---

---

\_\_\_\_\_  
Firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

**11.3 Anexo 2a: Asentimiento informado para menores de edad**

***Universidad Autónoma del Estado de México***  
 UAEM *Facultad de Medicina*

**ASENTIMIENTO INFORMADO DE MENORES DE EDAD PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (edades 8 – 16 años)**

Yo \_\_\_\_\_, de edad \_\_\_\_\_ y de acuerdo con mis padres/tutor legal (indicar por favor) asiento en ser incluido como sujeto de estudio en el proyecto de investigación biomédica:

*Estudio de potenciales relacionados a eventos en niños y adolescentes portadores de cardiopatías congénitas severas.*

Después de que se me explicó y entendí la información acerca de este proyecto de investigación y acerca de los riesgos y beneficios, directos e indirectos, de mi colaboración he entendido que:

- No habrá consecuencias adversas u hostiles para mí o mis padres/tutor legal en caso de que no acepte la invitación a participar.
- Puedo abandonar el estudio en cualquier momento si no quiero continuar informando de las razones de mi decisión.
- No pagaré ningún gasto por los estudios ni recibiré pago en ninguna forma por mi colaboración en el estudio.
- Mi información y datos personales serán mantenidos en estricta anonimidad.
- El estudio no interferirá con el tratamiento médico/clínico que actualmente estoy recibiendo.
- En caso de que se encuentre alguna condición médica no relacionada con este estudio será remitido al especialista médico necesario para tratamiento.
- Puedo hacer preguntas relacionadas al estudio en cualquier momento al investigador a cargo.
- Si es necesario seré informado de que mi participación ya no es necesaria.

Lugar y fecha \_\_\_\_\_

Nombre y firma del niño \_\_\_\_\_

Nombre y firma del padre/ tutor legal \_\_\_\_\_

Investigador que provee la información:

Nombre y firma \_\_\_\_\_

TESTIGO 1 (fecha: \_\_\_\_\_)

TESTIGO 2 (fecha: \_\_\_\_\_)

Nombre: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

### 11.4 Anexo 2b: Revocación de asentimiento informado para menores de edad



***Universidad Autónoma del Estado de México***  
*UAEM Facultad de Medicina*

#### CARTA DE REVOCACIÓN DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ como sujeto de estudio del proyecto de investigación biomédica he decidido retirarme por las siguientes razones [OPCIONAL]:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

\_\_\_\_\_  
Firma del niño

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del padre/tutor legal

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha