



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

“DIFERENCIAS ENTRE GENOTIPOS Y FENOTIPOS NEUROPSICOLÓGICOS EN
PERSONAS CON SÍNDROME DE WILLIAMS”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
MTRO. CARLOS ALBERTO SERRANO JUÁREZ

TUTOR PRINCIPAL
DRA. DULCE MARÍA BELÉN PRIETO CORONA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

TUTOR ADJUNTO
ADJUNTO: DRA. MA. GUILLERMINA YÁÑEZ TÉLLEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

TUTOR EXTERNO
DRA. HERMELINDA SALGADO CEBALLOS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

JURADO A: DR. JUAN FELIPE SILVA PEREYRA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

JURADO B: DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

LOS REYES IXTACALA, ESTADO DE MÉXICO, A 16 DE ENERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Investigación realizada gracias al *Programa de Apoyo de Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM IA301916 e IN308719*. Agradezco a la *DGAPA-UNAM* la beca recibida.

Investigación realizada gracias el apoyo de las *BECAS NACIONALES de CONACYT CVU 478060*

“En algún mundo de ciencia ficción, los médicos observarían una alteración en el código genético y acto seguido serían capaces de saber la afectación en el cerebro y; al instante, sabrían en qué lugar del genoma buscar el problema...en nuestro planeta el genoma no funciona así” Gary Marcus (2005)

Agradecimientos

Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de Posgrado en Maestría y Doctorado de la Facultad de Psicología, UNAM

Facultad de Estudios Superiores Iztacala-UNAM

Laboratorio de Neurometría FES Iztacala

Laboratorio de Psicolingüística de la Facultad de Psicología, UNAM

Iskalti Psicoterapia y Educación

Asociación Nacional de Síndrome de Williams AC

Viviendo con Síndrome de Williams

Hospital General de México

CONACYT

PAPIIT IA301916

PAPIIT IN308719

Comité Tutorial

A todos las familias con síndrome de Williams y síndrome de Down

Agradecimientos y Dedicatorias

Dedicado a Dios por darme lo que necesito, no darme lo que no necesito y permitirme ejercer esta profesión y brindarme tantos logros.

Dedicado con devoción y un amor infinito a mis dos mujeres: Paola y Sofía quien siempre me han dado amor y depositan toda su confianza en mí. Porque ellas me impulsaron a lograr mi doctorado y me motivan día a día a ser mejor. Siempre las Amaré.

Dedicado a Juan y Carmen por ser el mayor ejemplo de mi vida, porque un día me dijeron se el Mejor en todo lo que hagas, porque cuando tenía 18 años me orillaron a estudiar esta profesión tan hermosa. Todo lo que soy es gracias a ustedes: mamá y papá.

Dedicado a José Daniel, Carmen Berenice y Aurora Alvarado por ser hermanos, compañeros, guías y ser lo que son. Porque me han apoyado en las buenas pero, aún mejor, en las malas nunca me han dejado solo.

Dedicado a Gloria, Manuel y Diego por aceptarme como un miembro más de su familia y por apoyarme y ayudarme durante estos cuatro años que duró mi doctorado.

Dedicado a mis abuelos: Taide, Elvira, Mario y Salvador; de mis abuelos aprendí que el trabajo y la responsabilidad son dos virtudes que nos dan orgullo y pasión y de mis abuelas aprendí que una mujer es el pilar de toda familia.

Dedicado a mis tíos y primos porque muchas veces han sido madres y padres y, mis primos han sido como mis hermanos.

Dedicado a la Dra Belén por apoyarme con mis ideas desde el día que supe que sería mi tutora en la maestría, porque cada que se me ocurre algo me apoya y mejora mis ideas, por ser una gran amiga y compañera de trabajo. Sin duda este trabajo no sería posible sin tu apoyo.

Dedicado a la Dra Guille y a la Dra Mely por su apoyo y orientación durante la elaboración de este trabajo, porque sus palabras se convirtieron en motivación para lograr esta investigación.

Dedicado al Dr Mario y al Dr Juan por todas sus enseñanzas durante estos siete años, sin embargo, estos cuatro años fueron parte importante para los resultados de mi investigación y para mi desarrollo como doctor. Siempre les agradeceré su disposición para enseñar.

Dedicado a la Dra Natalia y al Laboratorio de Psicolingüística de la Facultad de Psicología de la UNAM, porque me dieron acceso a su lugar de trabajo y me acogieron como uno más mientras estuve con ustedes.

Dedicado a Miguel Angel de León y a todo el equipo de Iskalti por su apoyo infinito durante mi doctorado y por enseñarme que a la vida venimos a Crecer.

Dedicado al Dr Venegas por su apoyo para este trabajo y porque es el inicio de una relación que dara muchos trabajos futuros.

Dedicado a mis amigos de la maestría y del doctorado (Luz, Ale, Eli, Mabel, Angel, Jon, Alex, David, Elisa, Ale Mondragón y Miriam Cantú) porque aprender a su lado y con ustedes me ha hecho mejor persona y profesionista.

Dedicado a mis amigos de la prepa 4 y del Instituto Morelos por ser pilares en mi formación y por enseñarme el gran valor de un amigo.

Dedicado a los profesores y mis alumnos de la maestría en Neuropsicología Clínica de la FES Iztacala porque son la base de este trabajo.

Dedicado a Gris, Alex y Fer por apoyar con su disposición y por convertirse en mis amigos durante este trabajo.

Dedicado la Asociación Nacional de Síndrome de Williams AC, a la Asociación Viviendo con Síndrome de Wlilliams y a todas las familias y personas con síndrome de Williams que participaron en este y otros trabajos; sin duda gracias a ellos se pudieron lograr estos resultados. Ellos me han dado más a mi que lo que yo les he podido dar.

Dedicado a ti estuiante, profesor, investigador, padre o madre de familia que te tomas el tiempo de leer este trabajo esperando pueda ayudarte y que le puedas sacar el mejor provecho.

Dedicado a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala y a la Universidad Nacional Autónoma de México por el valor de formar profesionistas, por el apoyo que me dieron tanto en mi formación académico así como de manera economica para poder lograr este trabajo.

“Por Mi Raza Hablará Mi Espíritu”

Contenido

Resumen	10
Fenotipo neuropsicológico de personas con Síndrome de Williams	11
<i>Coficiente Intelectual</i>	13
<i>Lenguaje</i>	16
<i>Memoria</i>	17
<i>Habilidades visoespaciales y visoconstructivas</i>	18
<i>Lectura y Escritura</i>	21
<i>Funciones Ejecutivas</i>	22
<i>Perfil Conductual</i>	24
<i>Conducta Adaptativa</i>	28
Genotipo del Síndrome de Williams	31
<i>ELN y LIMK1</i>	32
<i>GTF2I y CYLN2</i>	33
<i>GTF2IRD2</i>	35
<i>STX1A y FZD9</i>	36
<i>BAZ1B</i>	37
<i>OTROS GENES</i>	38
Aspectos Neuroanatómicos del Síndrome de Williams	42
Justificación	45
Planteamiento del Problema	45
Objetivo General	46
Hipótesis	46
Método	47
Participantes	47
Alcance del Estudio	49
Instrumentos	50
Procedimiento	52
Consideraciones Éticas	52
Análisis de Resultados	53
Resultados	54
Microarreglos Cromosómicos y comparación de variables demográficas entre los grupos con síndrome de Williams, síndrome de Down y desarrollo típico	54

Diferencias neuropsicológicas entre los grupos con síndrome de Williams con 1.5Mb y 1.8Mb y, síndrome de Down	55
<i>Coficiente Intelectual</i>	56
<i>Atención y Memoria</i>	56
<i>Habilidad Visoespacial</i>	57
<i>Funciones ejecutivas</i>	57
<i>Conducta y Emoción</i>	58
<i>ABAS-II</i>	58
Diferencias neuropsicológicas entre el caso único de síndrome de Williams con 1.1Mb y grupos con síndrome de Williams (1.5Mb y 1.8Mb) y con síndrome de Down.....	60
<i>Coficiente Intelectual</i>	60
<i>Atención y Memoria</i>	61
<i>Habilidad Visoespacial</i>	61
<i>Funciones Ejecutivas</i>	63
<i>Conducta y Emoción</i>	63
<i>Conducta Adaptativa</i>	63
Diferencias en Cognición Social entre genotipos con síndrome de Williams de 1.5Mb y 1.8Mb, síndrome de Down y desarrollo típico	65
Diferencias en la cognición social entre el caso único de 1.1Mb y los grupos con síndrome de Williams (1.5Mb y 1.8Mb), síndrome de Down y desarrollo típico	67
<i>Discusión</i>	70
Diferencias neuropsicológicas entre Síndrome de Williams y Síndrome de Down.....	70
Diferencias entre genotipos y fenotipos neuropsicológicos en personas con síndrome de Williams con 1.1Mb, 1.5Mb y 1.8Mb y síndrome de Down	74
<i>Conclusión</i>.....	79
El Síndrome de Williams: propuesta de un modelo para la interacción genes, cerebro, cognición y conducta.....	80
<i>Referencias</i>	86
<i>ANEXOS</i>	100
Anexo I : Consentimientos informados.....	100
Anexo II: Tablas de resultados de pruebas neuropsicológicas	108
Diferencias entre grupos con síndrome de Williams de 1.5Mb y 1.8Mb y síndrome de Down	108
Diferencias entre grupos con síndrome de Williams de 1.1Mb, 1.5Mb y 1.8Mb y síndrome de Down	112

Resumen

El Síndrome de Williams (SW) es un trastorno del neurodesarrollo causado por una microdelección en el cromosoma 7q11.23. Aunque en la literatura se reporta un perfil cognitivo característico del SW, hasta donde hay conocimiento no existen estudios que realicen una evaluación neuropsicológica completa de los procesos cognitivos y de la conducta de estos pacientes tomando en cuenta el grado de delección genética. Por lo que, el objetivo del presente estudio fue caracterizar el fenotipo neuropsicológico de pacientes con SW y relacionarlo con el genotipo. Para obtener el grado de delección, se utilizó la técnica de análisis de microarreglos cromosómicos (AMC) y, para obtener el perfil cognitivo-conductual, se aplicó una amplia batería neuropsicológica. A partir de los resultados del AMC se formaron dos grupos con SW: grupo con una delección de 1.5Mb (n=8), grupo con una delección de 1.8Mb (n=4). También se identificó un caso único con una delección de 1.1Mb. Tanto los grupos como el caso único fueron comparados entre sí. Adicionalmente, con el fin de descartar la influencia del coeficiente intelectual total en los resultados, se evaluó un grupo con Síndrome de Down (SD) conformado por 8 pacientes pareado por edad cronológica y sexo y con un grupo con desarrollo típico. El fenotipo neuropsicológico difirió entre las personas con SW de acuerdo a su grado de delección. El grupo con 1.5Mb tuvo un mejor desempeño que el observado en el grupo con delección de 1.8Mb tanto en habilidades visoespaciales como en conductas de cognición social. El caso único tuvo un mejor desempeño en comparación con los dos grupos con SW y con el grupo con SD, destacando en habilidades visoespaciales y cognición social. Los dos grupos con SW y el caso único, presentaron un mejor desempeño en la mayoría de los procesos evaluados en comparación con SD, destacando en habilidades verbales, memoria verbal y flexibilidad cognitiva. Los resultados obtenidos revelan la influencia del genotipo sobre el fenotipo neuropsicológico, donde se puede inferir la influencia de los genes sobre el perfil neuropsicológico. Finalmente, se propone un modelo para el estudio de la relación cerebro, cognición y conducta.

Palabras Claves: Síndrome de Williams, Neuropsicología, Perfil neuropsicológico, Genotipo.

Fenotipo neuropsicológico de personas con Síndrome de Williams

Dentro de las enfermedades genéticas existe una gama de alteraciones que provocan diversas manifestaciones clínicas. En las últimas décadas los investigadores han comenzado a enfocarse en el conjunto de manifestaciones cognitivas y conductuales que presentan diversas cromosopatías. A este conjunto de manifestaciones cognitivas y conductuales asociadas a un síndrome específico con etiología genética se le conoce como fenotipo (Artigas-Pallarés, 2002). En el presente trabajo se estudia el fenotipo del Síndrome de Williams (SW) con el propósito de identificar la relación fenotipo-genotipo.

El SW o monosomía 7 es una enfermedad genética poco común. La información sobre su prevalencia es variable, algunos autores refieren que se encuentra en 1/7500 nacidos vivos (L. Capitaio et al., 2011; Martens et al., 2013; Morris et al., 2003), otros que es de 1/10,000 (Vargas, Saldarriega, Mauricio, & Isaza, 2011) y otros más que se encuentra en 1/20,000-25,000 (Capirci, Sabbadini, & Volterra, 1996; Garayzábal, 2005; Martens, Wilson, & Reutens, 2008b; Pober, 2010). Los casos son esporádicos, aunque se han documentado casos familiares con transmisión vertical autosómica dominante (Del Campo & Pérez, 2010). Este síndrome es el resultado de una microdelección en el cromosoma 7q11.23 y fue descrito en 1961 por el cardiólogo neozelandés Williams y, un año después el pediatra alemán Alois Beuren describió un síndrome similar adicionando al cuadro clínico una estenosis de la arteria pulmonar y anomalías dentales. En 1963 Black y Bonham-Carter concluyeron que los casos presentados por el grupo de Williams y el de Beuren correspondían a la misma entidad nosológica por las similitudes faciales presentes en las personas reportadas, de ahí la denominación síndrome de Williams (Del Campo & Pérez, 2010; Garayzábal, 2005). Las características clínicas que presentan las personas con SW son:

Retraso en el crecimiento. Las personas con SW son a menudo postérmino, pequeños para la edad gestacional (Pascual-Catroviejo et al., 2004) y frecuentemente presentan retraso de crecimiento intrauterino. Después del nacimiento continúa el retraso en el crecimiento que se asocia a dificultades para la alimentación, reflujo gastroesofágico, dificultad para succionar, para deglutir y vómitos frecuentes (Fernández, Puente, Barahona & Palafox, 2010; González & Uyaguari, 2006). Cuando son adultos tienen una talla 10-15 cm por debajo de la talla normal familiar, por lo general presentan pubertad ligeramente adelantada y un brote

pequeño puberal (Del Campo & Pérez, 2010). Es común que presenten hipercalcemia (Fernández, Puente, Barahona & Palafox, 2010).

Rasgos faciales. Las características faciales de los individuos con SW generalmente son difíciles de reconocer en las primeras semanas o meses de vida, pero posteriormente permiten que un médico con experiencia realice un diagnóstico clínico correcto (Del Campo & Pérez, 2010). Sus características craneofaciales incluyen cabeza pequeña, estrechamiento de la frente, epicanto, región preorbital prominente, isotropía o estrabismo lateral o manifiesto (desviación confluyente de un ojo), hipotelorismo, iris con patrón estrellado, nariz corta y antevertida con raíz nasal aplanada, filtro alargado (región desde la base de la nariz al labio superior), mofletes prominentes y algo caídos, labios prominentes y mentón relativamente pequeño (Del Campo & Pérez, 2010; Fernández, 2005).

Aparato musculoesquelético. Presentan hipotonía muscular generalizada y laxitud de articulaciones que posiblemente se relacione con menor cantidad de elastina. Con el tiempo pueden desarrollar escoliosis, cifosis y lordosis. Generalmente su postura es de hombros caídos y rodillas semiflexionadas (Del Campo & Pérez, 2010).

Aparato auditivo. Con frecuencias presentan infecciones del oído medio en la infancia. Aunque generalmente se reporta la presencia de hiperacusia (Fernández et al., 2010), sin embargo del Campo y Pérez (2010) refieren que más que hiperacusia presentan algiacusia para determinados sonidos.

Piel. Su piel es fina, presentan envejecimiento prematuro con aparición temprana de canas, debido a la disminución de elastina que presentan (Del Campo & Pérez, 2010).

Aparato cardiovascular. Presentan defectos estructurales del corazón y de los vasos sanguíneos que es detectable en el 80% de los casos. Dentro de las malformaciones destacan la estenosis aórtica supravalvular, la estenosis de las ramas pulmonares periféricas, la estenosis valvular aórtica, y la válvula aórtica bicúspide entre otras (Del Campo & Pérez, 2010; Martens et al., 2008b).

Aparato genitourinario. Presentan problemas renales y de vejiga, incontinencia urinaria y enuresis nocturna, así como tendencia a acumular calcio y susceptibilidad a infecciones urinarias (Del Campo & Pérez, 2010).

Además de las características físicas, en la literatura se reporta que las personas con SW presentan un perfil cognitivo característico. Bellugi, Lichtenberger, Mills, Galaburda y Korenberg (1999) señalaron que este perfil se caracteriza por tener una fortaleza relativa en el lenguaje, dificultades en el procesamiento facial, alteración profunda en la cognición espacial, en la atención global y personalidad hipersociable, así como una discapacidad intelectual que va de rango medio a moderado. En diferentes estudios se ha confirmado el perfil reportado por Bellugi et al. (1999) y se han agregado descripciones de otras deficiencias como las motrices (Van Strien et al., 2005), además se ha reportado que las alteraciones en las habilidades visoespaciales se acompañan de dificultades de atención y déficits ejecutivos, especialmente en memoria de trabajo, abstracción verbal, planeación y control inhibitorio (Blázquez-Alisente, Paúl-Lapedriza, & Muñoz-Céspedes, 2004) lo cual ocasiona dificultades en la ejecución de diversas actividades de la vida diaria (Garayzábal, 2005; D. Menghini, Addona, Costanzo, & Vicari, 2010; Mervis & John, 2010).

Recientemente se ha encontrado que el perfil cognitivo de los individuos con SW no es homogéneo. A continuación, se describen cada uno de los dominios cognitivos y conductuales de este síndrome.

Coefficiente Intelectual

Por lo general, las personas con SW presentan puntuaciones en el Coeficiente Intelectual Total (CIT) que caen dentro del rango de la discapacidad intelectual de gravedad moderada, con una puntuación de entre 50 y 60 puntos estándar (Garayzábal, 2005; Pober, 2010) (Figura 1), aunque, autores como Martens, Wilson y Reutens (2008) mencionan que algunas personas pueden llegar a tener puntuaciones entre 75 y 85.

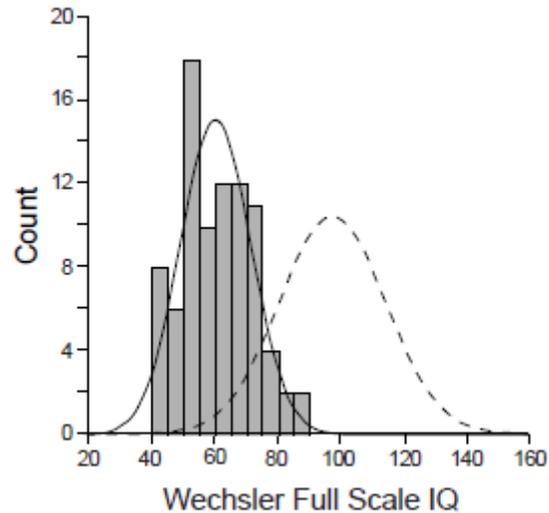


Figura 1. Perfil del coeficiente intelectual total obtenido de la prueba Wechsler en personas con Síndrome de Williams (Tomada de Bellugi et al. 1999), en línea puntuada se observa la distribución típica, mientras que en la continua esta la encontrada en personas con SW.

Con respecto a las puntuaciones que conforman el CIT, Martens, Wilson y Reutens (2008) refieren que las personas con SW presentan un Coeficiente Intelectual Verbal (CIV) en un rango de entre 45 y 109 y, un Coeficiente Intelectual Ejecutivo (CIE) en un rango de entre 41 y 75. En la tabla 1 se pueden ver las diferencias reportadas por distintos investigadores en las puntuaciones que componen el CIT. Gao et al. (2010) al evaluar a un grupo de 65 personas con SW encontraron que su CIT fue de 67.3 con una desviación estándar (DE) de ± 8.4 , su CIV de 71.1 ± 8.2 y su CIE de 65.8 ± 8.3 . De manera específica, se ha encontrado un mejor desempeño en las subpruebas del WISC-R que evalúan vocabulario y abstracción (Semejanzas e Historias), aunado a deficiencias en Aritmética, Claves, Diseño con Cubos, Rompecabezas y Retención de Dígitos, es decir, en las que se valoran memoria de trabajo, habilidades visoespaciales y memoria a corto plazo (Bellugi et al., 1999; Gao et al., 2010). Con la nueva versión de las escalas Wechsler (WISC-IV), Mervis y John (2010) así como Nunes et al. (2012) y Pegoraro, Steiner, Celeri, Banzato y Dalgalarrodo (2014), refieren que es menos notoria la diferencia entre las habilidades verbales y perceptuales. En consonancia con lo anterior, Serrano-Juárez (2014) valoró a una 5 pacientes con SW en quienes no encontró diferencias entre las habilidades verbales y las perceptuales.

Tabla 1. Evaluación del coeficiente intelectual total, verbal y ejecutivo con las escalas Wechsler, realizada en diferentes estudios

	Pegoraro et al. (2014)	Nunes et al. (2012)		Gao et al. (2010)	Serrano-Juárez (2014)
Escala	WISC III	WISC III	WAIS III	WAIS-R	WISC-IV
CIV	66.5	71.29	73.29	71.1	62.2 (ICV)
CIE	57.4	59	69.43	65.8	62.6 (IRP)
CIT	58.9	63.5	69.57	67.3	55.4
Información	5.2	6.8	7.14	-	4.8
Semejanzas	4.8	6.17	6.89	-	1
Comprensión	5	6.71	5.71	-	4
Aritmética	3.1	3.5	5.14	-	3
Vocabulario	5.2	5.33	6.71	-	4.2
Figuras Incompletas	4.4	6.42	7	-	3.4
Claves	3.9	4.33	5.29	-	2
Historietas	3.8	4	5.14	-	-
Diseño con Cubos	3.5	3	4.57	-	2.4
Rompecabezas	3.7	3.54	3.29	-	-
País	Brasil	Brasil	Brasil	EUA	México
Tamaño de la Muestra	10	31		65	5

Nota: Coeficiente intelectual verbal (CIV), coeficiente intelectual ejecutivo (CIE), coeficiente intelectual total (CIT), escala Wechsler de inteligencia para niños y adolescentes (WISC III, WISC IV), escala Wechsler de inteligencia para adultos (WAIS-R)

Por su parte, Mervis y John (2010) estudiaron a 120 pacientes con SW usando la batería DAS (por sus siglas en inglés, Differential Ability Scales), la cual evalúa tres componentes de la capacidad cognoscitiva: Capacidad Verbal, Razonamiento no Verbal y Habilidades Espaciales. Al igual que lo reportado con las escalas Wechsler, los autores encontraron que los pacientes presentaron una Capacidad Cognitiva (similar al CIT) de 64.56, una capacidad Verbal de 74.06, un Razonamiento no Verbal de 78.89 y habilidades espaciales de 54.82.

Como se ha demostrado, a pesar de que la capacidad intelectual de las personas con SW fluctúa entre puntuaciones que caen en el rango de discapacidad intelectual de grave a moderada, la variabilidad que existe entre los índices y las subpruebas que lo componen suele ser considerable. Aunado a lo anterior, se ha reportado que algunos pacientes presentan un CIT entre normal y limítrofe (Frangiskakis et al., 1996), mientras que otros pacientes presentan alteraciones intelectuales más graves (Fusco et al., 2014), por lo que es muy probable que el factor genético influya en las diferencias encontradas.

Lenguaje

Dentro de su perfil cognitivo, el lenguaje es el proceso menos afectado en este tipo de pacientes, aunque presentan un atraso importante en la adquisición del mismo en comparación con personas con desarrollo típico (Mervis & John, 2010).

En estudios comparativos entre niños con Síndrome de Down (SD) y SW, pareándolos por nivel intelectual, se ha encontrado que estos últimos presentan un retraso en las habilidades lingüísticas entre las edades de 2 a 3 años que disminuye y supera a los primeros en años posteriores (Martens, Wilson, & Reutens, 2008).

Se ha reportado también que aproximadamente el 78% de los pacientes con SW presentan puntuaciones por arriba del percentil 70 en el Test de Vocabulario Peabody (Mervis & Morris, 2007), lo que reflejaría la facilidad que tienen estos niños para el lenguaje concreto y su almacenamiento en la memoria verbal. Aunado a lo anterior, se ha encontrado que las personas con SW presentan graves dificultades en conceptos que tienen relación con las habilidades espaciales (Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007), esto es tanto para usarlas como para comprender las preposiciones espaciales (Mervis & Morris, 2007), las cuales pueden estar ligadas con las alteraciones visoespaciales características del síndrome.

Martens, Wilson y Reutens (2008) refieren que las personas con SW son capaces de comprender y usar adecuadamente la gramática, así como de manejar adecuadamente la sintaxis y la semántica utilizando un vocabulario rebuscado pero adecuado (Garayzábal, 2005). Sin embargo, presentan algunas dificultades en habilidades complejas como la morfosintaxis y la abstracción (Garayzábal, 2005), además de que algunas habilidades como la formación de oraciones puede estar influida por la alteración que presentan en la memoria de trabajo (Mervis & John, 2010).

Asimismo, se ha reportado que los individuos con SW presentan deficiencias en la iniciación de conversaciones y en la interpretación del contexto y del estado mental del emisor (Mervis & John, 2010) y es muy probable que estas alteraciones se deban a las dificultades que presentan en la Teoría de la Mente, afectando así su interacción social.

Memoria

Dentro del perfil de las personas con SW, se ha encontrado que la memoria verbal a corto plazo presenta un mejor desarrollo que la memoria visual (Mervis & John, 2010). Este hallazgo se ha comprobado usando la tarea de retención de dígitos en orden directo donde personas con SW presentan mejores puntuaciones que personas con SD, lo cual reafirma que es una habilidad medianamente preservada en individuos con este síndrome (Mervis & Morris, 2007). En contraste con lo anterior, se han encontrado alteraciones importantes en tareas de memoria espacial y visual a corto plazo, donde los pacientes no pueden retener una serie de secuencias visuales ni en orden directo ni en regresión, como lo pide la tarea de cubos de Corsi (Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007).

Sampaio, Nuno, Fernández, Henriques y Goncalves (2008) aplicaron una serie de pruebas para evaluar diferentes tipos de memoria en personas con SW y encontraron que en la tarea de dígitos en progresión del WISC III tuvieron puntuaciones similares a las de niños con desarrollo típico presentando puntuaciones bajas en los cubos de Corsi en progresión, lo cual señala el mejor desarrollo del almacenamiento verbal en comparación con el visual. Además, aplicaron una tarea de lista de palabras, donde encontraron que las personas con SW presentaron deficiencias para registrar el total de la información debido a problemas atencionales y dificultades para evocar de manera libre información previamente adquirida y además presentaron intrusiones que se atribuyeron a problemas ejecutivos y no a problemas mnésicos.

En relación con la memoria a largo plazo, aunque a las personas con SW les cuesta trabajo aprender cosas nuevas, probablemente como consecuencia de sus fallas atencionales, una vez que han adquirido la información, ésta es almacenada adecuadamente, aunque presentan deficiencias para poder evocarla con precisión (González & Uyaguari, 2006).

Edgin, Pennington y Mervis (2010) analizaron en 27 personas con SW la memoria inmediata, la memoria de trabajo y la memoria asociativa y compararon su ejecución con personas con SD pareados por CIT. Encontraron que las personas con SW presentaban una memoria verbal inmediata mejor desarrollada en comparación con las personas con SD, quienes además presentaron una mayor alteración en la memoria inmediata visoespacial y en

la memoria asociativa, es decir, en listas de palabras con relación semántica. El hipocampo se ha asociado con la capacidad de codificar información nueva a largo plazo; teniendo en cuenta que ambos síndromes presentan diferencias estructurales neuroanatómicas encontradas en el hipocampo, es probable que existan alteraciones en este proceso de la memoria y aprendizaje (Edgin et al., 2010; Sampaio et al., 2013). Específicamente en el SW esta alteración se ha asociado con la delección del gen CYLN2 (Hoogenraad et al., 2002; Van Hagen et al., 2007).

Otro hallazgo importante son las alteraciones que presentan las personas con SW en el aprendizaje implícito tanto verbal como motor, así como en tareas de *priming*. Vicari (2001) encontró que las personas con SW presentan un desempeño bajo en pruebas que evalúan aprendizaje procedimental en comparación con personas con SD. Además, Vicari, Verucci y Carlesimo en el 2007, señalaron que las personas con SW presentan puntuaciones bajas y mayores tiempos de reacción cuando se les muestran secuencias temporales. Estas dificultades podrían ser consecuencia de las alteraciones que presentan las personas con SW en el circuito frontoestriatal (Jackowski et al., 2009) y por el alargamiento del vermis posterior (Menghini et al., 2013).

En resumen, las personas con SW tienen mejores resultados en tareas de memoria declarativa cuando se presenta de manera verbal, pero tienen problemas cuando la información es adquirida en imágenes complejas o están involucradas las habilidades visoespaciales. También tienen mayores deficiencias en la memoria espacial que en la de objetos, mientras que por otro lado, cuentan con una adecuada memoria verbal (Martens, Wilson, & Reutens, 2008).

Habilidades visoespaciales y visoconstructivas

Las funciones visoespaciales abarcan la capacidad relacionada con la ubicación en el espacio, la capacidad para utilizar las referencias del medio (arriba, abajo, derecha, izquierda) y desenvolverse en él, así como la capacidad de orientación, y procesos relacionados con la percepción (gnosias) y la acción (praxias) (Blázquez-Alisente et al., 2004). Como se ha

mencionado, las habilidades visoespaciales son las más afectadas en las personas con SW (Blázquez-Alisente et al., 2004), las cuales, por lo general vienen acompañadas de otras alteraciones cognitivas, específicamente de atención y en las funciones ejecutivas (memoria de trabajo, planeación y control inhibitorio).

Atkinson et al. (2001) refieren que las personas con SW pueden captar algunos componentes de las imágenes, aunque no consiguen apreciar el conjunto de la figura. Su praxia constructiva gráfica es más deficiente que la percepción visoespacial, lo cual podría estar justificado por una deficiencia en la codificación de las relaciones espaciales entre las partes de la imagen.

Existen tres probables explicaciones sobre el deficiente procesamiento visoespacial en las personas con SW. La primera explicación esta basada en la vulnerabilidad de la vía dorsal (Atkinson et al., 2001), ya que de acuerdo a la propuesta de Ungerleider y Mishkin (1982), existen dos redes corticales para el procesamiento perceptual, una vía ventral y una vía dorsal; la primera permite reconocer e identificar los estímulos visuales, la cual abarca el área V4 del lóbulo occipital y el lóbulo temporal, mientras que la segunda influye en la capacidad de identificar dónde se encuentra un estímulo e incluye el área V5 del lóbulo occipital, el lóbulo parietal y las estructuras implicadas en la atención selectiva y movimiento ocular (corteza frontal y colículos superiores). Pober (2010) refiere que es posible que las personas con SW preserven las habilidades del “qué” del objeto, las cuales están asociadas con el circuito ventral de la corteza visual, mientras que presentan deficiencias en el “dónde” del objeto que se relaciona con circuitos occipito-parietales-frontales. La segunda explicación se basa en un estudio donde se evaluó la construcción de la Figura compleja de Rey en un grupo de niños con SW (García-Nonell et al. (2003) donde se reportan deficiencias en la integración de la figura, los pacientes dibujaban los elementos, pero sin una relación adecuada entre ellos. Por lo tanto, además de la vulnerabilidad de la vía dorsal, este perfil posiblemente también se deba a un mal funcionamiento entre ambos hemisferios ya que el hemisferio derecho se asocia con tareas de percepción espacial mientras que el izquierdo se asocia con la ejecución de las relaciones espaciales, las cuales son importantes para las praxias constructivas gráficas (Martens, Wilson, & Reutens, 2008). Finalmente, en la tercera explicación Atkinson et al. (2001) refieren que las personas con SW pueden captar los

componentes de una figura, es decir el elemento local, pero presentan deficiencias en la apreciación de cómo estos elementos se relacionan en conjunto para formar una figura como elemento global. En el copiado de figuras y formas, las personas con SW por lo común lo hacen separando todas las partes que las componen debido a alteraciones de las relaciones espaciales y no por un problema perceptual (Mervis & Morris, 2007). Aunado a esto, Bellugi et al. (1999), reportaron que los pacientes dibujaban los estímulos internos sin lograr integrar la forma total, por lo que concluyeron que estas personas pueden ser consideradas como procesadores locales, es decir, que identifican los estímulos pequeños que componen a otro (Figura 2).

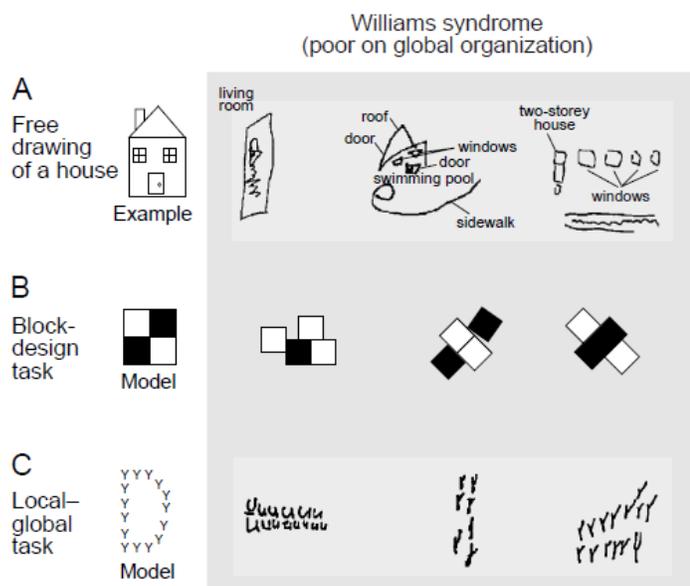


Figura 2 Desempeño de tareas visoconstructivas y visuográficas en pacientes con síndrome de Williams. Se observan las alteraciones globales y de organización espacial en los pacientes (Tomada de Bellugi et al. 1999).

Esta última postura se basa en la hipótesis de que estas personas presentan un déficit para detectar estímulos globales en contraste con locales. Sin embargo, Farran, Jarrold y Gathercole (2003), encontraron que las personas con SW eran capaces de detectar correctamente tanto estímulos locales como globales en la tarea de Navon (Figura 3), aunque cuando se les pedía dibujar letras (globales) compuestas por otras (locales), las personas con SW eran incapaces de responder adecuadamente al estímulo global pero sí al local, por lo que pareciera que las alteraciones visoespaciales son producto de una falla en las relaciones espaciales de elementos locales y no en la percepción.

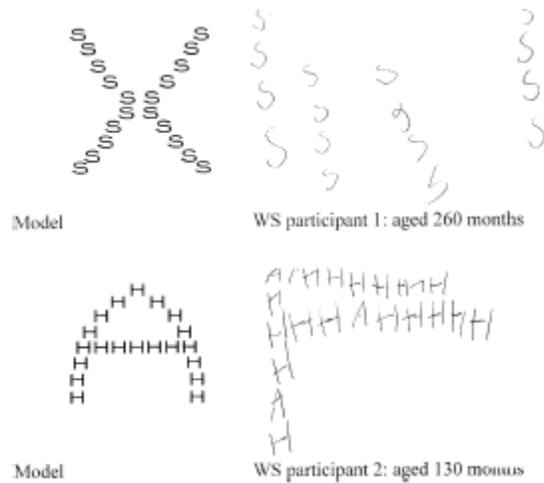


Figura 3. Copias de estímulos locales-globales de personas con síndrome de Williams (tomado de Farran et al, 2003).

Es muy probable que las posturas teóricas mencionadas anteriormente, se complementen, siendo importante señalar que la deficiencia y simetría en la corteza parietal puede influir en la dificultad para codificar las relaciones espaciales entre las partes de un estímulo. Esto explicaría que la praxia visoconstructiva en estos pacientes sea más deficiente que la percepción visoespacial, lo cual se comprueba con la tarea de diseño con cubos donde por lo general se obtienen puntuaciones estándar por debajo de lo esperado, además, los errores que presentan estas personas se encuentran en la colocación y relación espacial de los cubos ya que escogen los cubos correctos, lo cual nuevamente refleja una falla en la capacidad de integrar el proceso global más no en reconocerlo (Mervis & Morris, 2007).

Lectura y Escritura

Las personas con SW presentan una adecuada lectura de palabras simples y hacen uso apropiado de mecanismos automáticos de conversión grafema-fonema (Garayzábal, 2005). Aunque generalmente logran una adecuada adquisición de la lectura mediante el método fonológico, la adquisición de esta habilidad depende mucho del nivel intelectual del paciente (Mervis & John, 2010). Por lo tanto, las personas con SW logran aprender a leer y escribir, aunque tardan en lograrlo, por las fallas cognitivas que presentan, principalmente en la atención. Es muy probable que el adecuado desarrollo de la circunvolución temporal superior ayude a la adquisición de estas habilidades, ya que tiene una implicación en el procesamiento auditivo, en el almacenamiento de la memoria fonológica, la integración léxica y en la activación del procesamiento de la palabra (Garayzábal & Cuetos, 2008). Garayzabal y

Cuetos (2008) reportaron en 12 pacientes con SW que la lectura de palabras era considerablemente buena y dentro de la normalidad, si se tomaba como referencia su nivel intelectual verbal. Además, estas personas leen con la misma eficacia las palabras de alta y baja frecuencia, así como las pseudopalabras, por lo que cuentan con una adecuada lectura sublexical, es decir, que logran una correcta conversión grafema-fonema. Finalmente, encontraron un adecuado desempeño en las tareas fonológicas y de denominación y, aunque presentaban fallas en la formación de rimas, los autores concluyen que esto pudo deberse más a una alteración en el funcionamiento ejecutivo, para encontrar la palabra que rimaba con la presentada.

Funciones Ejecutivas

Se ha reportado que las personas con SW presentan deficiencias de atención, memoria de trabajo y planeación lo cual les ocasiona dificultades en la ejecución de diversas actividades (Garayzábal, 2005; Fernández, Puente, Barahona, & Palafox, 2010; Menghini, Addona, Costanzo, & Vicari, 2010). Menghini, Addona, Costanzo y Vicari (2010) evaluaron las funciones ejecutivas en un grupo de niños con SW usando una batería de pruebas que medían planeación, memoria de trabajo, atención, categorización y alternancia tanto visual como verbal. Encontraron que la ejecución ante tareas verbales era mejor que ante tareas visoespaciales y visoconstructivas, y que específicamente, los pacientes presentaban mayores deficiencias en atención y memoria de trabajo.

Por su parte, Osório et al. (2012) evaluaron la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, el cambio atencional y la inhibición en 17 personas adultas con SW, encontrando que presentaron menores puntuaciones en la mayoría de las pruebas cuando no se controlaba el CIT, y cuando este se controlaba, solo se mantenían por debajo la inhibición y la flexibilidad. En general, estos pacientes tuvieron una baja velocidad de procesamiento, menor cantidad de aciertos y mayor cantidad de errores de omisión en tareas go/no go; menor cantidad de aciertos en la tarea de interferencia en el Stroop; mayor tiempo de ejecución en el Trail Making Test; y menor desempeño en general en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; resultados similares también fueron encontrados por Rhodes, Riby, Park, Frase y Campbell (2010).

Aunado a los problemas de control inhibitorio y de atención, en tareas experimentales se ha encontrado que las personas con SW tienen tiempos de reacción con poca variabilidad ante estímulos “blanco”, esto implica que los pacientes no son capaces de retroalimentarse y automonitorearse, ya que en personas sin patologías hay un cambio en el tiempo de reacción, permitiendo una menor cantidad de errores de comisión (Greer, Riby, Hamilton, & Riby, 2013). Además, en tareas de atención selectiva donde se pide detectar estímulos locales y globales, se encontró una disminución en el tiempo de reacción cuando se pedía identificar los primeros, atribuyendo esto a una dificultad para inhibir el estímulo global y para desenganchar el foco y para hacer el cambio entre estímulos (Farran et al., 2003; Lense, Key, & Dykens, 2011).

Una de las posibles explicaciones de los problemas atencionales que presentan las personas con SW tiene que ver con la colocación y desenganche atencional. Lo anterior puede explicarse tomando en cuenta el modelo atencional de Posner y Petersen (2012) y la teoría de redes sobre la atención de Fuster (2003). En este modelo atencional, se han identificado tres redes: la de activación, la posterior o de orientación y la ejecutiva o anterior. En la primera, se activa el sistema activador ascendente localizado a lo largo del tallo cerebral, con lo que la segregación de norepinefrina permite que el individuo esté despierto y focalizado a un estímulo, como parpadear cada que se prende una luz. En la segunda red, se ha encontrado una mayor activación de zonas parietales y subcorticales, por lo que esta red permite que el paciente sea capaz de orientarse hacia un estímulo en específico inhibiendo los demás, es decir, la atención selectiva. Esto implica una serie de pasos, entre los que destacan la participación de un circuito conformado por los colículos superiores-tálamo-corteza parietal; este circuito permite la colocación, inhibición, desenganche y movimiento ocular entre estímulos. Finalmente, en la red anterior, se observa una mayor activación de la corteza prefrontal y está asociada con la habilidad para resolver conflictos y problemas cognitivos y emocionales. Lense et al. (2011) realizaron un experimento en el que personas con SW tenían que poner atención a cierto estímulo basado en un paradigma similar al usado por Posner y Petersen (2012). Encontraron que la dificultad para identificar estímulos “blanco” en personas con SW se debe a una dificultad para hacer el desenganche atencional en un estímulo previo, lo cual les lleva más tiempo que a las personas sin alteración, este retraso temporal provoca la omisión del estímulo “blanco”. Por lo tanto, existe la probabilidad de

que las dificultades atencionales sean consecuencia de una disfunción en la red posterior, es decir del circuito colículo superior-tálamo-parietal. Asimismo, se ha reportado que estas personas presentan alteraciones en el cambio de set atencional y en el control inhibitorio (Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007). Es muy probable que estas alteraciones tengan relación con la alta prevalencia del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) que presentan los pacientes con SW hasta en el 65% de los casos (Mervis & Morris, 2007). Aunado a lo anterior, es muy probable que algunas de las manifestaciones conductuales del SW se relacionen con el TDAH, y que se deban a alteraciones en la memoria de trabajo visoespacial (MTV) que presenta esta población, ya que se ha encontrado que este proceso sirve como mediador en la toma de decisiones. Por lo tanto, una falla en la MTV desencadenaría las conductas impulsivas, fallas en la toma de decisiones y otras conductas asociadas con el TDAH (Patros et al., 2015). A pesar de que la alteración en la MTV es común en personas con SW y se asocia con fallas espaciales, se ha encontrado que el desempeño en tareas donde se evalúa este dominio, éste se puede beneficiar cuando los estímulos se presentan en formas o patrones, mientras que ante una presentación simultánea o seriada, la ejecución suele ser deficiente (Carretti, Lanfranchi, De Mori, Mammarella, & Vianello, 2015).

Se puede concluir entonces que existe una alteración ejecutiva general en las personas con SW, la cual puede asociarse a un bajo CIT. Sin embargo, aunque es factible encontrar algunos individuos cuya afectación intelectual es menor, estos pero siguen presentando fallas en algunos dominios cognitivos (Crespi & Hurd, 2014; Morris et al., 2003).

Perfil Conductual

Rhodes, Riby, Matthews, and Coghill (2011) refieren que las personas con SW y TDAH presentan las mismas manifestaciones clínicas de conductas oposicionistas, inatención, hiperactividad e índice de TDAH medidas con las escalas Conners, además de presentar deficiencias en memoria de trabajo, planificación y recuperación en la memoria inmediata.

En comparación con personas con TDAH, ante una tarea de planeación y organización, las personas con SW cometieron mayor cantidad de violaciones y, un mayor

número de movimientos totales y tiempo de ejecución total, además, obtuvieron puntuaciones similares en el tiempo para el inicio de movimientos y en la recuperación de información visual, y presentaron menor cantidad de movimientos mínimos para la ejecución de la actividad. Por lo que las características fenotípicas cognitivas que comparten con dicho trastorno hacen que el uso del metilfenidato pueda ser considerado para el tratamiento de estos rasgos clínicos (Rhodes et al., 2011).

Por otro lado, Gagliardi, Martelli, Tavano y Borgatti (2011), evaluaron conductas inapropiadas, problemas emocionales interiorizados (depresión), problemas de exteriorización conductual, comunicación, ansiedad, rasgos autistas, antisociales y el total de conductas problema en 45 pacientes con SW. Estos autores encontraron que las personas con SW presentaron alta tasa de conductas de ansiedad, problemas de exteriorización y de comunicación, asimismo, detectaron pocas conductas antisociales, problemas emocionales internos y rasgos autistas. Por lo que se identifica un fenotipo conductual exteriorizado acompañado por un grado de ansiedad alto.

Otro de los signos conductuales relevantes para el diagnóstico de SW es la hipersociabilidad. Uno de los primeros estudios conductuales que investigó sobre la hipersociabilidad de las personas con SW fue realizado por Doyle, Bellugi, Korenberg y Graham en el 2004, los cuales desarrollaron un inventario para la evaluación de la aproximación social y sus resultados fueron de los primeros en señalar que estas personas tenían una mayor cantidad de conductas de aproximación tanto para personas conocidas como desconocidas en comparación con las personas con SD y sin alteraciones, además este fenotipo social resultó ser igual desde edades preescolares hasta los adultos jóvenes. Por lo tanto, esta característica se ha convertido en objeto de estudio debido a que permitiría esclarecer algunas bases neurobiológicas de la cognición social en estos pacientes.

Dentro de las estructuras asociadas al “cerebro social” se encuentran la corteza temporal que se ha relacionado a la percepción de estímulos sociales, la corteza prefrontal ventromedial (CPVM), la amígdala, la ínsula, la corteza cingulada anterior (CCA), el giro frontal inferior, la corteza orbitofrontal y la corteza somatosensorial derecha que conectan estímulos sociales con la emoción, la motivación y la cognición (Adolphs, 2009; Barak &

Feng, 2016). La CPVM se ha asociado con la capacidad de realizar juicios sociales y morales, en la toma de decisiones y en el razonamiento social; la amígdala por su parte, se encarga de realizar análisis emocionales de las situaciones además del reconocimiento del miedo y enojo de tal manera que manda proyecciones para realizar una conducta de huida (Adolphs, 2009). La CCA es la encargada de responder a situaciones sociales, la encrucijada temporoparietal se ha asociado a la teoría de la mente, mientras que el surco temporal inferior y el giro fusiforme se activan ante el reconocimiento de rostros y de voces (Barak & Feng, 2016).

Diferentes hipótesis sobre la hipersocialización de estos pacientes se han basado en estas estructuras y en deficiencias en la cognición social. Siendo la hipótesis de la amígdala la que más ha sido estudiada y de acuerdo con esta hipótesis, las personas con SW al presentar alteraciones estructurales y funcionales en la amígdala, tendrán dificultades para identificar y reconocer emociones negativas en otros. Estudios como el de Martens, Wilson, Dudgeon y Reutens (2009) y de Capitao, Sampaio, Sampaio et al. (2011) reportaron un alargamiento de ambas amígdalas en comparación con las dimensiones de esta estructura en poblaciones sin esta alteración, siendo la amígdala derecha la que podría explicar el 21% de la varianza de las puntuaciones en tareas de aproximación social.

En el 2011 Capitao, Sampaio, Fernández, Sousa, Pinheiro y Golcalves realizaron mediante una aproximación neuropsicológica un estudio con tareas conductuales, con el fin de comprobar la hipótesis de la amígdala. Estos autores mostraron a un grupo de pacientes con SW y a individuos con la misma edad cronológica y otro con la misma edad mental, rostros que expresaban las emociones de enojo, miedo, tristeza, alegría y neutras y además agregaron una tarea de aproximación, donde debían indicar el grado de interacción que tendría con cada una de las personas expuestas en la tarea de reconocimiento emocional. Los resultados obtenidos demostraron que las personas con SW tienen dificultades para reconocer las emociones de miedo, tristeza y neutras en comparación con individuos de la misma edad mental y cronológica. En cuanto a los rostros alegres, éstos presentaron dificultades en comparación con el grupo de la misma edad cronológica, mientras que con el de la misma edad mental obtuvieron puntuaciones similares. Finalmente, en los rostros que expresan enojo no hubo diferencias significativas entre grupos. Sin embargo, cuando el CIT es controlado las diferencias desaparecen. Además en la tarea de aproximación no se

encontraron discrepancias significativas. Por lo anterior, se concluye que la dificultad para el reconocimiento de emociones en rostros es consecuencia de la discapacidad intelectual y no por afectación directa de la amígdala, ya que en conductas de aproximación social tanto las personas con SW como los sujetos pareados por edad cronológica y por capacidad intelectual tienen un desempeño similar.

Otro supuesto de la hipersociabilidad es la hipótesis prefrontal, ya que las personas con SW presentan graves problemas de control inhibitorio, lo cual podría estar involucrado en la aparición de conductas sociales inadecuadas. Sin embargo, en el estudio de Captao et al. (2011), los pacientes con SW no presentaron diferencias significativas en errores de comisión en una tarea de go/no go emocional y no emocional. Por otro lado, se encontraron discrepancias en la cantidad de errores de omisión y en tiempos de reacción los cuales nuevamente se asociaron al CIT. De acuerdo con estos autores, el origen de la hipersociabilidad de estos pacientes podría involucrar otras estructuras como la CPVM, lo cual implicaría una falla en el marcador somático, en el juicio y razonamiento social y/o en la toma de decisión. Aunado a estas estructuras, se ha detectado que las personas con SW presentan una hipoactivación de la corteza orbitofrontal, la cual tiene conexiones con la amígdala. Esta red orbitofrontal-amígdala podría servir como unión entre las representaciones sensoriales emocionales con los juicios sociales (Bellugi et al., 2007).

En estudios genéticos se ha reportado que dos genes están relacionados con el fenotipo social en el SW, estos genes son el GTF2IRD1 y el GTF2I que codifican para la proteína TFII la cual tiene una alta expresión en la corteza prefrontal. Sin embargo, Karmiloff-Smith et al. (2012) reportaron un paciente con delección única de estos dos genes, el cual presentaba rasgos autistas y ninguno de los signos de hipersociabilidad. Por lo que es muy probable que también otros genes estén implicados en dicha expresión conductual.

En conclusión, al referirnos a la conducta de esta población es muy probable detectar rasgos de TDAH acompañados con una hipersociabilidad y alto grado de ansiedad. Las manifestaciones conductuales pueden tener su origen en las alteraciones ejecutivas y atencionales que presentan las personas con SW, aunque la ansiedad y la hipersociabilidad pueden ser originadas por alteraciones estructurales encontradas en la amígdala y corteza

prefrontal ventromedial y orbitofrontal, ya que ambas influyen en la toma de decisiones, juicio social, reconocimiento y activación emocional y en la teoría de la mente (Adolphs, 2009).

Conducta Adaptativa

Se entiende como conducta adaptativa el funcionamiento de todo individuo en el ambiente social (Ji, Yao, Chen, Li, & Zhao, 2014), lo cual requiere del adecuado funcionamiento de dominios como la comunicación, la socialización, las habilidades en la vida cotidiana y las habilidades motoras.

Las personas con SW presentan diversas alteraciones cognitivas y motrices que afectan su inserción y adaptación al medio social. En algunas escalas que miden estas habilidades se ha encontrado un mejor desempeño para las habilidades sociales (interacción social y comunicación), pero graves dificultades en las motrices (habilidades motoras y habilidades de la vida diaria) que se han relacionado con alteraciones estructurales del cerebelo (Mervis & Morris, 2007).

Mervis y John (2010) compararon la conducta adaptativa de niños con discapacidad intelectual y SW, encontrando que estos últimos tienen un peor desempeño en la capacidad de desplazamiento y movimiento, por lo que concluyeron que este desempeño puede deberse a las dificultades en las habilidades motrices que presentan las personas con SW en edades tempranas.

Por su parte, Ji et al. (2014), compararon la conducta adaptativa de 46 niños con SW con niños sanos pareados con su misma edad mental y edad cronológica. Los resultados fueron similares en ambos grupos en las áreas de locomoción (sentarse, correr, ir a la escuela, entre otras), habilidades de trabajo o académicas (dibujar, abrir una botella, etc.), socialización (mostrar interés en otros, tener un amigo preferido, etc.) y autocontrol (hacer algo por sí solo, planear, etc.). Además, los niños con SW obtuvieron mayores puntuaciones en comunicación (hablar, leer y escribir) e independencia (tomar agua por sí solo, vestirse y bañarse, entre otras). No obstante lo anterior, al compararlos con personas de su misma edad cronológica, los pacientes con SW tuvieron puntuaciones bajas en todos los dominios. Por lo tanto, los autores mencionan que estos resultados dependen más del lenguaje, habilidades

motoras y funciones ejecutivas que de la capacidad intelectual, y que pueden estar influenciadas por la escolaridad de los padres y/o tutores.

En resumen, la revisión de la literatura ha demostrado que el perfil cognitivo/conductual de los pacientes con SW se caracteriza por presentar alteraciones en las habilidades visoespaciales, memoria visual, atención y funciones ejecutivas. En lo conductual presentan síntomas de TDAH y ansiedad, mientras que, en el comportamiento adaptativo se han encontrado que tienen mejores habilidades sociales y de comunicación pero con alteraciones en la capacidad de desplazamiento y autocuidado. Por otro lado, a pesar de que presentan habilidades del lenguaje cercanas a la normalidad, éstas no alcanzan los niveles esperados en el uso abstracto y relaciones espaciales. Además, el perfil va acompañado de una discapacidad intelectual que va de lo moderado a grave (tabla 2). Sin embargo, se ha observado cierta variabilidad en la expresión cognoscitiva y conductual en algunas muestras de personas con SW que no concuerdan con lo esperado para estos pacientes. Una probable explicación sería el tamaño de la delección cromosómica que puedan tener los pacientes.

Tabla 2. Perfil cognitivo-conductual de pacientes con síndrome de Williams

Proceso	Hallazgos principales
Inteligencia	En general, presentan un CIT que va de una alteración leve a moderada con un mejor desempeño en habilidades verbales en comparación con las perceptuales (Gao et al., 2010; Nunes et al., 2012; Pegoraro et al., 2014).
Atención	Presentan graves alteraciones atencionales, es probable que tengan un problema en la red posterior, es decir, en la atención selectiva (Lense et al., 2011).
Lenguaje	En general, presentan un vocabulario adecuado y pragmática. Sin embargo presentan problemas en el uso de preposiciones que denotan relaciones espaciales (Garayzábal, 2005; Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007).
Memoria	Cuentan con un adecuado almacenamiento de memoria a corto plazo verbal que contrasta con la espacial y visual. Se reportan dificultades para la evocación libre (Edgin et al., 2010; Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007).
Habilidades Visoespaciales	Tienen dificultades para dibujar elementos globales. Es probable que se deba a alteración en las relaciones espaciales (Atkinson et al., 2001; Atkinson & Nardini, 2008; Mervis & Morris, 2007).
Lectoescritura	Presentan una mayor facilidad para aprender a leer por el método fonológico, sin embargo tardan en adquirirla.
Percepción	Cuenta con una adecuada percepción de estímulos táctiles, visuales y auditivos (Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007; Meyer-Linderberg, Mervis, & Berman, 2006).
Desarrollo Motor	Presentan un leve retraso psicomotor y de la coordinación motriz (Mervis & Morris, 2007).
Funciones Ejecutivas	Tienen graves problemas para planificar, solucionar problemas, en el control inhibitorio y flexibilidad cognitiva (Greer et al., 2013; Osório et al., 2012).
Conducta	El 65% de los pacientes presentan TDAH y aproximadamente el 50% trastornos asociados a la ansiedad (Gagliardi et al., 2011; Mervis & Morris, 2007; Rhodes et al., 2010).

Conducta Adaptativa Presentan un mayor problema en las habilidades de desplazamiento en edades primarias. En contraste presentan adecuadas habilidades sociales y de comunicación (Edgin et al., 2010; Ji et al., 2014).

Genotipo del Síndrome de Williams

El cariotipo humano se conforma de 23 pares de cromosomas, dando un total de 46 cromosomas, al cual, se le conoce como genotipo, ya que expresa el componente genético de todo individuo (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013). Cada cromosoma se compone de un brazo corto (llamado p) y uno largo (llamado q) divididos en bandas. El SW es una cromosopatía ocasionada por una microdeleción en la región 7q11.23 es decir, el cromosoma 7, brazo largo y banda 11.23 (Lisker et al., 2013). Por lo general, el diagnóstico se lleva a cabo mediante signos clínicos y suele ser comprobado mediante la técnica hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés).

El FISH es una técnica citogenética que permite determinar la localización de secuencias específicas de ADN, tanto en los cromosomas en metafase como en núcleos interfase, esto la hace capaz de detectar deleciones y algunas duplicaciones. Debido a su relativo bajo costo y a que se conoce la región específica del SW, ésta es la prueba más usada para confirmar el diagnóstico clínico. Sin embargo, proporciona solo 30Kb (kilobases), cuando en el SW por lo general hay una deleción de 1.84 Mb (metabases), además no proporciona información alguna sobre el resto del genoma. Es por esto que se han desarrollado nuevas metodologías que integran la citogenética clásica y la molecular, a las cuáles se les conoce como microarreglos (Venegas Vega, 2012). Debido a que con esta técnica se puede analizar un mayor número de secuencias, los microarreglos constituyen una poderosa herramienta para el análisis de la expresión de genes ya que con esta técnica se puede analizar un mayor número de secuencias. El fundamento de la técnica se basa en la hibridación de ácidos nucleicos y su detección por fluorescencia mediante análisis de imagen. Por lo tanto, su alta resolución permite tener una impresión del área afectada además del resto del genoma, esto ha permitido identificar numerosas variaciones en número de copias, lo que ha permitido identificar nuevas enfermedades genéticas (Gómez Meda, Zúñiga González, Vera Cruz, & Álvarez Rodríguez, 2013; Venegas Vega, 2012).

La deleción comúnmente encontrada en el SW tiene un tamaño que va de 1.5 Mb a 1.84 Mb (Honjo et al., 2012), puede ser proximal y/o distal y afecta de 26 a 28 genes. Esta deleción puede ocurrir tanto en el cromosoma de origen paterno como en el de origen materno y no parece estar influenciada por la edad de los padres (Céspedes, 2008). Estudios de correlación genotipo-fenotipo en pacientes, así como estudios en modelos animales, sugieren

que requiere afectarse simultáneamente más de uno de estos genes para que se produzca el perfil fenotipo cognitivo-conductual característico de estos pacientes.

En la actualidad se tiene conocimiento sobre algunos efectos en la conducta y cognición de un limitado grupo de genes dentro del 7q11.23, los cuales se describen a continuación.

ELN y LIMK1

Algunos de los síntomas característicos de las personas con SW están relacionados con alteraciones cardiacas (estenosis supravulvar aórtica, ESA) y visoespaciales. Se ha reportado que los genes principalmente ligados con estas alteraciones son el ELN y el LIMK1 respectivamente (Fusco et al., 2014).

En 1999, Tassabehji et al. identificaron cómo algunas deleciones atípicas provocan diferentes fenotipos cognitivos del que comúnmente se encuentra en personas con SW. Estudiaron 4 pacientes con deleciones atípicas cortas, y encontraron que la deleción en el ELN es causante de la estenosis supravulvar aórtica, y que LIMK1, STX1A y CYLN2 son genes involucrados en el perfil cognitivo de este síndrome.

El ELN al codificar para la proteína elastina, está implicado en la estenosis supravulvar aórtica (Campuzano & Pérez Jurado, 2009). Hace 20 años Frangiskakis y su grupo de investigadores (1996) realizaron un análisis del genotipo/fenotipo en dos familias con SW, las cuales tenían una microdeleción que solamente incluía al ELN y al LIMK1, por lo que pudieron detectar que el primero influye en la formación del tejido cardíaco, lo cual subyace a la estenosis supravulvar aórtica y que el segundo gen estaba involucrado en las alteraciones cognoscitivas de estos pacientes especialmente en las visoespaciales.

En relación con el LIMK1, se ha encontrado que se expresa ampliamente en el sistema nervioso central y se relaciona con la integración visomotora (Del Campo & Pérez, 2010; Mellado, 2004), la construcción visoespacial y el déficit cognoscitivo global (Antonell, del Campo, Flores, Campuzano, & Pérez-Jurado, 2006). Este gen tiene una mayor expresión en la corteza cerebral, además de que está implicado en la regulación de la generación axonal (Gray, Karmiloff-Smith, Funnell, & Tassabehji, 2006) a través de la proteína quinasa, la cual tiene una mayor manifestación en áreas cerebelares, parietales, frontales, y en el quinto par craneal (Frangiskakis et al., 1996). En modelos animales las alteraciones visoespaciales se

expresan solo cuando faltan las dos copias del gen, ya que en ratones experimentales con una sola copia (el cual simula lo que ocurren en los pacientes con SW), dichas alteraciones no son evidentes, por lo tanto, se deduce que se necesita la alteración de otros genes para la manifestación plena de los signos cognitivos asociados a LIMK1 (Campuzano & Pérez, 2009; Osborne, 2010, Li, Roy et al. 2009).

El LIMK1 además de ser el gen que ha sido identificado como el causante de las alteraciones visoespaciales, también se ha relacionado con deficiencias en la memoria a largo plazo, debido a que interactúa y regula la actividad CREB. Debido a que este proceso es importante en la diferenciación neuronal del hipocampo (Yang, Yoon, Min, & Chung, 2004), una hipofunción de éste puede alterar la capacidad de aprendizaje a largo plazo (Todorovski et al., 2015).

A pesar de que la mayoría de las investigaciones apoyan la hipótesis de que el LIMK1 es el precursor de las alteraciones visoespaciales, Gray, Karmiloff-Smith, Funnell y Tassabehji (2006), reportaron el perfil de dos pacientes que tenían delección únicamente de ELN y LIMK1, los cuales no presentaron alteraciones visoespaciales ni bajo Coeficiente Intelectual, por lo que concluyen que la delección única de este gen debe combinarse con la borradura de otros para que existan las alteraciones visoespaciales reportadas en los paciente con SW.

Aunque a la fecha prevalece la idea acerca de la importancia del gen LIMK1 en las alteraciones visoespaciales y en la deficiencia cognitiva en general (Aravena et al. 2002; Antonell et al. 2006), es muy probable que exista la participación de otros genes para que la manifestación de dicha sintomatología cognitiva tenga lugar.

GTF2I y CYLN2

Tanto el GTF2I (Morris, 2010) como el CYLN2, son otros genes que también están implicados en el perfil cognoscitivo de estos pacientes (del Campo, & Pérez, 2010; Antonell et al., 2006), además de que participan en la regulación dinámica del citoesqueleto celular (Porter et al., 2012). Se ha encontrado que si están ausentes LIMK1 y GTF2I se presentan

deficiencias en el funcionamiento ejecutivo (Porter et al., 2012) además de signos autistas (Crespi & Hurd, 2014; Edelman et al., 2007; Malenfant et al., 2012; Porter et al., 2012).

La familia del gen GTF2I tiene gran influencia en el neurodesarrollo (Porter et al., 2012), ya que está involucrado en la orientación axonal, en la señalización de calcio, en el ciclo celular y en la respuesta a través de la codificación del TFII-I (Bayarsaihan, Ching, Makeyev, & Ruddle, 2008), una proteína implicada en el desarrollo embrionario y en la correcta formación del tubo neural (Bayarsaihan et al., 2009).

Crespi y Hurd (2014) encontraron que en las personas con SW con ausencia del GTF2I se relaciona con signos autistas, además de que puede contribuir a las deficiencias cognitivas en general, por lo que, el GTF2I podría estar implicado en la alta motivación a la aproximación social y en la reducción en la ansiedad social, aspectos importantes para la hipersocialización de estos pacientes. Aunque aún no se sabe mucho de las acciones del GTF2IRD2, se ha identificado un incremento importante en su expresión en el cerebelo y en las cortezas orbitofrontal y prefrontal de estos pacientes. Respecto a la afectación del GTF2IRD1, se requiere de una microdelección de entre 1 y 1.3Mb. Delgado et al. (2013) evaluaron a una paciente neonata con esta delección identificando en ella las características craneofaciales del SW, retraso psicomotor y estenosis supravulvar aórtica.

Por su parte, Malenfant et al. (2012) trabajaron con una población que presentaba rasgos autistas y encontraron que la haploinsuficiencia del GTF2I se asocia con las posibles alteraciones que se encuentran en el fenotipo de los trastornos del espectro autista. Estos resultados se hallaron al comparar otros dos genes (CYLN2 y STAX1) con el GTF2I. Las pruebas genéticas y conductuales realizadas indicaron que las deficiencias en la cognición social o en las habilidades sociales se debían a una alteración de este último gen. Aunque aún no se sabe mucho sobre la interacción de estos genes sí se ha encontrado que cuando no se afecta el GTF2I, el desempeño en tareas y pruebas de inteligencia es mejor a lo que se espera en estos pacientes, de tal manera que presentan una puntuación del CIT entre el límite y lo normal pero con problemas visoespaciales y menos rasgos autistas (Dai et al., 2008).

El CYLN2 o CLIP2 por su parte, parece estar involucrado en el retraso global del crecimiento, funcionamiento anormal del hipocampo y alteraciones en el aprendizaje (Honjo et al., 2012), debido a que en modelos animales se ha reportado que cuando solo se cuenta con una copia de este gen, se evidencian problemas de crecimiento y conductuales.

En pacientes con SW con delección del LIMK1 y CYLN2 se han detectado alteraciones estructurales en las fibras posteriores de la corteza que son derivadas de los estadios finales en la migración neuronal (Berman et al., 2007).

Por su parte Honjo (2012) reportó el caso de un paciente de 19 años de edad con SW con una delección atípica que afectaba principalmente a los genes ELN, LIMK1 y una porción del CLIP2. El paciente presentaba un CIT normal bajo (86), y alteraciones visoespaciales graves, lo cual señala de alguna forma, el papel que juegan el LIMK1 y el CLIP2 en las alteraciones visoespaciales pero no en la discapacidad intelectual.

Existe el caso de un paciente con SW con una delección atípica que no afectaba el CYLN2, y quién presentaba estenosis supravulvar aórtica pero no todos los rasgos faciales y cognitivos característicos del síndrome. Aunado a esto, contaba con un CIT normal y mejores habilidades verbales que lo que se espera para estos pacientes sin embargo, tenía deficiencias visoespaciales (Van Hagen et al., 2007). Por otro lado, Vandeweyer, van der Aa, Reyniers y Kooy (2012) evaluaron a dos hermanos con delección en la región 7q11.23 quienes presentaban microborradura únicamente del CYLN2. Estos pacientes no cumplían con el perfil cognitivo del SW por lo que los autores concluyen que la delección de este gen no es suficiente para presentar las alteraciones cognitivas comúnmente encontradas en este síndrome.

Aunado a lo anterior, dos grupos de investigadores (Hoogenraad et al., 2002; Van Hagen et al., 2007) evaluaron ratones experimentales con el CYLN2 “noqueado”, los cuales presentaron alteraciones estructurales en los ventrículos, cuerpo caloso, cerebelo e hipocampo. Además, manifestaban deficiencias en memoria, memoria condicionada al miedo y en la coordinación motriz pero sin presentar ataxia, estos síntomas son comunes en personas con SW. De acuerdo con estos autores, dichas malformaciones se deben a la influencia que tiene este gen sobre la proteína CLIP-115, la cual tiene una alta expresión en las áreas cerebrales referidas.

GTF2IRD2

El gen GTF2IRD2 parece tener una implicación importante en las habilidades cognitivas; debido a que Porter et al. (2012) reportaron un grupo y dos pacientes con microdelección, ~1.8 Mb y <~1.5 Mb, respectivamente, en ambos casos se incluían al

GTF2IRD2, refiriendo que el grupo presentó mayores alteraciones en reconocimiento emocional, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, abstracción visual y razonamiento verbal, así como mayor frecuencia de conductas no adaptativas, principalmente obsesivas. Por lo anterior, los autores concluyen que el GTF2IRD2 podría ser un gen importante para las diferencias cognitivas en este síndrome y al cual subyacen las alteraciones ejecutivas. En cuanto a los dos pacientes de menor delección, pero con afectación del GTF2IRD2, estos obtuvieron una mejor puntuación en el CIT, procesamiento auditivo, construcción espacial, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y memoria a corto plazo, aunque presentaron alteraciones mayores en lenguaje oral, comprensión, razonamiento no verbal, abstracción, velocidad de procesamiento, evocación de la información y habilidades de cognición social.

Las delecciones de ~1.8 Mb, que se encuentran en el 5% de los pacientes, por lo general abarcan dos genes más, el NCF1 y el ya mencionado GTF2IRD2. La alteración del primero tiene un efecto “protector” ante la hipertensión arterial, mientras que el segundo, que pertenece a la familia del GTF2I, por lo que codifica para proteínas TII (Makeyev et al., 2004; Tipney et al., 2004), las cuales tienen una alta densidad en la corteza cerebral, específicamente, en cerebelo y las cortezas orbitofrontal y dorsolateral (Porter et al., 2012), lo cual explicaría las fallas en la cognición social, pero no su mejor desempeño espacial y ejecutivo (flexibilidad e inhibición).

La participación de la familia GTF2I y CYLN2 en el fenotipo cognitivo-conductual es muy probable, el primero podría ser el precursor de la capacidad intelectual, cognición social y algunas funciones ejecutivas, mientras que el segundo estaría implicado en fallas de memoria, coordinación motriz y habilidades visoespaciales.

STX1A y FZD9

De acuerdo a Osborne (2010), los genes FZD9 y STX1A pueden relacionarse principalmente con alteraciones estructurales de la formación hipocampal y zonas adyacentes.

Existe una correlación entre el STX1A y el desempeño en escalas de inteligencia, de tal manera que la expresión de este gen se encuentra relacionado con una puntuación de coeficiente intelectual dentro de lo normal. Aunado a lo anterior, se han reportado evidencias del rol del STX1A en el aprendizaje y la memoria: a) el STX1A tiene una expresión alta en

regiones cerebrales involucradas con el aprendizaje, memoria y miedo (hipocampo y amígdala), de tal manera que este gen es un componente importante de la sinapsis, en específico del complejo Q-SNARE, un complejo que regula la neurotransmisión a través del calcio en las vesículas sinápticas; b) los ratones a los que se les noquea este gen desarrollan una alteración en el hipocampo y la memoria asociada al miedo; c) los niveles altos de la proteína syntaxina 1 se encuentran asociados a trastornos del espectro autista (Gao et al., 2010). Más aún, existe una evidencia importante de que el STX1A tiene una alta expresión en la neurofisiología neuronal del encéfalo, por lo que existe una alta probabilidad de ser un gen importante en la expresión del fenotipo cognitivo-conductual.

Por su parte, el FZD9 es un gen derivado de la familia conocida como “frizzled”, la cual tienen una implicaciones importantes como proteínas que sirven para el desarrollo embrionario de diferentes órganos, entre ellos los riñones y el tubo neural. La falta del FZD9 provoca síntomas nefrológicos y neurológicos detectados en personas con SW (Wang, Spörle, Paperna, Schughart, & Francke, 1999), debido a que el FZD9 tiene un rol importante en el correcto desarrollo del cerebro y la médula espinal, donde la falta de él puede contribuir a alteraciones estructurales involucradas en los síntomas conductuales y cognitivos característicos de las personas con SW. Zhao et al. (2005) bloquearon este gen en ratones y encontraron alteraciones estructurales en la corteza medial durante la proliferación neuronal, específicamente en el hipocampo, en el sistema nervioso central durante el período embrionario. De acuerdo con estos autores, el FZD9 está implicado en la inhibición de la apoptosis neuronal, por lo que al fallar este proceso, ocurre la muerte celular, principalmente en el giro dentado del hipocampo, lo que provoca alteraciones mnésicas y visoespaciales.

BAZ1B

En el 2010, Ferrero et al. reportaron un paciente con una delección de ~1 Mb la cual no incluía el GTF2IRD1 y el GTF2I pero si una tercera parte del BAZ1B. Este paciente tuvo un atraso psicomotor y un coeficiente intelectual de 105, con una diferencia significativa entre el coeficiente verbal (117) y el perceptual (91). A pesar de que contaba con adecuadas habilidades verbales académicas y adaptativas y era capaz de realizar las tareas de completar figuras y rompecabezas, manifestaba alteraciones en el ensamble de objetos y diseño de cubos. Aunado a lo anterior, presentaba estenosis supravulvar aórtica y las facies

características de este síndrome. Debido a que el BAZ1B tiene una fuerte influencia en la expresión de los rasgos craneofaciales, es muy probable que este gen tenga relación con las características faciales observadas en estos pacientes.

OTROS GENES

Otros genes afectados dentro de la delección del 7q11.23 pero a los que no se les ha relacionado con alteraciones cognitivas y/o no se ha encontrado su implicación fisiológica y fenotípica hasta el momento son el BCL7B, TBL2, MLXIPL, VPS37D, DNAJC30, WBSCR22, ABHD11, CLDN3, CLDN4, EIF4H, LAT2, RFC2, y WBSCR23 (Schubert, 2009).

En la Tabla 3 se enlista los genes implicados en las probables alteraciones cognitivas-conductuales dentro de las borraduras típicas.

Tabla 3. Función de los genes afectados y su probable manifestación en el fenotipo cognoscitivo del Síndrome de Williams

Gen	Función	Expresión en el Fenotipo
BAZ1B	Uniones con receptores de vitamina D	Hipercalcemia Alteraciones cognitivas Visoespaciales
STX1A	Mediador de neurotransmisores	Coficiente intelectual total
LIMK1	Regulación del citoesqueleto en el crecimiento del axón, desarrollo de la dendritas	Alteraciones visoespaciales, también se ha relacionado con deficiencias en la MLP y con el déficit cognitivo global
CYLN2	Unión de microtúbulos	Alteraciones del cerebelo, hipocampo y amígdala, alteraciones de coordinación motriz y aprendizaje.
GTF2IRD1	Activador de Transcripción	Características faciales, rasgos autistas
GTF2I	Factor de Transcripción	Alteración grave del coeficiente Intelectual de alteración grave y alteraciones ejecutivas, Discapacidad Intelectual
GTF2IRD2	Factor de Transcripción	Alteraciones ejecutivas, alteración grave del coeficiente intelectual de alteración grave, Discapacidad Intelectual
HIP1	Desconocida	Coficiente intelectual bajo, rasgos autistas
YWAG	Desconocida	Manifestaciones neurológicas (epilepsia)

	-	Gray et al. (2006)	CIT normal a límite Alteraciones Visoespaciales (leves)	2 pacientes con delección pequeña
	-	Frangiskakis et al. (1996)	CIT Límite Alteraciones visoespaciales	2 pacientes
	+	Tassabehji et al. (1999)	CIT Normal Leves alteraciones visoespaciales Sin manifestaciones craneofaciales	4 Pacientes
CYLN2	-	Hoogenraad et al. (2002)	Alteraciones estructurales en hipocampo y amígdala Alteraciones de memoria y memoria al miedo	Ratones
	-	Osborne (2010)	Alteración coordinación motora	Ratones
	-	Van Hagen et al (2007)	Alteraciones estructurales en el cuerpo caloso y ventrículos	Ratones
	-	Honjo et al. (2012)	CIT límite Alteraciones hipocampales Problemas de Aprendizaje Alteraciones Visoespaciales	1 paciente de 19 años
	+	Vandeweyer et al. (2012)	CIT normal y límite Leves alteraciones cognitivas	Pacientes
	+	Van Hagen et al. (2007)	CIT Límite Sin alteraciones neurológicas Alteraciones visoespaciales	1 paciente
GTF2IRD1	-	Palmer et al. (2007)	Alteraciones estructurales en diencefalo y mesencefalo Expresión en hígado, músculos y retina	Ratones
	-	Van Hagen et al. (2007)	Alteraciones en ventrículos	Ratones
	+	Dai et al. (2008)	CIT Límite Alteraciones visoespaciales	1 paciente
	+	Ferrero et al. (2010)	CIT Normal Adecuadas habilidades adaptativas Alteraciones Visoespaciales Alteraciones craneofaciales	1 paciente
	+	Van Hagen et al. (2007)	CIT Límite Sin alteraciones neurológicas Alteraciones visoespaciales	1 paciente
	-	Osborne (2010)	Alteraciones cognitivas y neurológicas	Ratones
	-	Morris et al. (2003)	CIT bajo Discapacidad Intelectual	5 Familias
	-	Crespi & Hurd (2014)	CIT alteración leve a moderada Ansiedad social Dificultades de comunicación social	2 pacientes
GTF2I	+	Delgado et al. (2013)	Retardo psicomotor	1 Niña de 5 meses
	+	Tassabehji et al. (1999)	CIT Normal Leves alteraciones visoespaciales Sin manifestaciones craneofaciales	4 Pacientes
	+	Ferrero et al. (2010)	CIT Normal Adecuadas habilidades adaptativas Alteraciones Visoespaciales Alteraciones craneofaciales	1 paciente
GTF2IRD2	-	Porter et al. (2012)	CIT con mayor alteración Alteraciones Visoespaciales	53 con Delección típica

		Rasgos asociados al autismo Alteraciones ejecutivas	2 con Delección Atípica
HIP1	-	Fusco et al. (2014)	
YWAG		CIT bajo Alteraciones neurológicas Epilepsia	2 pacientes

Nota: + Conservado, ± Medianamente Conservado, - Perdido, coeficiente intelectual total (CIT)

Aunque no existe un consenso general sobre qué genes afectan a un proceso neuropsicológico específico, probablemente el LIMK1 se encuentre implicado en las habilidades visoespaciales sin que a la fecha se haya esclarecido cuales otros genes afecten dichas habilidades. No obstante lo anterior, se han identificado otros genes que podrían tener un efecto sobre el fenotipo, como por ejemplo el STX1A que tiene un rol en la capacidad intelectual, el GTF2I y el GTF2IRD1 en las funciones ejecutivas, síntomas autistas y discapacidad intelectual y, el BAZ1B, FZD9 y CYLN2 en alteraciones craneofaciales y alteraciones de memoria y coordinación motriz. Autores como Ferrero et al. (2010) refieren la posibilidad de una combinación heterocigótica del LIMK1, CLIP2 y GTF2I para que se expresen las alteraciones cognoscitivas típicas de los pacientes con SW.

Lo que al parecer es concluyente es que en deleciones pequeñas, la manifestación de signos y síntomas es menor, mientras que en las más largas se agregan alteraciones y síntomas más graves, como pueden ser la epilepsia y los rasgos autistas implicados, por ejemplo, con el YWHAG y el HIP1 (Fusco et al., 2014).

Aspectos Neuroanatómicos del Síndrome de Williams

El grupo de Bellugi (1999) fue el primero en reportar que los pacientes con SW presentan alteraciones estructurales en la corteza posterior y en el cerebelo, además de microcefalia, disminución en el tamaño de la amígdala y reducción de áreas parieto-occipitales, las cuáles podrían explicar el fenotipo cognitivo visoespacial. A lo largo de estos 17 años las nuevas técnicas de exploración estructural y funcional se han descubierto y esclarecido las alteraciones que presentan estos pacientes, relacionándolas con algunas manifestaciones conductuales. A continuación, se reportan los principales hallazgos neuroanatómicos en estos pacientes.

Una característica neuroanatómica importante de las personas con SW es que tienen un cerebro ligeramente de menor volumen que el esperado, con unas áreas más desarrolladas que otras. Pober (2010) refiere que estos pacientes presentan una reducción del volumen cerebral de entre el 10% al 15%, mientras que el volumen cerebeloso pareciera mantenerse conservado (Garayzábal, 2005). Las áreas occipitales que desempeñan un papel importante en la percepción visual, se han reportado como conservadas, aunque las áreas parietales, importantes para las habilidades visoespaciales, se encuentran poco desarrolladas (Fahim et al., 2012). Estudios de morfometría han permitido identificar una reducción significativa en la densidad de materia gris en áreas parietales superiores, específicamente en el surco parietal superior (Jackowski et al., 2009). Por otro lado, las estructuras límbicas presentan un desarrollo aparentemente normal (Aravena et al. 2002), además de un aumento relativo del *planum temporale* izquierdo similar al observado en personas con musicalidad perfecta (Pober, 2010).

Los primeros estudios de neuroimagen reportaban un adecuado desarrollo del cerebelo, el cual está implicado en funciones motoras como el tono, postura, equilibrio y coordinación motriz, así como con algunas funciones ejecutivas incluyendo resolución de problemas, memoria de trabajo, atención, evocación del lenguaje y fluidez verbal. Sin embargo, en el 2013 Menghini y su equipo de trabajo reportaron un incremento en el volumen del vermis posterior superior e inferior, el cual correlacionó negativamente con memoria implícita y fluidez fonológica, así como con puntuaciones bajas en la memoria verbal a corto plazo.

Aunado a un menor volumen del encéfalo en personas con SW, también se ha encontrado una mayor reducción importante de la sustancia blanca (~18%) en comparación con la sustancia gris (~11%) (Chiang et al., 2007). En estudios con técnicas de neuroimagen (Haas et al., 2013), se han encontrado diferencias entre niños con desarrollo normal y niños con SW en el tamaño de algunos fascículos y regiones de asociación, específicamente en el fascículo fronto-occipital inferior (IFOF, por sus siglas en inglés), el uncinado (FU), el giro fusiforme, la amígdala y el hipocampo. Campbell (2009) además de identificar las alteraciones estructurales en regiones corticales posteriores y núcleos basales, también encontró un incremento importante en el volumen de la sustancia gris en el lóbulo frontal, el giro del cíngulo (bilateral), el lóbulo temporal izquierdo y el cerebelo. Asimismo, identificó una reducción en el tamaño del cuerpo caloso, cápsula interna y núcleos basales. Estos mismos autores, a través de sus estudios de imagen, asocian las alteraciones estructurales de algunas áreas con las habilidades cognitivas, relacionando los síntomas de inatención con un incremento en el tamaño del cerebelo y núcleo caudado así como con una reducción en el giro frontal derecho y el lóbulo temporal. Los síntomas de hiperactividad los asocian con un mayor tamaño de los lóbulos temporales y parietal, concluyendo que estos resultados apoyan la hipótesis de que una red córtico-estriado-talámica-cerebelo implicada podría estar implicada en el TDAH.

Así como, los síntomas de desatención y falta de inhibición se han relacionado con anomalías en el circuito frontoestriatal. Estudios de morfometría han detectado un menor volumen de los núcleos de la base y el giro orbitofrontal. Por lo que, la disfunción específica del circuito orbitofrontal-estriado, así como de la amígdala, se han ligado con los problemas para inhibir conductas indebidas de aproximación social (Jackowski et al., 2009).

Finalmente, Sampaio et al. (2013) encontraron alteraciones estructurales en la sustancia gris y blanca que correlacionaron con procesos cognitivos. Se identificó una correlación positiva entre la sustancia gris y la subprueba de información de la Escala Wechsler y una correlación negativa con el Índice de Organización Perceptiva. En relación a la sustancia blanca, se demostró una correlación negativa con la tarea de Comprensión y con el CI Verbal. Además, el tamaño del hipocampo, tanto izquierdo como derecho, correlacionó con el rendimiento en el subtest de historias, aritmética y búsqueda de símbolos.

Asimismo, encontraron que existe un aumento desproporcionado de volúmenes cerebrales y una disminución de la asimetría, lo cual se asocia a las alteraciones de las funciones cognitivas. Esto concueron con el estudio de Aravena et al. (2002), quiénes reportaron que los pacientes con SW presentan hipoperfusión en la región frontal.

La revisión teórica de estudios de neuroimagen demostró que la mayoría de los autores reportan que los genes tienen un impacto sobre la transcripción y codificación de proteínas, las cuales son imprescindibles en las primeras fases del neurodesarrollo, específicamente, durante la proliferación y migración neuronal. Por lo que éstas podrían ser causa de las principales malformaciones estructurales que ocurren en las cortezas parietal y frontal, hipocampo y cerebelo, además de las redes occipito-parieto-frontales.

Justificación

Estudios recientes reportan que existe un fenotipo cognitivo-conductual heterogéneo en los pacientes con SW (Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007; Meyer-Linderberg et al., 2006; Morris et al., 2003; Serrano-Juárez, 2014) y que dicho perfil puede tener su explicación en el tamaño de la deleción cromosómica (Crespi & Hurd, 2014; Delgado et al., 2013; Karmiloff-Smith et al., 2003; Osborne, 2010; Porter et al., 2012; Tassabehji et al., 1999). Aunque hasta el día de hoy, se han hecho diversos análisis descriptivos de pacientes con deleciones atípicas que abarcan diferentes genes alterados, sin embargo, la mayoría se han llevado a cabo con una sola persona (Broadbent et al., 2014; Karmiloff-Smith et al., 2003; Porter et al., 2012; Tassabehji et al., 1999).

Por lo anterior, el presente trabajo se enfocó en tratar de encontrar la relación del perfil neuropsicológico de personas con SW y el grado de deleción genética, utilizando para ello una amplia batería de instrumentos neuropsicológicos para tener un perfil cognitivo-conductual más detallado.

El poder evaluar el tamaño de la deleción y los genes posiblemente implicados en el fenotipo cognitivo-conductual podrá ayudar a tener una mejor evaluación de las fortalezas y debilidades de estos pacientes para proporcionarles una mejor atención y darles un seguimiento adecuado. Lo cuál nos permitirá entender mejor la relación entre los genes y las manifestaciones cognitivas y conductuales de dicho trastorno.

Planteamiento del Problema

De acuerdo con la literatura, la variabilidad del fenotipo conductual de las personas con SW puede estar relacionada al tamaño de la deleción y/o a los genes afectados. Hasta el momento la mayoría de los estudios enfocados en las contribuciones genéticas de las manifestaciones clínicas del SW se han centrado principalmente en modelos animales, en estudios de caso y en muestras pequeñas de pacientes, lo cual no ha permitido establecer correlaciones más directas. Por lo anterior, es necesario conocer el perfil neuropsicológico de personas con SW y relacionarlo con el tamaño de la deleción, lo cual ayudará a explicar la contribución de los genes al fenotipo cognitivo-conductual. Este conocimiento

posiblemente permita realizar intervenciones más tempranas que favorezca al desarrollo de los procesos cognitivos que pueden verse afectados.

Pregunta de investigación

¿Qué diferencias existen en el perfil cognitivo-conductual en pacientes con SW de acuerdo al tamaño de la deleción cromosómica (1.5Mb, 1.8Mb y 1.1Mb) que presentan?

Objetivo General

Caracterizar el fenotipo cognitivo-conductual de pacientes con SW e identificar las posibles diferencias tomando en cuenta el grado de deleción (1.5Mb, 1.8Mb y 1.1Mb) así como los genes conservados y deletados.

Objetivos Específicos

- Describir el fenotipo cognitivo-conductual de pacientes con SW con diferente tamaño de deleción (1.5Mb, 1.8Mb y 1.1Mb).
- Comparar el perfil cognitivo-conductual de las personas con SW de acuerdo al tamaño de la deleción.
- Comparar el perfil cognitivo-conductual de las personas con SW con el de dos grupos con la misma edad cronológica: uno con desarrollo típico (DT) y otro con discapacidad intelectual (síndrome de Down -SD-), pareados por edad y sexo.

Hipótesis

Hipótesis Experimental

- El grado de deleción cromosómica (1.5Mb, 1.8Mb y 1.1Mb) influirá en el fenotipo cognitivo-conductual de los pacientes con SW.
- Existen diferencias en el perfil cognitivo-conductual entre las personas con SW y los participantes con DT y aquellos con SD.

Método

Participantes

Para el presente diseño se utilizó un muestreo no probabilístico intencional, para lo cual se reclutaron personas con SW (n=12) de dos asociaciones mexicanas y un hospital de atención pública: "Asociación Nacional de Síndrome de Williams A.C." (ANSWAC) y "Viviendo con Síndrome de Williams A.C.", así como del Hospital General de México "Dr. Eduardo Licéaga". Estas personas se agruparon de acuerdo con los resultados del análisis de microarreglos. Los participantes del grupo control con SD (n= 8) se reclutaron del "Laboratorio de Psicolingüística" de la Facultad de Psicología de la UNAM a fin de identificar si existen diferencias con respecto a los participantes con SW aún manteniendo el control del CIT, ya que los pacientes con SD poseen un CIT similar al reportado para los sujetos con SW. Aunado a lo anterior y debido a que las tareas de cognición social aún no están estandarizadas, se incluyó un grupo DT (n=8), el cuál fue reclutado mediante invitaciones y en colaboración con la clínica privada "Iskalti psicoterapia y educación psicológica".

A continuación se enlistan los criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

Personas con Síndrome de Williams

Criterios de Inclusión

- Tener entre 7 y 18 años de edad.
- Diagnóstico clínico de SW realizado por el médico genetista.
- Audición y visión normal o corregidas.
- Contar con el análisis de microarreglos cromosómicos.
- Firma de consentimiento y asentimiento informado avalado por el Comité de Ética de la FES Iztacala (CE/FESI/022016/1059 y CE/FESI/062017/1177).

Criterios de Exclusión

- Presentar algún trastorno neurológico no asociado al síndrome.
- Deficiencias importantes para realizar las pruebas neuropsicológicas.

Criterios de Eliminación

- Abandono voluntario de la investigación por parte de los padres.

- Faltar a 3 sesiones consecutivas.

Personas con Síndrome de Down

Criterios de Inclusión

- Tener edad y género similar al de las personas con SW.
- Diagnóstico clínico de SD realizado por el médico genetista.
- Audición y visión normal o corregidas.
- Firma de consentimiento y asentimiento informado avalado por el Comité de Ética de la FES Iztacala (CE/FESI/022016/1059 y CE/FESI/062017/1177).

Criterios de Exclusión

- Presentar algún trastorno neurológico no asociado al síndrome.
- Deficiencias importantes para realizar las pruebas neuropsicológicas.

Criterios de Eliminación

- Abandono voluntario de la investigación por parte de los padres.
- Faltar a 3 sesiones consecutivas.

Personas con Desarrollo Típico

Criterios de Inclusión

- Tener la edad y género similar al de las personas con SW.
- No contar con diagnóstico clínico de trastorno neurológico, psiquiátrico y/o genético.
- Audición y visión normal o corregidas.
- Firma de consentimiento y asentimiento informado avalado por el Comité de Ética de la FES Iztacala (CE/FESI/022016/1059 y CE/FESI/062017/1177).

Criterios de Exclusión

- Puntuaciones dos desviaciones estándar por debajo de la media en el CIT.
- Presentar trastornos emocionales y conductuales graves.

Criterios de Eliminación

- Abandono voluntario de la investigación por parte de los padres.
- Faltar a 3 sesiones consecutivas.

Alcance del Estudio

Exploratorio.

Diseño de Estudio

Diseño no Experimental: descriptivo y transversal.

Definición de las Variables

Variable Independiente:

Genotipo. Tamaño de la deleción cromosómica y genes implicados en cada caso de SW.

Unidad de medición: Nominal

Forma de Medirla: Técnica de Microarreglo Genético

Variable Dependiente:

Fenotipo cognitivo-conductual: Puntuaciones obtenidas en la batería de instrumentos neuropsicológicos aplicados.

Unidad de medición: Intervalar

Forma de Medirla: Puntuaciones obtenidas en los instrumentos neuropsicológicos aplicados (Tabla 5).

Tabla 5. Instrumentos y tipos de puntuaciones usadas para las variables dependiente e independientes

Variable Cognitivo-Conductual	Instrumento	Tipo de Puntuación
Inteligencia	WISC IV/WAIS IV	Estándar/Escalar
Habilidades Visoespaciales	DTVP-3	Estándar/Escalar
Atención	NEUROPSI	Escalar
Memoria	NEUROPSI/ENI 2	Escalar
Funciones Ejecutivas	ENI 2/SENA/WISC IV/ WAIS IV	Escalar/Puntuación T
Cognición Social	Rostros de Ekman Historias Extrañas de Happé	Puntuaciones directas
Conducta Adaptativa	ABAS II	Estándar/Escalar
Conducta y Emoción	SENA	Puntuación T

Nota: Escala Wechsler de inteligencia para niños y adolescentes (WISC IV); escala Wechsler de inteligencia para adultos (WAIS IV); evaluación neuropsicológica infantil (ENI 2); sistema de evaluación de niños y adolescentes (SENA); sistema de evaluación de la conducta adaptativa (ABAS 2).

Instrumentos

Microarreglo CytoScan Óptima: Técnica que está basada en la hibridación de ácidos nucleicos y su detección por fluorescencia mediante análisis de imagen. Su alta resolución permite tener una impresión del área afectada además del resto del genoma, lo que hace posible identificar numerosas variaciones en número de copias. Se utilizarán mediciones nominales.

Entrevista Estructurada: Se recolectó la historia clínica de los pacientes y se evaluó si existían alteraciones no relacionadas con el síndrome.

Escala Wechsler de Inteligencia para Niños y Adolescentes –WISC IV- (Wechsler, 2007). Se aplicó para obtener el Coeficiente Intelectual Total y varios índices, como los de Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptual, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento. Esta prueba se aplicó a los participantes entre 6 años 0 meses y 16 años 11 meses y está normada en población mexicana.

Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos -WAIS IV- (Wechsler, 2014). Se aplicó para obtener el Coeficiente Intelectual Total y varios índices, incluyendo Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptual, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento. Esta prueba se aplicó a las personas mayores de 16 años 11 meses y está normada en población mexicana.

Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solís, Guevara-López, & Matute, 2012): Se usó para valorar los procesos atencionales, mnésicos y ejecutivos. Se usaron las puntuaciones escalares y los índices. Normada en población mexicana.

Método de Evaluación de la Percepción de Frostig –DTVP3-(Hammill, Pearson, & Voress, 2016). Puede aplicarse tanto a adultos como a niños. Su aplicación es importante ya que las personas con SW presentan graves alteraciones visoespaciales. Se utilizaron las puntuaciones directas de las pruebas. Normada en población mexicana.

Evaluación Neuropsicológica Infantil 2 –ENI 2- (Matute, Rosselli, & Ardila, 2014). Se utilizó para valorar las funciones ejecutivas, para lo cual se utilizaron las puntuaciones escalares. Normada en población mexicana.

Sistema para la Evaluación de la Conducta Adaptativa –ABAS II- (Harrison & Oakland, 2008). Se usó para valorar un amplio conjunto de habilidades necesarias para que cualquier persona se desenvuelva autónomamente en su vida diaria. Se utilizaron las puntuaciones estandarizadas.

Sistema de Evaluación de Niños y Adolescentes –SENA- (Fernández-Pinto, Santamaría, Sánchez-Sánchez, Carrasco, & Del Barrio, 2015). Es una prueba que mide numerosos aspectos del comportamiento y la personalidad, incluyendo dimensiones tanto positivas como negativas. Se aplicaron los cuestionarios para padres y maestros.

Rostros de Ekman (Ekman, Friesen, & Press, 1976). Prueba que consistente en presentar en una pantalla de computadora 6 rostros con 5 emociones diferentes (alegría, enojo, miedo, tristeza y neutro). Se uso para evaluar reconocimiento de emociones, uno de los componentes de la cognición social. En esta prueba el participante debe nominar la emoción del rostro; un rostro correctamente identificado recibe un punto mientras que los errores reciben una puntuación de cero.

Historias extrañas de Happe (Happé, 1994). Es una tarea sensible a la detección de problemas en las facultades mentalistas de los participantes en la medida de que reflejan situaciones más naturales y cotidianas. Se usaron 12 relatos de 6 tipos diferentes de historias que se agrupan en historias simples (simulación, mentira y mentira piadosa) y retóricas (ironía, chiste y frase retórica); las primeras tienen una alta relación con tareas de primer orden de la teoría de la mente; la capacidad de identificar las intenciones en estas historias implica menor nivel mentalista, es decir, que los participantes logran realizarlo mediante la comparación de la emisión verbal con la situación, esto permite emitir una inferencia sobre el motivo del comportamiento social del personaje (Andrés Roqueta, 2009). Las historias retóricas se relacionan con las tareas de segundo orden, la capacidad de ejecutar correctamente esta tarea depende de captar la intención del hablante a través del sentido figurado expresado, por lo que implica un nivel mentalista mayor. Se relataron cada una de las historias mientras la persona observaba una lámina asociada al relato, al final se le preguntaba al participante *¿Por qué crees que X dijo eso...?*, en caso de que el participante diera una respuesta mentalista (es decir mencionar la intención social de la respuesta) se le asignaba una puntuación de 2, si era una respuesta apegada al contexto sin alcanzar una idea mentalista se asignaba la puntuación 1, finalmente, si era una respuesta sin contexto u otro tipo se le asignaba una puntuación de cero. Una vez aplicado los instrumentos, las respuestas de los participantes fueron transcritas y calificadas por dos jueces expertos en neuropsicología; se ejecutó la *k* de Cohen para determinar si había acuerdo entre el juicio de los dos neuropsicólogos sobre las respuestas de los participantes en las 12 historias. Hubo un

acuerdo moderado entre los juicios de los neuropsicólogos, $k = .56$ (intervalo de confianza al 95%, de .49 a .63), $p < .001$.

Procedimiento

A los padres de todos los participantes se les invitó mediante llamada telefónica para que sus hijos participaran en el estudio. En la primera sesión se les informó a los padres y a los propios pacientes de los objetivos y procedimientos del estudio; en caso de aceptar se les pedía firmar el consentimiento y asentimiento informado para participar en el estudio. Posteriormente, a los participantes con SW y con SD se les envió a evaluación clínica con un genetista experto para confirmar el diagnóstico. Una vez evaluado por el genetista, a las personas con SW se les envió a un laboratorio certificado para la toma de muestra para el análisis de microarreglos. Después de lo anterior, se les realizó la evaluación neuropsicológica ya sea en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en el Laboratorio de Psicolinguística de la Universidad Nacional Autónoma de México o en la clínica de atención psicológica Iskalti. La evaluación se realizó en 2 a 3 sesiones semanales de hora y media de duración cada una. Al final de la evaluación se abrieron los resultados de los microarreglos.

Después de obtener los análisis del genotipo y el fenotipo, se formaron grupos de acuerdo al tamaño de la deleción y de los genes afectados y se realizaron comparaciones de las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicológicas entre los grupos de personas con SW.

Consideraciones Éticas

1. Los padres y/o tutores fueron informados sobre el procedimiento de la investigación y si estaban de acuerdo firmaron un consentimiento y asentimiento informado (Anexo 1).
2. Los participantes con SW tuvieron una exposición mínimo de riesgos, debido a la toma de la muestra para el análisis de microarreglos; sin embargo no se presentó ninguna complicación. Para los participantes del grupo SD y DT no hubo riesgos.
3. Los datos personales fueron resguardados en todo momento por el investigador principal.

4. Los padres de todos los participantes obtuvieron un reporte neuropsicológico así como referencias y estrategias para las alteraciones encontradas.

Análisis de Resultados

Para analizar los resultados obtenidos de las pruebas neuropsicologicas e inventarios conductuales entre los dos grupos con SW, el grupo con SD y el de DT se usó la H de Kruskal Wallis del paquete estadísticos SPSS 22, siguiendo el procedimiento de Laerd Statistics (2015). Asimismo, el análisis post hoc de las comparaciones por pares se realizaron usando el procedimiento de Dunn (1964) con una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, este procedimiento fue repetido en todas las comparaciones donde se encontraron diferencias significativas. Se presentan los valores p ajustados y los valores correspondientes a los rangos medios.

Debido a que las pruebas WISC IV, WAIS IV, Neuropsi Atención y Memoria, ENI-2, SENA y ABAS-II están normalizadas; el análisis de resultados de estas pruebas únicamente se llevó a cabo entre los grupos con SW y SD.

Para el análisis de las pruebas de reconocimiento de emociones en rostros de Ekman e Historias de Happe se hizo el análisis entre los tres tipos de participantes, es decir SW, SD y DT.

En el análisis de genotipo se encontró que uno de los participantes con SW presentaba una deleción atípica (de 1.1 Mb), por lo que para comparar los resultados de este paciente con un grupo de pacientes con SW de deleción mayor se aplicó una t de student modificada ((Crawford & Howell, 1998) para comparar casos únicos con muestras clínicas.

Finalmente se calculó el coeficiente de épsilon (E^2_R) para la comparación de resultados entre grupos donde una $E^2_R \leq 0.04$ indica un efecto débil, una $E^2_R > .04$ efecto moderado y una $E^2_R > 0.36$ efecto grande. Para la comparación entre el caso único con grupos se usó la d de Cohen donde una $d = 0.2$ es considerada como un efecto del tamaño pequeño, 0.5 efecto medio y de 0.8 efecto grande.

Resultados

Microarreglos Cromosómicos y comparación de variables demográficas entre los grupos con síndrome de Williams, síndrome de Down y desarrollo típico

Mediante los resultados del análisis de microarreglos cromosómicos se identificaron tres tamaños de delección los cuáles se agruparon en dos grupos y un caso único (ver Figura 5); el grupo con delección de 1.5Mb presenta una delección del gen FKBP6 al GTF2I; el grupo con 1.8Mb tiene una delección de FKBP6 a GTF2IRD2, mientras que el caso único de 1.1Mb tiene una delección de FKBP6 a CLIP2.

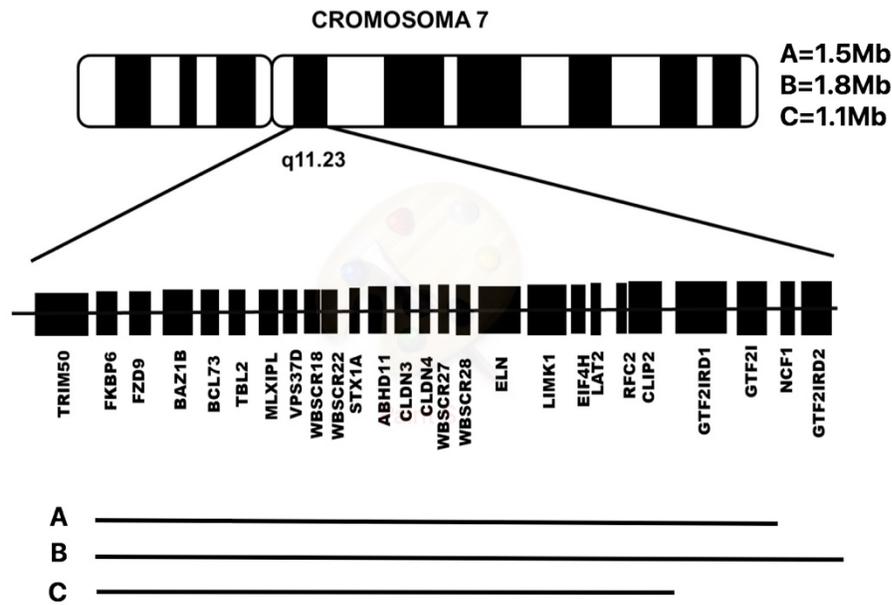


Figura 5. Genotipos encontrados en las personas con SW.

El grupo de 1.5Mb estuvo conformado por 8 pacientes (H5:M:3) y tenía una media de edad cronológica de 11.5 años (DE 3.59), una edad mental de 5.62 años (DE 1.4), una escolaridad de 5.37 años (DE 3.24) y; un CIT de 48.75 (DE 4.92). El grupo con 1.8Mb lo conformaron 4 pacientes (H2:M2) con una media de edad cronológica de 12 años (DE 4.97), una edad mental de 5.62 años (DE 1.4), una escolaridad de 6 años (DE 3.55) y, un CIT de 55.25 (DE 13.28); finalmente, el caso único de 1.1Mb tenía una edad cronológica de 14 años, una edad mental de 8 años, una escolaridad de 6 años y un CIT de 54 (Ver tabla 6).

El grupo con SD estuvo conformado por 8 pacientes (H4:M4) con una media de edad cronológica de 12 años (DE 4.2), una edad mental de 5.38 años (DE 2.13), una escolaridad de 4.12 años (3.39) años y un CIT de 44.5 (DE 4.75).

Por último el grupo con DT lo conformaron 8 personas (H5:M3) con una media de edad cronológica de 12 años (DE 4.55), una edad mental de 11.9 años (DE 4.3), una escolaridad de 5 años (4.3) y un CIT de 108.72 (DE 14.87).

Tabla 6. Datos demográficos de la muestra con SW, SD y DT

<u>Variables</u>	<u>SW1.5Mb</u>	<u>SW1.8Mb</u>	<u>SW1.1Mb</u>	<u>SD</u>	<u>DT</u>
Sexo	H5:M3	H2:M2	H1	H4:M4	H5:M3
Edad	11.5 (3.59)	12 (4.97)	14	12 (4.2)	12 (4.55)
Escolaridad	5.37 (3.24)	6 (3.55)	9	4.12 (3.39)	5 (4.3)
CIT	48.75 (4.92)	55.25 (13.28)	54	44.5 (4.75)	108.72 (14.87)
Edad Mental	5.62 (1.4)	6.75 (3.39)	8	5.38 (2.13)	11.9 (4.3)

Nota: síndrome de Williams (SW); síndrome de Down (SD); desarrollo típico (DT); coeficiente intelectual total (CIT); hombres (H); mujeres (M)

Diferencias neuropsicológicas entre los grupos con síndrome de Williams con 1.5Mb y 1.8Mb y, síndrome de Down

Para el análisis de los resultados se controlaron las variables de la edad cronológica, edad mental, escolaridad y CIT; para este caso se usó estadística no paramétrica empleando la *H* de Krsukal Wallis por lo que se utilizaron las medianas y los rangos medios. En la Tabla 7 se reportan los resultados de la prueba Kruskal Wallis obtenidos de la comparación entre grupos de las variables edad cronológica, edad mental, escolaridad y CIT. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables entre los grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y SD.

Tabla 7. Análisis de las variables demográficas: edad mental, edad cronológica, escolaridad y CIT entre grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y SD

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		χ^2	<i>p</i>	E^2_R
	Mediana	Rango medio	Mediana	Rango medio	Mediana	Rango medio			
Edad Cronológica	11.5	9.94	11.5	10.38	10.5	11.13	0.16	0.92	<0.01
Edad Mental	5.5	11.13	5.5	11.75	5	9.25	0.65	0.72	0.03
Escolaridad	5.5	11.25	6.55	12.25	3	8.88	1.09	0.57	0.06
CIT	48.5	11.56	56	13.38	43	8	2.67	0.26	0.14

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW); coeficiente intelectual total (CIT)

Para identificar de una manera más sencilla las diferencias significativas, en las tablas de este apartado de resultados, únicamente se dejaron aquellas que tuvieron un alfa menor a 0.05. Por otro lado, en el Anexo 2 se encuentran las tablas de los resultados de todas las subpruebas neuropsicológicas.

Coficiente Intelectual

Al comparar entre los grupos con 1.5Mb, 1.8Mb y SD las puntuaciones de los índices que componen el WISC-IV (Índice de Comprensión Verbal, Índice de Razonamiento Perceptual, Índice de Memoria de Trabajo e Índice de Velocidad de Procesamiento), las distribuciones de las puntuaciones no fueron similares de acuerdo a la evaluación que se realizó con un diagrama de caja. Ninguna de las puntuaciones índice ni las subpruebas que las componen fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. No obstante a lo anterior, se observó un mejor desempeño de los grupos con SW en comparación con aquellos con SD en las habilidades verbales y la memoria de trabajo.

Atención y Memoria

Los resultados del análisis de las puntuaciones del Neuropsi Atención y Memoria y, memoria visual de la ENI-2 revelaron que las distribuciones de las puntuaciones no fueron similares para todos los grupos, según se evaluó mediante la inspección visual de un diagrama de caja. Se encontraron diferencias entre grupos en las tareas de dígitos en progresión $\chi^2 (2) = 6.56, p = 0.03, E^2_R 0.35$, detección visual $\chi^2 (2) = 6.54, p = 0.03, E^2_R 0.35$, pares asociados (codificación) $\chi^2 (2) = 6.06, p = 0.04, E^2_R 0.32$, evocación libre (curva de memoria) $\chi^2 (2) = 10.93, p < .01, E^2_R 0.57$, evocación con claves (curva de memoria) $\chi^2 (2) = 11.5, p < 0.01, E^2_R 0.6$ y reconocimiento $\chi^2 (2) = 6.03, p = 0.04, E^2_R 0.36$. El análisis post hoc reveló que el grupo de 1.5Mb tiene un mejor desempeño al grupo de SD ($p = 0.03$) en la detección visual. No se encontraron diferencias entre el grupo con 1.8Mb y el de SD así como entre los grupos con SW. Asimismo, el grupo con 1.5Mb tuvo mejor desempeño que el grupo con SD en la tarea de pares asociados ($p = 0.04$). El análisis post hoc también reveló que tanto el grupo con 1.5Mb como el de 1.8Mb obtuvieron un mejor desempeño que el grupo con SD en la evocación de la curva de memoria libre ($p < 0.01$) y con claves ($p < 0.01$). No se encontraron

diferencias en las comparaciones post hoc entre el grupo con 1.5Mb y 1.8Mb, ni en las tareas de dígitos en progresión, ni en reconocimiento (curva de memoria), (Tabla 8).

Habilidad Visoespacial

Los resultados obtenidos del análisis Kruskal-Wallis para determinar si había diferencias en las medias de los índices del DTVP-3 entre los grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y el de SD, revelaron que las distribuciones de las puntuaciones no fueron similares para todos los grupos, según se evaluó mediante la inspección visual de un diagrama de caja. El rango medio de las puntuaciones de los índices que fueron significativamente diferentes fueron en el índice de respuesta motriz reducida $\chi^2 (2) = 11.90, p < 0.01, E^2_R 0.63$ y el índice de integración visual general $\chi^2 (2) = 7.18, p = 0.02, E^2_R 0.38$. Además, se encontraron diferencias significativas en el rango medio de las puntuaciones de las subpruebas de figura-fondo $\chi^2 (2) = 10.08, p < .01, E^2_R 0.53$, cierre visual $\chi^2 (2) = 11.65, p < .01, E^2_R 0.61$ y constancia de forma $\chi^2 (2) = 9.62, p < 0.01, E^2_R 0.51$. El análisis post hoc reveló un mejor desempeño del grupo con 1.5Mb en la subprueba de figura fondo ($p = 0.01$) y constancia de forma ($p < 0.01$) en comparación con el grupo de SD (ver tabla 8). A pesar de que el análisis de Kruskal Wallis reveló diferencias en los índices de respuesta motriz reducida ($p < 0.05$) y de integración visual general ($p < 0.05$); así como en la subprueba de cierre visual ($p < 0.05$), el análisis post hoc no reveló diferencias estadísticas entre grupos; sin embargo se observa un mejor desempeño del grupo de 1.5Mb con respecto a los grupos con 1.8Mb y con SD.

Funciones ejecutivas

En las pruebas de funciones ejecutivas entre los grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y SD, el análisis Kruskal-Wallis reveló que el rango medio de las puntuaciones que fueron significativamente diferentes fueron el total de correctas $\chi^2 (2) = 6.96, p = 0.03, E^2_R = 0.37$, porcentaje de respuestas correctas $\chi^2 (2) = 8.40, p = 0.01, E^2_R = 0.44$, total de errores $\chi^2 (2) = 6.30, p = 0.01, E^2_R = 0.33$, porcentaje de errores $\chi^2 (2) = 7.01, p = 0.03, E^2_R = 0.37$ y categorías completas $\chi^2 (2) = 7.42, p = 0.02, E^2_R = 0.39$ de la prueba de clasificación de cartas del ENI-2. El análisis post hoc no reveló diferencias significativas entre el grupo con 1.5Mb

y el de 1.8Mb. Por otro lado, el grupo con 1.5Mb tuvo un mejor desempeño que el grupo con SD en el total ($p = 0.02$) y en el porcentaje de respuestas correctas ($p = 0.01$) y, en el total ($p = 0.04$) y el porcentaje de errores ($p = 0.02$). El análisis post hoc no reveló diferencias significativas en el total de categorías completas y tampoco hubo diferencias significativas entre el grupo con 1.8Mb y el de SD (Tabla 8).

Conducta y Emoción

Utilizando la prueba de Kruskal-Wallis para determinar si había diferencias en las puntuaciones obtenidas en el inventario SENA, entre los grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y el grupo con SD se encontraron diferencias estadísticas en aislamiento $\chi^2(2) = 7.59$, $p = 0.02$, $E^2_R = 0.4$ e inteligencia emocional $\chi^2(2) = 7.47$, $p = 0.02$, $E^2_R = 0.39$. El análisis post hoc reveló que el grupo con un 1.8Mb tuvo mayores deficiencias en inteligencia emocional ($p = 0.02$) en comparación con el de 1.5Mb. No se encontraron diferencias al comparar entre el grupo con 1.5Mb y el de SD, ni entre el de 1.8Mb y el de SD. Aunado a lo anterior, se encontró que el grupo de 1.8Mb presentó más conductas de aislamiento ($p = 0.01$) en comparación con el grupo con SD, y que no hubo diferencias entre los grupos de SW con 1.8Mb y con 1.5Mb, ni con el de 1.5Mb y el de SD (ver Tabla 8).

ABAS-II

Aunque la comparación de los rangos promedios de las puntuaciones de las escalas no fueron estadísticamente diferentes, se observó una tendencia de mejores puntuaciones del grupo con 1.5Mb en comparación con el grupo de 1.8Mb y el grupo con SD, específicamente en comunicación y ocio y, en el índice práctico (Ver Anexo 2).

Tabla 8. Puntuaciones de variables neuropsicológicas con diferencias significativas entre grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y SD

Variables		1.5Mb		1.8Mb		SD		χ^2	<i>p</i>	E^2_R
		Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio			
Neuropsi Atención y Memoria	Atención									
	Dígitos en Progresión	3.5	12.31	5.5	14.25	1	6.81	6.56	0.03	0.35
	Detección Visual	7	14.13	4.5	10.88	2	6.69	6.54	0.03	0.35
	Memoria Verbal Codificación									
	Pares Asociados	6.5	14.25	2.5	9.25	1	7.38	6.06	0.04	0.32
	Memoria Verbal Evocación									
	Curva de Memoria Libre	4.5	13.94	4.5	13.63	1	5.5	10.93	<0.01	0.57
	Curva de Memoria Claves	4.5	14.13	4	13.88	1	5.19	11.54	<0.01	0.6
Curva de Memoria Reconocimiento	5	12.94	5	12.88	1	6.88	6.03	0.04	0.36	
DTVP-3	Habilidad Visoespacial									
	<i>Respuesta Motriz Reducida</i>	84	15.08	76.5	9.75	73	5.19	11.90	<0.01	0.63
	Figura-Fondo	8	13.42	7	12.38	5	5.13	10.08	<0.01	0.53
	Cierre Visual	3	14.83	2	9.25	1	5.63	11.65	<0.01	0.61
	Constancia de Forma	11	14.83	8	8.38	6.5	6.06	9.62	<0.01	0.51
<i>Integración Visual General</i>	74	13.75	67	10	66.5	6.06	7.18	0.02	0.38	
ENI-2	Funciones Ejecutivas									
	Total Correctas	8	14.56	2.5	9.5	2	6.94	6.96	0.03	0.37
	Porcentaje de Correctas	7	15	2	9.13	1.5	6.69	8.40	0.01	0.44
	Total Errores	7	14.44	3.5	9.13	3	7.25	6.30	0.04	0.33
	Porcentaje de Errores	7	14.56	3.5	9.5	2.5	6.94	7.01	0.03	0.37
Categorías Completas	9	14.81	2	6.75	6	8.06	7.42	0.02	0.39	
SENA	Conducta y Emoción									
	Aislamiento	59	9.88	78	17.5	59.5	7.63	7.59	0.02	0.4
	Inteligencia Emocional	53	14.5	35.5	5	45.5	9.25	7.47	0.02	0.39

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW); Método de evaluación de la percepción de Frostig (DTVP-3); Evaluación neuropsicológica infantil (ENI-2); Sistema de evaluación de niños y adolescentes (SENA)

Diferencias neuropsicológicas entre el caso único de síndrome de Williams con 1.1Mb y grupos con síndrome de Williams (1.5Mb y 1.8Mb) y con síndrome de Down

Se realizó una prueba t de student modificada (Crawford & Howell, 1998) para determinar si había diferencias entre el caso único y los grupos con SW y con SD en la edad cronológica, mental, escolaridad y CIT. Los datos no revelaron diferencias significativas en las primeras tres variables. Por otro lado, el caso único obtuvo un CIT más elevado en comparación con el grupo con SD ($X=43$) $t(10) = 2.41, p = 0.04, d > 1$ (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de edad cronológica y mental, escolaridad y CIT entre caso único y grupos SW y SD

Variables	Media				1.1Mb t								
					vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
	1.1Mb	1.5Mb	1.8Mb	SD	t	p	d	t	p	d	t	p	d
Edad Cronológica	14	11.5	12	12.5	0.66	1.87	0.70	0.36	0.74	0.40	0.39	0.70	0.41
Edad Mental	8	5.62	6.75	5.41	1.59	0.16	>1	0.31	0.77	0.35	1.36	0.20	>1
Escolaridad	9	5.37	6	5.17	1.05	0.33	>1	0.75	0.51	0.57	1.15	0.28	>1
CIT	54	48.75	55.25	43	1.01	0.35	>1	-0.08	0.94	-0.09	2.41	0.04	>1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), $t=t$ de Student modificada

Al igual que con el análisis de grupos, en las tablas de este apartado de resultados se encuentran las diferencias neuropsicológicas de aquellas variables donde se obtuvo una $p < 0.05$; el resto de resultados se encuentran en el Anexo 2.

Coficiente Intelectual

El análisis de las puntuaciones índice y subpruebas de las escalas Wechsler con la t de Student, revelaron que el caso único con delección de 1.1Mb presentó un mejor desempeño en comprensión ($p < 0.05$) y diseño con cubos ($p < 0.05$) en comparación con los grupos de SW con delección de 1.8Mb y 1.5Mb y con el grupo de SD. En comparación con el grupo de 1.5Mb, el caso único obtuvo mejores puntuaciones en el índice de comprensión verbal $t(7) = 2.78, p = .03, d > 1$ y en las subpruebas de vocabulario $t(7) = 3.21, p = .02, d > 1$ y aritmética $t(7) = 3.87, p = .01, d > 1$. También tuvo un mejor desempeño en relación al grupo con SD en el índice de comprensión verbal $t(11) = 4.37, p < .01, d > 1$, vocabulario $t(11) = 3.79, p < .01, d > 1$, pistas en contexto $t(11) = 3.75, p < .01, d > 1$, figuras incompletas $t(11)$

= 3.03, $p = .01$, $d > 1$, aritmética $t(11) = 10.09$, $p < .001$, $d > 1$ y búsqueda de símbolos $t(11) = 3.89$, $p < .01$, $d > 1$ (ver Tabla 10).

Atención y Memoria

La comparación de las puntuaciones en las subpruebas de atención y memoria del Neuropsi y ENI-2 (ver Tabla 10) revelaron un mejor desempeño del caso único con delección de 1.1Mb, en la subprueba de detección verbal al compararlo con el grupo de 1.5Mb $t(7) = 4.03$, $p < 0.01$, $d > 1$ y SD $t(11) = 2.14$, $p = 0.05$, $d > 1$ y, aunque la diferencia no fue significativa, si se observó un gran tamaño del efecto con respecto del grupo de 1.8Mb $t(3) = 1.94$, $p = 0.15$, $d > 1$.

El caso único tuvo un mejor desempeño en comparación con el grupo con SD en dígitos en progresión $t(11) = 2.89$, $p = 0.02$, $d > 1$, cubos en progresión $t(11) = 2.71$, $p = 0.02$, $d > 1$, detección visual $t(11) = 6.94$, $p < 0.001$, $d > 1$, codificación de la curva de memoria $t(11) = 3.68$, $p < 0.01$, $d > 1$, evocación con claves $t(11) = 2.27$, $p = 0.04$, $d > 1$ y reconocimiento $t(11) = 3.77$, $p < 0.01$, $d > 1$ de la curva de memoria, evocación de la memoria lógica $t(11) = 3.05$, $p = 0.01$, $d > 1$ y, la codificación $t(11) = 192.15$, $p < 0.001$, $d > 1$, evocación libre $t(11) = 96.07$, $p < 0.001$, $d > 1$, evocación con claves $t(11) = 4.71$, $p < 0.01$, $d > 1$ y reconocimiento $t(11) = 6.26$, $p < 0.001$, $d > 1$ de la lista de figuras (Ver tabla 10).

Habilidad Visoespacial

La comparación de las puntuaciones del DTVP-3 no revelaron diferencias entre el caso único y los grupos con SW; sin embargo se observa un mejor desempeño del caso único en comparación con ambos grupos (Ver Anexo 3). El caso único, tuvo un mejor desempeño respecto al grupo con SD en los índices de integración visomotora $t(11) = 1.80$, $p = .05$, $d > 1$ y respuesta motriz reducida $t(11) = 1.89$, $p = .05$, $d > 1$, así como en las supruuebas de coordinación ojo-mano $t(11) = 4.16$, $p < .01$, $d > 1$, figura-fondo $t(11) = 1.88$, $p = .05$, $d > 1$ y cierre visual $t(11) = 2.71$, $p = .02$, $d > 1$ (Tabla 10).

Tabla 10 Puntuaciones de variables neuropsicológicas con diferencias significativas entre caso único con 1.1Mb y grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y SD

Variables	1.1Mb PD	Media			1.1Mb <i>t</i>								
		1.5Mb	1.8Mb	SD	vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
					<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Coefficiente Intelectual													
<i>Índice de Comprensión Verbal</i>	77	55.75	65.50	49.75	2.78	0.03	>1	0.87	0.45	0.97	4.37	<.01	>1
Semejanzas	5	3.63	5.25	2.08	0.67	0.95	0.69	-0.10	0.93	-0.11	1.79	0.05	>1
Vocabulario	6	2.38	4.00	1.42	3.21	0.02	>1	0.73	0.52	0.82	3.79	<.01	>1
Comprensión	7	1.63	1.75	1.00	2.87	0.02	>1	4.91	0.02	5.49	57.64	<.001	>1
Pistas en Contexto	6	3.75	3.00	1.82	1.43	0.20	>1	1.55	0.22	1.73	3.75	<.01	>1
Diseño con Cubos	5	2.00	1.50	1.58	2.01	0.05	>1	3.13	0.05	3.50	3.31	0.01	>1
Figuras Incompletas	3	2.13	3.00	1.17	0.56	0.59	0.59	0.00	1.00	0.00	3.03	0.01	>1
Aritmética	6	1.75	3.00	1.25	3.87	0.01	>1	1.24	0.30	1.39	10.09	<.001	>1
Búsqueda de Símbolos	6	3.00	4.00	1.67	1.37	0.21	1.45	0.83	0.47	0.53	3.89	<.01	>1
Atención													
Dígitos en Progresión	4.00	4.00	5.25	1.33	0.00	1.00	0.00	-0.31	0.78	-0.35	2.89	0.02	>1
Cubos en Progresión	5.00	2.88	3.50	1.50	0.85	0.42	0.90	0.43	0.70	0.48	2.71	0.02	>1
Detección Visual	10.00	7.00	5.00	1.67	0.72	0.50	0.76	1.05	0.37	>1	6.94	<.001	>1
Detección Verbal	9.00	2.25	2.50	1.92	4.03	<.01	>1	1.94	0.15	>1	2.14	0.05	>1
Memoria Verbal Codificación													
Curva de Memoria	11.00	5.63	8.25	2.92	1.86	0.11	>1	0.59	0.60	0.66	3.68	<.01	>1
Memoria Verbal Evocación													
Curva de Memoria Claves	5.00	5.25	4.75	1.58	-0.07	0.95	-0.07	0.06	0.96	0.07	2.27	0.04	>1
Curva de Memoria Reconocimiento	8.00	6.00	4.50	1.67	0.38	0.72	0.40	1.19	0.32	>1	3.77	<.01	>1
Memoria Lógica	3.00	2.00	2.50	1.17	0.72	0.50	0.76	0.19	0.86	0.21	3.05	0.01	>1
Memoria Visual													
Lista de Figuras Codificación	3.00	1.88	1.75	1.00	0.72	0.50	0.76	0.75	0.51	0.84	192.15	<.001	>1
Lista de Figuras Evocación Libre	2.00	1.25	1.75	1.00	1.53	0.17	1.62	0.15	0.89	0.17	96.07	<.001	>1
Lista de Figuras Claves	4.00	1.88	2.00	1.17	1.22	0.26	1.29	0.89	0.44	1.00	4.71	<.01	>1
Lista de Figuras Reconocimiento	6.00	3.75	3.75	1.58	0.55	0.60	0.58	0.47	0.67	0.53	6.26	<.001	6.52
Habilidad Visoespacial													
<i>Índice de Integración Visomotora</i>	73.00	59.17	57.50	54.42	0.96	0.38	>1	0.98	0.40	>1	1.80	0.05	>1
Coordinación Ojo-Mano	5.00	2.17	2.25	1.25	1.35	0.24	>1	0.98	0.40	>1	4.16	<.01	>1
<i>Índice de Respuesta Motriz Reducida</i>	82.00	85.00	73.75	60.33	-0.64	0.55	-0.69	0.74	0.51	0.83	1.89	0.05	>1
Figura-Fondo	8.00	8.17	7.75	4.00	-0.08	0.94	-0.09	0.10	0.93	>1	1.88	0.05	>1
Cierre Visual	3.00	3.50	2.00	1.25	-0.55	0.61	-0.59	1.10	0.35	>1	2.71	0.02	>1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), *t*=*t* de Student modificada; puntuación directa (PD)

Funciones Ejecutivas

La comparación de las puntuaciones obtenidas en las pruebas de las funciones ejecutivas no revelaron diferencias significativas entre el caso único y los grupos con SW. No obstante lo anterior, el caso único presentó un mejor desempeño que los integrantes del grupo con SD en dígitos en regresión $t(11) = 2.23, p = 0.05, d > 1$, total $t(11) = 3.05, p = 0.01, d > 1$ y porcentaje de correctas $t(11) = 1.83, p = 0.05, d > 1$ y, categorías completas $t(11) = 2.02, p = 0.05, d > 1$ (Tabla 11).

Conducta y Emoción

En el SENA, el caso único presentó una puntuación más alta del caso único en quejas somáticas $t(7) = 2.46, p = 0.04, d > 1$ en comparación con el grupo de 1.5Mb, mientras que al compararlo con el de 1.8Mb, tuvo mejor inteligencia emocional $t(3) = 2.56, p = 0.05, d > 1$. El caso único también tuvo puntuaciones más altas que el grupo con SD en el índice de problemas emocionales $t(11) = 2.15, p = .05, d > 1$ y en quejas somáticas $t(11) = 2.70, p = .02, d > 1$ (Tabla 11).

Conducta Adaptativa

Respecto a la conducta adaptativa el caso único presentó mejores habilidades académicas en comparación con el grupo con SD ($t(11) = 4.22, p < 0.01, d > 1$) y ambos grupos con SW ($t(7) = 6.66, p < 0.001, d > 1$; $t(3) = 5.81, p = 0.01, d > 1$). Más aún, se encontraron mejores habilidades de la vida en el hogar $t(7) = 1.94, p = 0.05, d > 1$ en comparación al grupo con 1.5Mb. El caso único también tuvo un mejor índice práctico $t(3) = 3.12, p = 0.05, d > 1$ y de conducta adaptativa general $t(3) = 2.54, p = 0.05, d > 1$ en comparación al grupo con el de 1.8Mb (Ver tabla 11).

Tabla 11. Puntuaciones de variables neuropsicológicas con diferencias significativas entre caso único con 1.8Mb y grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y SD (Continuación)

Variables	1.1Mb	Media			1.1Mb <i>t</i>								
		1.5Mb	1.8Mb	SD	vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
					<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Funciones Ejecutiva													
Dígitos en Regresión	4.00	2.50	1.75	1.33	0.63	0.55	0.67	1.34	0.27	>1	2.23	0.05	>1
Total Correctas	10.00	7.63	4.25	2.92	0.65	0.54	0.69	1.12	0.34	>1	3.05	0.01	>1
% Correctas	6.00	6.38	3.50	2.42	-0.19	0.86	-0.20	0.61	0.59	0.68	1.83	0.05	>1
Categorías Completas	10.00	8.75	4.00	4.25	0.64	0.54	0.68	1.13	0.34	>1	2.02	0.05	>1
Conducta y Emoción													
Índice de Problemas Emocionales	60.00	52.13	49.25	43.58	0.47	0.65	0.50	1.92	0.15	>1	2.15	0.05	>1
Quejas Somáticas	71.00	50.50	48.25	48.50	2.46	0.04	>1	2.27	0.11	>1	2.70	0.02	>1
Inteligencia Emocional	46.00	52.88	36.25	41.75	-0.68	0.52	-0.72	2.56	0.05	>1	0.32	0.76	0.33
Conducta Adaptativa													
Habilidades Académicas	8.00	1.00	1.50	1.75	6.66	<.001	>1	5.81	0.01	>1	4.22	<.01	>1
Vida en el Hogar	14.00	7.50	6.50	8.00	1.94	0.05	>1	1.73	0.18	>1	1.22	0.25	>1
Práctico	91.00	72.38	62.25	69.08	1.31	0.23	0.24	3.12	0.05	>1	0.99	0.34	>1
Conducta Adaptativa General	85.00	71.63	61.50	66.42	1.12	0.30	0.32	2.54	0.05	>1	0.96	0.36	0.99

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), t=t de Student modificada

Diferencias en Cognición Social entre genotipos con síndrome de Williams de 1.5Mb y 1.8Mb, síndrome de Down y desarrollo típico

Rostros de Ekman

La tabla 12 muestra los resultados del análisis utilizando la prueba de Kruskal-Wallis realizado para la identificación de emociones en rostros de Ekman entre los grupos: SW (1.5Mb y 1.8Mb), SD y DT. Se encontraron diferencias en la identificación de miedo $\chi^2 (3) = 15.81, p = 0.001, E^2_R = 0.59$, tristeza $\chi^2 (3) = 8.69, p = 0.03, E^2_R = 0.36$ y neutro $\chi^2 (3) = 8.69, p < 0.01, E^2_R = 0.64$. El análisis post hoc realizado mediante el procedimiento de la prueba de Dunn con corrección de Bonferroni, no reveló diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos con SW. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos con SW y DT; mientras que por otro lado, el grupo con DT tuvo un mejor desempeño en los rostros de miedo ($p = 0.001$) en comparación con el grupo con SD. En cuanto a la identificación de la tristeza; el grupo con SW 1.5Mb ($p = 0.01$) y el de DT ($p = 0.04$) tuvo un mejor desempeño en relación al grupo con SD; no encontrándose otras diferencias significativas entre grupos. Finalmente, el grupo con DT tuvo un mejor desempeño en comparación a los grupos con 1.5Mb ($p = 0.01$), 1.8Mb ($p < 0.01$) y SD ($p < 0.01$) en la identificación de rostros neutros.

Tabla 12. Análisis de resultados de la identificación de emociones en rostros entre grupos con SW, SD y DT

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		DT		X^2	p	E^2_R
	Mediana	Rango Medio									
Alegria	6	11.71	6	15.00	6	11.14	6	15.00	3.61	0.30	0.15
Enojo	5	11.71	5.5	12.13	5	12.36	6	15.43	1.34	0.71	0.06
Miedo	3	10.21	5.5	17.50	3	6.57	6	19.64	15.81	0.001	0.59
Tristeza	5	18.21	4	11.25	3	7.29	5	14.50	8.69	0.03	0.36
Neutro	2	10.29	0	7.88	1	9.79	6	21.86	15.35	<0.01	0.64

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), desarrollo típico (DT)

Historias de Happe

En la tabla 13 se observan las diferencias entre grupos en las puntuaciones de las historias de Happe. Se encontraron diferencias en las historias simples $\chi^2(3) = 18.64$, $p < 0.001$, $E^2_R = 0.78$ y las retóricas $\chi^2(3) = 17.36$, $p < 0.01$, $E^2_R = 0.72$. El análisis post-hoc no reveló diferencias entre los grupos con SW en estas historias, pero se encontró que el grupo con DT presentó un mejor desempeño en comparación con el de SD en las historias simples ($p < 0.001$); pero sin encontrarse otras diferencias en este tipo de historias. Al comparar las puntuaciones de las historias retóricas, se encontró que el grupo DT tuvo un mejor desempeño que el grupo con 1.5Mb ($p = 0.01$) y el de SD ($p < 0.01$). No se encontraron otras diferencias.

Tabla 13. Análisis de historias simples y retóricas entre grupos SW, SD y DT

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		DT		X^2	p	E^2_R
	Mediana	Rango Medio									
Simples	4	11.43	1.5	11.25	2	6.25	11	23.50	18.64	<.001	0.78
Retóricas	0	13.57	1	12.50	1	7.50	9	23.50	17.36	<.01	0.72

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), desarrollo típico (DT)

En la tabla 14 se muestran los resultados de todos los tipos de historias evaluadas: simulación $\chi^2(3) = 13.14$, $p < 0.01$, $E^2_R = 0.55$; mentira $\chi^2(3) = 18.29$, $p < 0.001$, $E^2_R = 0.76$; piadosa $\chi^2(3) = 20.05$, $p < 0.001$, $E^2_R = 0.84$; chiste $\chi^2(3) = 21.51$, $p < 0.001$, $E^2_R = 0.9$; ironía $\chi^2(3) = 17.83$, $p < 0.001$, $E^2_R = 0.74$ y frase $\chi^2(3) = 16.89$, $p < 0.01$, $E^2_R = 0.7$. El análisis post-hoc reveló que el grupo con DT tuvo un mejor desempeño en las historias de simulación en comparación con el de SD ($p = 0.001$) y el de SW con 1.5Mb ($p = 0.03$). En las historias de mentira se encontró que el grupo con DT tuvo un mejor desempeño respecto al grupo con 1.8Mb ($p = .02$) y al de SD ($p < 0.001$), pero no hubo diferencias respecto al de 1.5Mb ($p = .10$). En mentira piadosa, el grupo con DT tuvo un mejor desempeño en comparación con el de SD ($p < 0.001$) y con el de 1.8Mb ($p < 0.01$), pero no con respecto al de 1.5Mb ($p = 0.08$). En las historias de chiste se encontró que el grupo con DT superó al de 1.5Mb ($p < 0.01$), 1.8Mb ($p < 0.01$) y SD ($p < 0.001$). En las historias de ironía se encontró que el grupo con DT tuvo un mejor desempeño que el de SD ($p < 0.001$) y el de SW con 1.5Mb ($p < 0.01$).

Finalmente, en las historias de frases se encontró que el grupo con DT superó al de 1.5Mb ($p = .02$), y 1.8Mb ($p = .01$) y SD ($p < .001$).

Tabla 14. Análisis de los tipos de historias entre grupos SW, SD y DT

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		DT		X^2	p	E^2_R
	Mediana	Rango Medio									
Simulación	0	11.79	.5	13	0	8.50	3.50	21.94	13.14	<.01	0.55
Mentira	2	13.93	0.5	9.75	0	6.94	4	23.25	18.29	<.001	0.76
Mentira Piadosa	2	14.07	0	8.88	0	7	4	23.50	20.05	<.001	0.84
Chiste	0	10.93	0	9.50	0	9.50	2	23.44	21.51	<.001	0.90
Ironía	0	11.14	0.5	12.25	0	8	3	23.38	17.83	<.001	0.74
Frase	0	12.14	0	9.63	0	8.56	4	23.25	16.89	<.01	0.70

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), desarrollo típico (DT)

Diferencias en la cognición social entre el caso único de 1.1Mb y los grupos con síndrome de Williams (1.5Mb y 1.8Mb), síndrome de Down y desarrollo típico

En la tabla 15 se presentan los resultados de la comparación de la ejecución del caso único con los grupos SW y SD. Se encontró que el caso único presentó una mejor capacidad en reconocer los rostros neutros en comparación con el grupo 1.5Mb ($t(6) = 2.77, p = 0.03, d > 1$), 1.8Mb ($t(3) = 2.53, p = 0.05, d > 1$) y SD ($t(11) = 1.94, p = 0.05, d > 1$). El grupo 1.8Mb ($t(3) = -8.48, p < 0.01, d > 1$) y el grupo DT ($t(10) = -14.87, p < 0.001, d > 1$) presentó un mejor desempeño en el reconocimiento de rostros de miedo en comparación con el caso único.

Tabla 15. Resultados del reconocimiento de rostros de Ekman entre caso único y grupos SW, SD y DT

Variables	1.1Mb	Media				1.1Mb t											
		1.5Mb		1.8Mb		vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD			vs. DT		
		t	p	d	t	p	d	t	p	d	t	p	d	t	p	d	
Alegría	6	5.71	6.00	5.00	6.00	0.56	0.59	0.59	0.00	1.00	0.00	0.54	0.61	0.57	0.00	1.00	0.00
Enojo	3	5.00	4.75	4.85	5.57	-1.87	0.11	>1	-0.83	0.47	0.92	-0.28	0.78	0.29	-3.08	0.02	>1
Miedo	0	3.29	5.50	2.43	5.85	-1.56	0.17	>1	-8.48	<.01	>1	-1.50	0.18	>1	-14.78	<.001	>1
Tristeza	4	5.14	4.00	2.43	4.28	-1.54	0.17	>1	0.00	1.00	0.00	0.71	0.50	0.75	-0.15	0.88	-0.16
Neutro	5	1.29	0.75	1.28	5.71	2.77	0.03	>1	2.53	0.05	>1	1.94	0.05	>1	-0.88	0.41	0.94

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), desarrollo típico (DT), $t=t$ Student modificada

En la tabla 16 se muestra la comparación de la identificación de intenciones en las historias de Happé. Se encontró que el caso único tuvo un mejor desempeño en las historias simples ($t(3) = 5.36, p = 0.01, d > 1$; $t(11) = 17.01, p = 0.01, d > 1$) y retóricas ($t(3) = 5.81, p = 0.01, d > 1$; $t(11) = 9.57, p < 0.001, d > 1$) en comparación con los grupos con 1.8Mb y SD, por otro lado, tuvo un peor desempeño en las historias retóricas en comparación con el grupo con DT ($t(10) = -2.75, p = 0.03, d > 1$). No se encontraron diferencias entre el grupo con 1.5Mb y el caso único.

Tabla 16. Resultados de la identificación de intenciones de Happé Simples y Retóricas entre caso único y grupos SW, SD y DT

Variables	1.1Mb	Media				1.1Mb <i>t</i>											
						vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD			vs. DT		
		1.5Mb	1.8Mb	SD	DT	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Simples	7	3.43	1.25	0.14	10.14	1.19	0.28	>1	5.36	0.01	>1	17.01	<.001	>1	-1.87	0.11	>1
Retórica	4	1.57	0.75	0.14	9.28	1.06	0.33	>1	5.81	0.01	>1	9.57	<.001	>1	-2.75	0.03	>1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), desarrollo típico (DT), t=t Student modificada

En la tabla 17 se puede ver que el caso único tuvo un mejor desempeño en las historias sobre chistes que el grupo con 1.5Mb ($t(6) = 4.70, p < 0.01, d > 1$) y también tuvo un mejor desempeño en las historias de simulación ($t(3) = 2.36, p = 0.05, d > 1$), mentira ($t(3) = 3.92, p = 0.03, d > 1$), piadosa ($t(3) = 3.13, p = 0.05, d > 1$) y chiste ($t(3) = 173.20, p < 0.001, d > 1$) en comparación con el grupo SW con 1.8Mb. El grupo con SD tuvo un peor desempeño en comparación con el caso único en las historias de simulación ($t(11) = 206.93, p < 0.001, d > 1$), mentira ($t(11) = 7.09, p < 0.001, d > 1$), piadosas ($t(11) = 206.93, p < 0.001, d > 1$), chistes ($t(11) = 206.93, p < 0.001, d > 1$), ironía ($t(11) = 206.93, p < 0.001, d > 1$) y frases ($t(11) = 2.12, p = 0.05, d > 1$), mientras que el grupo DT tuvo un mejor desempeño que el caso único en las historias piadosas ($t(10) = -3.33, p = 0.01, d > 1$), de ironía ($t(10) = -2.22, p = 0.05, d > 1$) y las frases retóricas ($t(10) = -3.05, p = 0.02, d > 1$).

Tabla 17. Resultados identificación de intenciones por tipo de historia entre caso único y grupos con SW, SD y DT

Variables	1.1Mb	Media			1.1Mb t												
				vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD			vs. DT				
		1.5Mb	1.8Mb	SD	DT	t	p	d	t	p	d	t	p	d	t	p	d
Simulación	2	0.57	0.50	0.00	2.57	1.36	0.22	>1	2.36	0.05	>1	206.93	< .001	>1	-0.38	0.71	0.41
Mentira	3	1.57	0.50	0.14	3.85	1.05	0.33	>1	3.92	0.03	>1	7.09	< .001	>1	-2.10	0.05	>1
Piadosa	2	1.29	0.25	0.00	3.71	0.69	0.52	0.74	3.13	0.05	>1	206.93	< .001	>1	-3.33	0.01	>1
Chiste	2	0.14	0.00	0.00	2.57	4.70	< .01	>1	173.20	< .001	>1	206.93	< .001	>1	-0.67	0.52	0.71
Ironía	1	0.57	0.50	0.00	3.14	0.41	0.69	0.44	0.75	0.51	0.84	206.93	< 0.001	>1	-2.22	0.05	>1
Frase	1	0.86	0.25	0.14	3.57	0.11	0.91	0.12	1.29	0.29	0.32	2.12	0.05	>1	-3.05	0.02	>1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), desarrollo típico (DT), t=t Student modificada

Discusión

Esta tesis tuvo como objetivo caracterizar el fenotipo cognitivo-conductual de pacientes con SW e identificar diferencias tomando en cuenta los genes conservados y deletados.

Los resultados obtenidos revelaron que existen diferencias neuropsicológicas entre los genotipos y fenotipos neuropsicológicos de las personas con SW de acuerdo a los genes involucrados. También se encontraron características muy específicas de los grupos con SW al compararlos con grupo SD.

Diferencias neuropsicológicas entre Síndrome de Williams y Síndrome de Down

Los resultados encontrados revelaron que los pacientes con SW que conservan los genes GTF2I tiene un mejor desempeño en la cognición social y habilidades visoespaciales. Más aún, los pacientes que pierden toda la familia de estos genes, presenta mayores alteraciones en dichas habilidades. La comparación entre síndromes genéticos demostró que las personas con SW tienen un mejor desempeño cognitivo en comparación al de aquellas con SD a pesar de contar con la misma edad mental y cronológica. No obstante lo anterior, se observaron diferencias significativas en atención, memoria y codificación verbal, flexibilidad cognitiva y cognición social. A pesar de que las diferencias en tareas de lenguaje no fueron significativas, se observó que las personas con SW, independientemente del grado de deleción, tuvieron mejores habilidades verbales que los individuos con SD, ya que en la mayoría de estas tareas se encontró un tamaño de efecto grande, lo cual concuerda con lo reportado previamante en la literatura (Bellugi et al., 1999; Capirci et al., 1996; Dierssen, 2012; García, Marcial-Tlamintzi, & Castillo-Ignacio, 2016; Meyer-Linderberg et al., 2006), donde diferentes autores refieren que la fortaleza principal del perfil cognitivo de las personas con SW se encuentra en el lenguaje, y específicamente en la amplitud del vocabulario y su fluencia. De la misma manera, se confirmó que las personas con SW cuentan con un mejor aprendizaje verbal en comparación con el de los sujetos del grupo con SD, específicamente en las fases de almacenamiento y evocación de información. Sin embargo, cuando la información se presentó visualmente, ambos grupos tuvieron un desempeño similar, mostrando alteraciones análogas para las habilidades visoespaciales y visoconstructivas. Lo

anterior contrasta con lo reportado por algunos autores (Bellugi et al., 1999; Castillo-Ignacio, Arias-Trejo, & García, 2016; Dierssen, 2012; C. Morris, 2010; Silverman, 2007), los cuáles refieren que las personas con SD tienen un mejor desempeño en habilidades visuales cuando se comparaban con aquellos con SW, identificando que el índice de respuesta motriz reducida, si bien no se mostró significancia estadística con el análisis post hoc, los resultados reflejaban un mejor desempeño de los individuos con SW que en aquellos con SD. También se encontró que las personas con SW tuvieron un mejor desempeño en la atención selectiva visual en comparación con los individuos con SD; esto concuerda con el estudio de Porter y Coltheart (2006); quienes al aplicar una tarea en la que las personas con SW debían encontrar pequeños estímulos entre otros muchos distractores, identificaron una mejor capacidad de los pacientes con SW para detectar elementos locales en contraste con los globales.

Esta diferencias entre personas con SW y SD podría explicarse a los hallazgos encontrados en estudios que relacionan alteraciones estructurales y datos neurocognitivos se ha observado que muchos pacientes con SD tienen daños estructurales en el hipocampo, lóbulo temporal y cerebelo (Dierssen, 2012; Silverman, 2007) mientras que las personas con SW presentan alteraciones en la corteza parietal, núcleos basales, amígdala y corteza prefrontal (Chiang et al., 2007; Jackowski et al., 2009; Menghini et al., 2013). De acuerdo con Dierssen (2012), las alteraciones en cerebelo, hipocampo y lóbulo temporal estarían asociadas con las fallas en el aprendizaje verbal, capacidad atencional y adquisición del lenguaje; por lo que las personas con SW, al no tener alteraciones en estas áreas cerebrales presentan en estos procesos.

Contrario a lo que algunos autores (Bellugi et al., 1999) mencionan sobre las habilidades visoespaciales en estos dos trastornos, se encontró que las personas con SW tuvieron un mejor desempeño en tareas que miden esta habilidad en comparación con las personas con SD; sin alcanzar puntajes esperados para personas de su misma edad sin alteraciones. Las personas con SW tuvieron un mejor desempeño en habilidades perceptuales que visomotoras, específicamente en la capacidad para detectar la figura-fondo y la constancia de forma en comparación con el SD; sin embargo también se apreció que los pacientes con 1.8Mb tienen puntuaciones similares al grupo con SD; mientras que el grupo con 1.5Mb y el caso único de 1.1Mb obtuvieron puntuaciones superiores. A pesar de que

los pacientes con SW generalmente presentan una alteración fronto-parietal y de los núcleos de la base (Jackowski et al., 2009), su desempeño en habilidades perceptuales y visoespaciales sigue siendo mejor a la de los pacientes con SD. Esto podría implicar que la alteración visoespacial es una manifestación del SW pero no específica en ellos, ya que también se encuentra en los pacientes con SD.

En el funcionamiento ejecutivo se encontró que el caso único con 1.1Mb y los pacientes con 1.5Mb, tuvieron mejores capacidades de flexibilidad cognitiva en comparación con el grupo de 1.8Mb y SD. De acuerdo con Castillo-Ignacio et al. (2016) las habilidades verbales tienen una alta correlación con la flexibilidad cognitiva, lo cual podría explicar el mejor desempeño de las personas con SW en este tipo de tareas. Por otro lado, contrasta con las alteraciones neuroanatómicas encontradas entre síndromes, ya que se ha reportado una alteración de los núcleos basales en los pacientes con SW y una mejor preservación del cerebelo (Dierssen, 2012; Jackowski et al., 2009), mientras que esto ocurre de manera inversa en los individuos con SD. Además, se encontró una mejor capacidad de los pacientes con SW en el total de respuestas correctas en comparación con el grupo con SD, esto implica una mejor habilidad para la resolución de problemas y para alternar su comportamiento dependiendo de la retroalimentación ambiental que estén recibiendo.

En las pruebas de reconocimiento de emociones en rostros no se identificaron diferencias entre los grupos con SW y SD; pero se encontró que ambas alteraciones genéticas tienen las mismas dificultades para identificar los rostros que expresan miedo y los neutros en comparación con el grupo con DT. La hipótesis de la amígdala trata de explicar la aproximación de personas con SW a extraños; ésta menciona que la alteración de la amígdala encontrada en estas personas, implicaría una dificultad para la valoración del miedo (Mobbs et al., 2007; Rugieri, 2014); sin embargo, investigaciones recientes parecen contradecir esta hipótesis (Bellugi et al., 1999; Capitao, Sampaio, Fernández, et al., 2011; Frigerio et al., 2006; Porter, Coltheart, & Langdon, 2008) ya que han encontrado que las personas se acercan a extraños invariablemente de la expresión emocional. Los hallazgos de esta investigación concuerdan con la anterior ya que tanto las personas con SW como con SD presentan alteraciones similares para el reconocimiento de emociones del miedo, enojo y tristeza en rostros.

Recientemente el estudio de la teoría de la mente ha comenzado a ser aplicado en personas con SW debido al fenotipo social que presentan, de tal manera que algunos autores (Barak & Feng, 2016; Campos, Martínez-Castilla, & Sotillo, 2014; Capitao, Sampaio, Fernández, et al., 2011; Järvinen, Korenberg, & Bellugi, 2013; Karmiloff-Smith et al., 2012) han encontrados fallas en esta habilidad similares a las halladas en el autismo (Edelmann et al., 2007). El instrumento de las Historias falsas de Happé ha sido validado tanto en poblaciones con desarrollo típico como en muestras clínicas, además, de que posee una alta confiabilidad para la evaluación de la teoría de la mente tanto de primer orden como de segundo orden. Este instrumento tiene la finalidad de valorar estas habilidades en contextos y situaciones sociales a las que comúnmente pueden enfrentarse las personas en su vida cotidiana; si bien es un instrumento totalmente verbal, recientemente Van Herwegen, Dimitriou y Rundblad (2013) han encontrado que las alteraciones en las pruebas de ToM ocurren invariablemente e independiente del nivel del lenguaje usado en las tareas en personas con SW.

Los resultados encontrados en la identificación de intenciones revelaron que en comparación con el SD, los pacientes con SW (1.5Mb y 1.8Mb) tuvieron una mejor capacidad para reconocer intenciones simples, las cuáles se asocian con atribución de estados mentales de primer orden (Andrés Roqueta, 2009). No obstante lo anterior, los pacientes con SW presentaron mayores deficiencias que los sujetos con DT. Las personas con SW destacan en comparación con los individuos con SD, en procesos como la memoria y la comprensión verbal. La capacidad de identificar las intenciones en las historias simples implica un nivel mentalista inferior, en éstas, los participantes para lograr una adecuada idea metalista, deben comparación la emisión con la realidad, lo que permite la comprensión verdadera (Andrés Roqueta, 2009), es decir que deben ser capaces, a través del discurso de identificar la idea falsa en un contexto real. Por otro lado, en comparación con las personas con DT, todos los pacientes con SW y SD evaluados presentaron las mismas dificultades para reconocer intenciones retóricas, asociadas a atribución de estados mentales de segundo orden (Andrés Roqueta, 2009). Se ha descrito que la capacidad de ejecutar correctamente esta tarea depende de captar la intención del hablante a través del sentido figurado expresado, por lo que implica un nivel mentalista mayor donde el contexto real no influye sobre la expresión usada por el comunicador. Sin embargo, estas diferencias entre síndromes podrían explicar la mejor

capacidad de los pacientes con SW para socializar bajo recursos verbales; aunque para probar esto, tendría que evaluarse su desempeño con una tarea visual.

Aunque el análisis de los inventarios conductuales y adaptativos no mostró diferencias intergrupales, se encontró que las personas con 1.5Mb y el caso único de 1.1Mb, presentaron mayores conductas de ansiedad en comparación con los pacientes con SD, lo cual ya ha sido reportado previamente por otros autores (Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007; C. Morris, 2010). Finalmente, pese a que no se encontraron diferencias en la conducta adaptativa, se observó una tendencia de mejores habilidades de las personas con SW con 1.5Mb y el caso único 1.1Mb en comparación con sujetos con SD y el SW 1.8Mb. Por lo que estos resultados permiten inferir que la pérdida de los genes de la familia GTF2I podrían estar implicada en mayores dificultades adaptativas.

Diferencias entre genotipos y fenotipos neuropsicológicos en personas con síndrome de Williams con 1.1Mb, 1.5Mb y 1.8Mb y síndrome de Down

El análisis de los grupos con SW demostró que existen diferencias específicas entre genotipos y fenotipos neuropsicológicos. En el presente estudio se encontró una deleción menor a 1.5Mb en un caso único, un grupo con una deleción de 1.5Mb (considerada como la más frecuente) y, una deleción de 1.8Mb (con pérdida del gen GTF2IRD2). El análisis intergrupar de los pacientes con SW demostró que las principales diferencias se encontraron en algunas habilidades perceptuales y en las conductas asociadas a la inteligencia emocional y aislamiento, las cuales se mantienen incluso cuando son comparados con el grupo de SD y con el caso único.

Se observó además que el grupo con 1.5Mb tuvo un mejor desempeño en las habilidades perceptuales de cierre visual en comparación con el grupo con 1.8Mb, esto implica que los pacientes con pérdida del GTF2IRD2 tuvieron mayores alteraciones perceptuales asociadas a la capacidad de identificar la relación espacial entre objetos y cómo éstos conforman una imagen más compleja. La capacidad de cierre visual se ha relacionado con tareas de atención global (D'Souza, Booth, Connolly, Happe, & Karmiloff-Smith, 2016; Porter & Coltheart, 2006), además esta alteración junto con la capacidad de navegación, usar etiquetas espaciales y habilidades visoconstructivas son parte de la teoría de la "vulnerabilidad

de la vía dorsal” (Atkinson, 2017; Atkinson et al., 2001; Atkinson & Braddick, 2011, 2012; Atkinson & Nardini, 2008). De acuerdo con esta teoría existen dos vías relevantes para la percepción: 1) la vía ventral que se encarga del reconocimiento de objetos y rostros, la cual se encuentra preservada en las personas con SW y; 2) la vía dorsal que se asocia a la ubicación y manejo espacial de los objetos. Diversos estudios han identificado que la vía dorsal se relaciona con redes occipito-parietales, específicamente el surco intraparietal, precuneo y el giro parietal inferior y superior. En la actualidad se ha distinguido que la vía dorsal tiene otras tres divisiones una parieto-prefrontal, encargada de memoria de trabajo espacial; una parieto-premotora, encargada de la acción visualmente guiada; y, una parieto-medial temporal, encargada de la navegación espacial (Kravitz, Saleem, Baker, & Mishkin, 2011; Van der Ham & Ruotolo, 2017). De acuerdo con Mobbs et al. (2007), Atkinson y Braddick (2011) y Meyer-Linderberg et al. (2004) la habilidad global, así como de cierre, se relacionan con alteraciones del surco intraparietal. Teniendo en cuenta los resultados aquí obtenidos los pacientes que pierden el gen GTF2IRD2, tienen una mayor alteración en la capacidad de cierre visual, y además se ha encontrado que este gen que tiene una alta densidad de expresión en la corteza parietal (Bellugi et al., 1999; Jackowski et al., 2009; Meyer-Linderberg et al., 2006; Porter et al., 2012), lo que podría explicar porque las personas con 1.8Mb de delección presentan mayores alteraciones visoespaciales en esta capacidad proporcionando una evidencia más de la teoría de la vulnerabilidad de la vía dorsal en personas con SW.

Es importante mencionar que a pesar de que no se encontró una diferencia estadística entre las personas con 1.5Mb y 1.8Mb en la flexibilidad cognitiva; se pudo observar una tendencia de mejor desempeño en el grupo que conservó el GTF2IRD2, lo que podría implicar que este gen, al tener expresión sobre los núcleo basales, tenga una mayor afectación sobre estas habilidades. También se ha encontrado expresión del GTF2IRD2 sobre la sustancia nigra (Hardy et al., 2013) y, además, en otras patologías con daño en dicha estructura, como la enfermedad de Parkinson, donde se han reportado alteraciones de la flexibilidad cognitiva con una mayor cantidad de perseveraciones (Koziol & Budding, 2009), lo cual es muy similar a lo que ocurre en los pacientes con SW que pierden el GTF2IRD2.

Conductualmente se encontró que las personas con 1.8Mb pasan más tiempo en solitario, lo cual se comprobó con las puntuaciones altas en la escala de aislamiento del SENA. Asimismo, al tener puntuaciones bajas en la escala de inteligencia emocional, se infiere que presentan dificultades en la capacidad para identificar emociones en el otro, presentar alguna conducta dependiendo del estado emocional del otro y otras asociadas a la cognición social, lo que sugiere una mayor alteración de los pacientes en la cognición social, ya que los reactivos implicados en la inteligencia emocional se relacionan con el constructo de teoría de la mente, reconocimiento de emociones en rostros y empatía (Adolphs, 2009).

De acuerdo a los resultados de la prueba de reconocimiento de emociones en rostros de Ekman, tanto los grupos con SW como el grupo con SD, contaron con una adecuada capacidad para reconocer rostros de alegría y enojo pero presentaron dificultades para reconocer rostros de miedo, tristeza y neutros. No se encontraron diferencias entre los grupos con SW (1.5Mb vs 1.8Mb), por lo que parecería que ambos grupos podrían presentar las mismas dificultades para el reconocimiento de miedo, enojo y neutros y por lo tanto no podrían explicar los hallazgos encontrados en el aislamiento y la inteligencia emocional.

Por otro lado, el análisis de las historias de Happé por tipo de nivel mentalista (simple y retórica), no reveló diferencias entre grupos con SW (1.5 Mb y 1.8Mb) y el grupo con SD, pero si se observó un mejor desempeño del grupo DT. Esto implica que ambos trastornos presentan dificultades similares para el reconocimiento de la intención de las personas, ya sea a un nivel simple o retórico. Sin embargo, al dividir las historias que componen los niveles mentalistas simples y retóricas, se encontró que los pacientes con 1.5Mb tienen mejores capacidades para reconocer la intención ante historias de mentiras y mentiras piadosas en comparación con el SD y el 1.8Mb, ya que presentan puntuaciones superiores a estos dos grupos y similares al de DT. La capacidad de distinguir entre errores y mentiras se alcanza a los 4 años, entre los 4 y 5 se distingue entre mentiras e ironías o bromas, a los 6 años se comprende el concepto de mentira y, entre los 5 a 7 años se puede distinguir entre mentiras piadosas e ironías (Andrés Roqueta, 2009). Los resultados obtenidos indicarían un mejor desarrollo de los pacientes con 1.5Mb para distinguir entre mentiras, errores y mentiras piadosas en comparación con los que tenían SD y 1.8Mb. Sin embargo, al no encontrar diferencias entre los grupos con SW en estas tareas, se podría inferir que las diferencias en

las conductas de inteligencia emocional y aislamiento puedan también deberse a otros componentes de la cognición social como la empatía (Adolphs, 2009; Tirapu-Ustárrroz, Pérez-Sayes, Erekatxo-Bilbao, & Pelegrín-Valero, 2007).

A pesar de que se encontró un mejor desempeño del grupo de 1.5Mb en el cierre visual, la inteligencia emocional y la teoría de la mente en relación al grupo con 1.8Mb, éstas podrían no afectar la conducta adaptativa pero si la conducta social (inteligencia emocional). Por lo anterior, se podría inferir que a pesar de que la pérdida del GTF2IRD2 implica una mayor alteración social y visual éstas no impactan de forma relevante sobre la habilidad adaptativa de forma relevante.

El caso único con delección 1.1Mb conservó los genes GTF2IRD1, GTF2I, GTF2IRD2 y parcialmente el CLIP2. Contrario a lo que mencionaban algunos autores de que la preservación de estos genes no afectaba el CIT (Crespi & Hurd, 2014; Morris et al., 2003; Palmer et al., 2007; Van Hagen et al., 2007), este paciente tuvo un CIT bajo, aunque mayor a los dos grupos con SW (1.5Mb y 1.8Mb) y al grupo con SD, además de que el paciente no presentaba el fenotipo facial comúnmente reportado para los pacientes con SW.

Aunado a lo anterior, se encontró que el caso único tuvo un mejor desempeño general en comparación con los dos grupos con SW y SD, principalmente en el juicio social y las praxias visoconstructivas, presentando además mejores conductas adaptativas académicas y del hogar. Los genes de GTF2I, GTF2IRD2 y GTF2IRD1 tienen una alta expresión en la corteza cerebral, específicamente en la corteza frontal, en el cerebelo (Chailangkarn, Noree, & Muotri, 2018; Makeyev et al., 2004; Malenfant et al., 2012; Palmer et al., 2007; Tipney et al., 2004; Van Hagen et al., 2007) y en los núcleos de la base, específicamente la sustancia nigra (Atlas, 2010; Hardy et al., 2013), por lo que es muy probable que el mejor desempeño de esta persona en juicio social y en las praxias visoconstructivas este relacionado con la presencia de estos genes que también pueden ser responsables de que tenga un mejor desempeño académico así como en salud y seguridad.

En cuanto a los resultados de la identificación de expresiones emocionales en rostros, el caso único tuvo una mejor capacidad para reconocer los rostros neutros en comparación con ambos grupos con SW y el grupo con SD, además, no hubo diferencias con el grupo DT.

El paciente presentó un desempeño muy bajo en el reconocimiento de rostros de miedo en comparación con el grupo de 1.8Mb y el DT, pero su desempeño fue similar al de 1.5Mb; por lo que el mejor desempeño social no podría ser explicado totalmente por esta característica del caso único.

En cuanto a la identificación de intenciones, el caso único con la delección 1.1Mb, no presentó diferencias en comparación al grupo con SW 1.5Mb pero sí tuvo un mejor desempeño que el grupo de SW 1.8Mb y SD en las historias simples y retóricas, por lo que se infiere que la presencia de los genes GTF2I, GTF2IRD1 y GTF2IRD2 podrían ser importantes para identificar intenciones simples o con un nivel mentalista mínimo. Sin embargo, deben interactuar con otros genes y/o factores epigénéticos para que éstas alcancen un nivel similar al del grupo con DT. La comparación entre historias reveló que el caso único tuvo un desempeño similar al del grupo con DT en simulación, mentira y chiste, pero tuvo un peor desempeño en la mentira piadosa, ironía y frase y; tuvo un desempeño similar al del grupo con SW 1.5Mb en simulación, mentira, mentira piadosa, ironía y frase. Por otro lado, el caso único tuvo un mejor desempeño que los grupos con SW y SD en las historias de chiste; así como un mejor desempeño con respecto al grupo con 1.8Mb en simulación, mentira y mentira piadosa; mientras que en comparación con el SD, el caso único tuvo un mejor desempeño en todas las historias. Estos resultados implican que el paciente con una menor delección tuvo una mejor capacidad para identificar intenciones en comparación con los pacientes del grupo 1.8Mb y a los del grupo con SD, pero fue muy similar al del grupo 1.5Mb, por lo que es muy probable que los genes GTF2IRD1, GTF2I y GTF2IRD2 tengan un mayor peso sobre la capacidad de identificar intenciones de mentira las cuales se pueden asociar a un mejor juicio social y/o habilidades verbales debido a que tienen una alta expresión en la corteza frontal (Atlas, 2010; Colantuoni et al., 2011; Hardy et al., 2013; Uhlén et al., 2015; Zhang et al., 2014).

Conclusión

En el presente trabajo se cumplió con el objetivo de caracterizar tres fenotipos neuropsicológicos de SW acuerdo con su genotipo. Específicamente se pudo identificar que la familia de los genes GTF2I podría tener un impacto sobre la gravedad de las alteraciones en habilidades visoespaciales, cognición social y funcionamiento ejecutivo; además de que el GTF2IRD1 parece ser el gen implicado en la aparición de los rasgos faciales en personas con SW. Los genes señalados podrían interactuar para la ocurrencia de estas alteraciones características de este síndrome, ya que estos tienen una alta densidad de expresión sobre estructuras neuroanatómicas que han sido asociadas con estos procesos. Aunado a lo anterior, los resultados encontrados y una revisión teórica profunda permitieron la propuesta de un modelo teórico para el estudio de la relación entre genes, cerebro, cognición y conducta en personas con SW, el cual también podría ser utilizado para el estudio de otros trastornos del neurodesarrollo.

A pesar de que este trabajo tiene un alcance importante en el área de las neurociencias de la conducta, la neuropsicología y la genética existen ciertas limitantes que deberían tomarse en cuenta para enriquecer a otros estudios similares. La primera limitante es que si bien se obtuvo tamaño de la muestra aceptable para el análisis y la comparación de los genotipos, una muestra mayor podría sustentar aún más los hallazgos aquí encontrados. Otra limitante es que faltó utilizar más pruebas de cognición social que pudieran evaluar la empatía y la toma de decisiones, ya que es posible que los pacientes con SW con delección de los genes GTF2I pudieran tener mayores alteraciones en estas habilidades en comparación con aquellos que conservan dichos genes. Una última limitante fue la falta de estudios de neuroimagen y neurofisiología para correlacionar si estas alteraciones también son detectadas a nivel estructural y fisiológico.

Sin embargo, a pesar de contar con estas limitantes, el presente trabajo permitió la creación de un modelo y formular nuevas hipótesis sobre la relación entre los genes, el cerebro, la cognición y la conducta y para generar nuevos estudios en el campo de las neurociencias, la neuropsicología y la genética.

El Síndrome de Williams: propuesta de un modelo para la interacción genes, cerebro, cognición y conducta

Los genes tienen una función importante sobre el fenotipo neuropsicológico. Sin embargo, de acuerdo a los resultados encontrados, un gen o ciertos genes específicos no explican todo el fenotipo neuropsicológico ya que existen factores ambientales que podrían estar influyendo. Actualmente se sabe que los genes se encargan de regular y codificar proteínas y enzimas implicadas en el desarrollo y en la ejecución de diversas funciones biológicas y neurobiológicas y además se activan durante todo el período vital de los seres vivos (Johnston & Edwards, 2002). No obstante lo anterior, hay que tener en cuenta las tres premisas de Marcus (2005) cuando se habla de genes y conducta: 1) que los genes hacen mucho más que simplemente modelar diferencias entre individuos, 2) la mayoría de los rasgos son influidos por más de un gen y, 3) no es infrecuente que un gen individual influya en varias propiedades distintas. Aún así, se puede hipotetizar que la alteración de los genes provoca que no se puedan llevar a cabo en el momento y forma precisa algunas funciones biológicas importantes para el neurodesarrollo. En este trabajo se pudo identificar la importancia de tres genes en el fenotipo neuropsicológico del SW: el GTF2IRD1, GTF2I y el GTF2IRD1.

Tanto el GTF2I como el GTF2IRD1 tienen expresión en la corteza prefrontal dorsolateral, cerebelo, hipocampo (Chailangkarn et al., 2018) y el surco intraparietal (Hoeft et al., 2014) y se han asociado con una disminución en la activación de emociones como miedo y agresión (Young et al., 2008), así como con alteraciones en la integración visomotora y el procesamiento visoespacial (Hirota et al., 2003; Hoeft et al., 2014), discapacidad intelectual (Morris et al., 2003) e incremento en las habilidades sociales (Chailangkarn et al., 2018; Young et al., 2008). El GTF2IRD2, también pertenece a la familia GTF2I; esta familia codifica proteínas BEN y TFII-I (Li et al., 2015), la haploinsuficiencia de proteínas TFII-I causan múltiples manifestaciones como letalidad embrional, hemorragia cerebral y vasculogenética, así como defectos del tubo neural en ratones (Enkhmandakh et al., 2009). Además, Palmer y colaboradores (2012) revelaron que el GTF2IRD2 regula la actividad del GTF2IRD1 y de las proteínas TFII-I mediante una interacción directa de secuestro de

proteínas a compartimentos nucleares nuevos, aunque estas acciones genéticas ocurren durante el período postnatal y no durante el embrionario.

En la base de datos del Allen Brain Atlas (Atlas, 2010), The Human Protein Atlas (Uhlén et al., 2015), Braincloud (Colantuoni et al., 2011), Braineac (Hardy et al., 2013) y Standford.edu (Zhang et al., 2014), se encontró que el gen GTF2I se expresa en neuronas y astrocitos, tiene una alta densidad en el núcleo caudado, cerebelo, hipocampo y corteza cerebral. Por su parte, el GTF2IRD1 también tiene una alta expresión en las neuronas y astrocitos y la trascodificación proteínica se expresa en corteza frontal, cerebelo y sustancia negra y, tiene su pico máximo durante la semana 12 y 19 de nacido. Finalmente el GTF2IRD2 se expresa en neuronas y microglia, principalmente en la sustancia negra, tálamo, corteza frontal y cerebelo y, su pico de expresión ocurre también durante las semanas 12 y 19. Teniendo en cuenta que en el SW ocurre una delección de estos genes, se podría inferir que no actúan durante la fase de la neurulación, provocando así una reducción del volumen de materia gris en corteza parietal, frontal, núcleos basales y amígdala (Campbell et al., 2009; Jackowski et al., 2009).

La corteza prefrontal y su conexión con los núcleos subcorticales se han asociado a la flexibilidad cognitiva (Koziol & Budding, 2009); el parietal y específicamente el surco intraparietal, se ha relacionado con las habilidades visoespaciales (Clark, Boutros, & Mendez, 2012) y la corteza prefrontal con la cognición social (Adolphs, 2009). Esto implicaría que el gen GTF2IRD2 tiene un impacto importante sobre la corteza prefrontal y parietal y, por lo tanto, afecta el desempeño de estos pacientes en el reconocimiento de intenciones y en habilidades perceptuales como el cierre visual, implicadas en la vía dorsal (Atkinson et al., 2001; Atkinson & Braddick, 2012; Atkinson & Nardini, 2008). A este respecto, el caso único permitió identificar y corroborar lo anteriormente mencionado y además, se infiere que los genes GTF2IRD1, GTF2I y GTF2IRD2 influyen sobre otras funciones ejecutivas como el juicio social y praxias visoconstructivas; lo que tendría un impacto mayor sobre la conducta adaptativa académica y del hogar.

Los resultados obtenidos en este trabajo aportan una evidencia a favor del modelo en el que se propone la existencia de una relación entre genes-cerebro-cognición-conducta propuesto en la figura 6. En este modelo se observa como el gen GTF2IRD2, al estar

implicado durante el neurodesarrollo de la corteza prefrontal y parietal (Colantuoni et al., 2011), cerebelo y sustancia nigra (Hardy et al., 2013), afectará el desarrollo normal de las habilidades de cognición social y visoespacial de estos pacientes, quienes presentan una mayor alteración de las mismas. No obstante lo anterior, parece ser que estas fallas no impactan en la conducta adaptativa del paciente, aunque si lo hace sobre la conducta social. En los resultados obtenidos del grupo con 1.8Mb, que presentaba delección del GTF2IR2, se observa una mayor dificultad para estos pacientes en el cierre visual, aislamiento e inteligencia emocional; las primeras se relacionan con alteración de la corteza parietal y forman parte de los procesos alterados en pacientes con vulnerabilidad de la vía dorsal, mientras que las segundas son conductas asociadas a la identificación de emociones, empatía y teoría de la mente.

Por otro lado, se ha encontrado que la mayor actividad de expresión de los genes GTF2I y GTF2IRD1 ocurre durante los primeros meses postnatales (Colantuoni et al., 2011) y que además tiene una mayor densidad de expresión sobre la corteza prefrontal, parietal y áreas subcorticales (Hardy et al., 2013). Dichas redes, podrían afectar la flexibilidad cognitiva, juicio social, praxias visoconstructivas y reconocimiento de intenciones las cuáles parecen tener un efecto importante sobre la conducta adaptativas (académicas y del hogar), esto de acuerdo a los resultados obtenidos del caso único que conserva los genes GTF2I, GTF2IRD1 y GTF2IRD2.

Otros genes que se ha encontrado tienen implicación sobre funciones neurológicas y neuropsicológicas son el FZD9, el LIMK1 y el CLIP2. Tanto LIMK1 como CLIP2 regulan el citoesqueleto celular, el primero a través de mecanismos de despolimerización de la actina y el segundo a través de la red de microtubulos (Osborne, 2010). Además en modelos con ratones con el LIMK1 noquedo, se ha encontrado alteración en la plasticidad sináptica y alteración en la morfología de las dendritas de las neuronas piramidales; mientras que heterocigotos del CLIP2 presentan alteración en la proteína neuronal de unión citoplásmica CLIP-115, la cual une los organelos y el esqueleto celular a través de microtúbulos (Benitez Burraco, 2009; Osborne, 2010; Pérez Jurado, 2005). Tanto LIMK1 como CLIP2 tienen una expresión a lo largo de toda la vida e incluso sus mayores picos son durante de los 10 años en adelante, teniendo mayor presencia en la microglia y las neuronas. Ambos genes tienen

una mayor densidad de expresión en la corteza cerebral, hipocampo y cerebelo (Frangiskakis et al., 1996). Estudios de neuroimagen (regiones de interes) han encontrado reducción de materia gris en regiones de la corteza parieto-occipital, tálamo, núcleos basales y giro posterior del cíngulo; además se ha encontrado un incremento de materia gris en los lóbulos frontales, giro anterior del cíngulo y temporal izquierdo (Campbell et al., 2009). Las lesiones de la corteza parietal se han asociado a fallas en la percepción espacial, movimiento de objetos en el espacio y la representación espacial; procesos en los cuales las personas con SW presentan graves alteraciones (Giménez-Amaya, 2000). Por lo tanto, se puede suponer que la interacción de estos genes podría afectar las alteraciones visoespaciales que presentan las personas con SW y que en conjunto con los genes de la familia GTF2I podrían afectar la severidad de éstas.

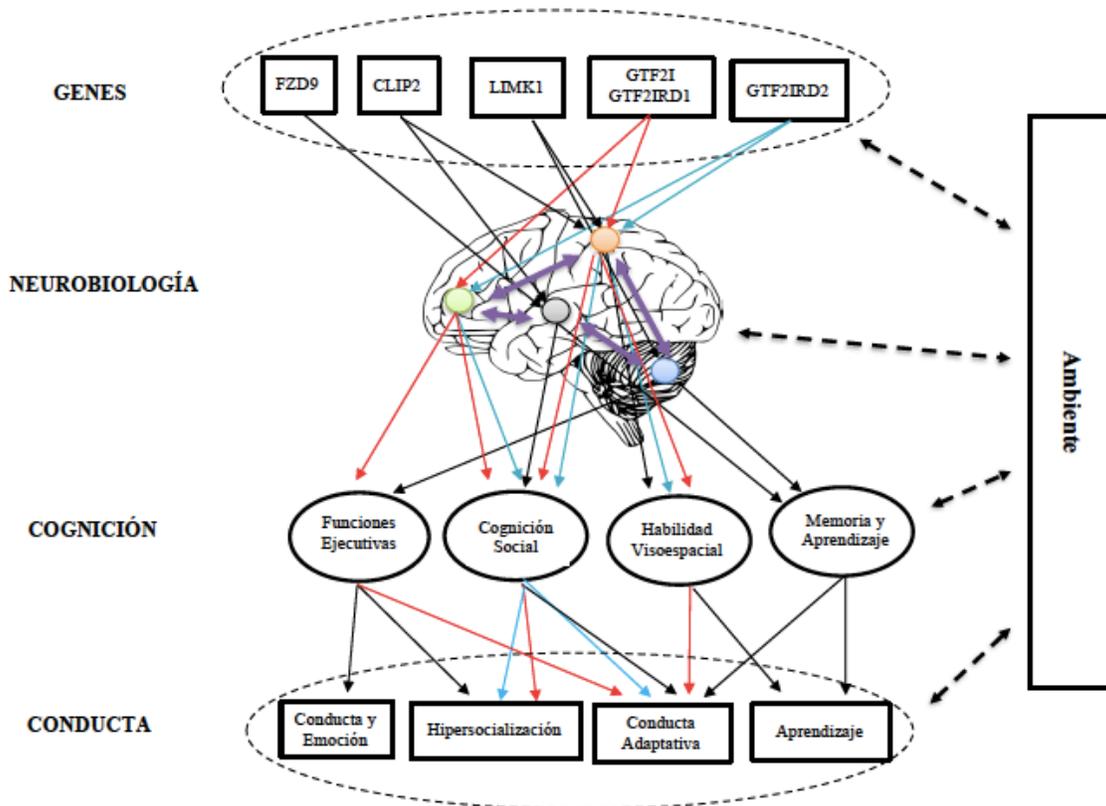


Figura 6. Modelo propuesto sobre la interacción de genes, cerebro, cognición y conducta en el síndrome de Williams. Dentro del ovalo se encuentran los genes que podrían tener un mayor impacto sobre el neurodesarrollo y procesos neurofisiológicos en el SW. El ovalo implica el genotipo de pacientes con deleciones de 1.5Mb a 1.8Mb, mientras que cada gen dentro es un modulo independiente pero que al estar dentro del mismo

genotipo podrían tener interacciones entre ellos para diferentes procesos neurobiológicos sobre las áreas marcadas de la corteza. Cada gen tiene una flecha unidireccional hacia las áreas de la corteza donde tienen una mayor expresión. Con flechas de color negro están marcadas la interacción de otros genes reportados sobre el área de expresión, su desempeño cognitivo y su probable incidencia sobre la conducta, emoción y habilidad adaptativa. Dentro del esquema del cerebro se observan flechas moradas bidireccionales, ya que dentro de este se encuentran redes implicadas en los diferentes procesos cognitivos. De las áreas de de la corteza se derivan nuevas flechas direccionales hacia los procesos cognitivos comunmente alterados en el SW y derivados de alteraciones neurobiologias y neuroanatomicas. Unas nuevas flechas estan dirigidas a las conductas que comunmente presentan los pacientes con SW y que podrían estar asociadas a las alteraciones cognitivas previamente señaladas. En el caso específico de los genes GTF2I, GTF2IRD1 y GTF2IRD2 su relación con el fenotipo neuropsicológico esta marcado con flechas de color azul y termina en la conducta. Finalmente, el ambiente aparece como una variable que podría tener influencia sobre los cuatro niveles de interacción (genes, cerebro, cognición y conducta) y por lo tanto modificar el fenotipo neuropsicológico.

El modelo que se propone, como resultado de los hallazgos encontrados en el presente trabajo y por lo reportado por otros autores (Broadbent et al., 2014; Crespi & Hurd, 2014; Edelman et al., 2007; Hirota et al., 2003; Karmiloff-Smith et al., 2003; Malenfant et al., 2012; Morris et al., 2003; Porter et al., 2012; Tassabehji et al., 1999; Van Hagen et al., 2007; Vandeweyer et al., 2012), quienes han encontrado deleciones atípicas, está basado en el modelo de Bishop y Snowling (2004), el cual es una propuesta para el estudio de la relación entre genes, cerebro, cognición y conducta en personas con SW. No obstante lo anterior, se debe tener cuidado para no caer en reduccionismos, ya que citando a Gary Marcus (2005), el genoma en nuestro planeta no funciona así, debido a que al hablar de genes hay que tener en cuenta que la interacción no es lineal y mucho menos directa porque antes cada gen debe interactuar con otros que son codificadores de muchas otras proteínas importantes para la adecuada formación y función de estructuras del sistema nervioso central y otros sistemas funcionales. En la zona superior se encuentran los genes FZD9, LIMK1, CLIP2, GTF2I, GTF2IRD1 y GTF2IRD2 que parecen ser los genes que podrían tener una mayor implicación sobre el neurodesarrollo y la neurofisiología del sistema nervioso.

Estos genes están ligados a las áreas de la corteza cerebral donde se ha encontrado que tienen una mayor densidad de expresión, ya sea a través de proteínas y/o de factores de transcripción y donde los estudios de neuroimagen ha demostrado alteraciones estructurales y fisiológicas. Estas áreas son principalmente la corteza frontal, parietal, amígdala, núcleos basales y cerebelo, donde los hallazgos actuales indican que entre estas áreas corticales y subcorticales pueden existir redes que están involucradas en procesos cognitivos y conductuales, tal es es el caso de la red dorsal, que a partir del parietal se subdivide en otras

tres redes que a su vez se encuentran involucradas en diferentes procesos cognitivos: la red parieto-prefrontal involucrada en el control del movimiento ocular y en la memoria de trabajo espacial; la red parieto-premotora, asociada al agarre y sostén y, a la acción guiada visualmente y; la red parieto-temporal medial, que se ha relacionado con el procesamiento espacial para la navegación (Kravitz et al., 2011).

En el SW se han descrito estructuras específicas que correlacionan con las fallas neuropsicológicas características y que componen el perfil cognitivo de estos pacientes, el cual incluye alteraciones en las funciones ejecutivas, cognición social, habilidades visoespaciales y memoria, que impactan sobre los problemas conductuales reportados en las personas con SW, esto es hiperactividad, hipersocialización y las fallas en la conducta adaptativa y en el aprendizaje. Una variable importante es el ambiente, el cual a lo largo de la vida influye bidireccionalmente sobre estos niveles (genes, cerebro, cognición y conducta) a lo largo de la vida y que van modificando tanto la expresión genética, como la plasticidad cerebral, el desarrollo de funciones cognitivas y finalmente la conducta. Lo anterior explicaría la diferencia que existe entre fenotipos neuropsicológicos a pesar de contar con genotipos similares. En estudios realizados en gemelos se ha encontrado que a pesar de compartir gran material genético, estos son diferentes a nivel cognitivo y conductual ya que el ambiente va modulando y modificando estas variables.

A pesar de que son diversas las variables implicadas en esta relación, el modelo propuesto puede usarse como un sustento teórico para el estudio de los genes, cerebro, cognición y conducta capaz de ayudar a identificar como interactúan cada nivel de la relación, lo anterior teniendo en cuenta que para desentrenar la interacción entre conducta, cerebro y genes, han de trabajar en conjunto biólogos, neurocientíficos, psicólogos, físicos, químicos y profesionales de otras disciplinas.

Referencias

- Adolphs, R. (2009). The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annu. Rev. Psychol.*, 60, 693-716. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163514
- Andrés Roqueta, C. (2009). *Pragmática y Cognición social en niños y niñas con Trastorno específico del lenguaje (TEL)*. (Doctorado), Universitat Jaume I de Castelló, Castellón.
- Antonell, A., Del Campo, M., Flores, R., Campuzano, V., & Pérez-Jurado, L. (2006). Síndrome de Williams: Aspectos clínicos y bases moleculares. *Revista de Neurología*, 42, 69-75.
- Aravena, A., Castillo, S., Carrasco, X., Mena, I., López, J., Rojas, J., & Rosemberg, C. (2002). Síndrome de Williams: estudio clínico, citogenético, neurofisiológico y neuroanatómico. *Revista Médica de Chile*, 130(6), 631-637.
- Aravena, T., Castillo, S., Carrasco, X., Mena, I., López, J., Rojas, J., & Rosemberg, C. (2002). Síndrome de Williams: estudio clínico, citogenético, neurofisiológico y neuroanatómico. *Revista Médica de Chile*, 130(6), 631-637.
- Artigas-Pallarés, J. (2002). Fenotipos Conductuales. *Revista de Neurología*, 34(11), S38-S48.
- Atkinson, J. (2017). Visual Brain Development: a review of “Dorsal stream vulnerability”- motion, mathematics, amblyopia, actions, and attention. *Journal of Vision*, 17(3), 1-24. doi:10.1167/17.3.26
- Atkinson, J., Anker, S., Braddick, O., Nokes, L., Mason, A., & Braddick, F. (2001). Visual and visuospatial development in young children with williams syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 43(330-337).
- Atkinson, J., & Braddick, O. (2011). From genes to brain development to phenotypic behavior: “Dorsal-stream vulnerability” in relation to spatial cognition, attention, and planning of actions in Williams syndrome (WS) and other development disorders. *Progress in Brain Research*, 189, 261-283. doi:10.1016/B978-0-444-53884-0.00029-4
- Atkinson, J., & Braddick, O. (2012). Visual attention in the first years: typical development and developmental disorders. *Development Medicine & Child Neurology*. doi:10.1111/j.469-8749.2012.04294.x
- Atkinson, J., & Nardini, M. (2008). The neuropsychology of visuospatial and visuomotor development. In J. Reed & J. Warner-Rogers (Eds.), *Child Neuropsychology: Concepts, Theory and Practice* (pp. 183-217). Chichester, UK: Wiley-Blackwell.
- Atlas, A. H. B. (2010). Allen Institute for Brain Science. Retrieved from human.brain-map.org
- Barak, B., & Feng, G. (2016). Neurobiology of social behavior abnormalities in autism and Williams syndrome. *Nature Neuroscience*, 19(5), 647-655.

- Bayarsaihan, D., Chimge, N.-O., Enkhmandakh, B., Erdenechimeg, L., Makeyev, A., & Roy, A. (2009). Essential functions of the Williams-Beuren syndrome-associated TFII-I in embryonic development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States, 106*(1), 181.
- Bayarsaihan, D., Chimge, N.-O., Makeyev, A., & Ruddle, F. (2008). Identification of the TFII-I family target genes in the vertebrate genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States, PNAS 105*(26), 9006-9010.
- Bellugi, U., Järvinen-Pasley, A., Doyle, T., Reilly, J., Reiss, A., & Korenberg, J. (2007). Affect, Social Behavior, and the Brain in Williams Syndrome. *Current Directions in Psychological Science, 16*(2), 99-104.
- Bellugi, U., Lichtenberger, L., Mills, D., Galaburda, A., & Korenberg, J. (1999). Briding cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome. *Trends Neurosci, 22*, 197-207.
- Benitez Burraco, A. (2009). Dosis génica y lenguaje: a propósito de la región cromosómica 7q11.23. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología, 29*(1), 47-62.
- Berman, K. F., Marengo, S., Siuta, M., Kippenhan, J. S., Grodofsky, S., Chang, W.-l., . . . Pierpaoli, C. (2007). Genetic contributions to white matter architecture revealed by diffusion tensor imaging in Williams syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States, 104*(38).
- Bishop, D., & Snowling, M. (2004). Developmental Dyslexia and Specific Language Impairment: Same or Different? *Psychological Bulletin, 130*(6), 858-886. doi:10.1037/0033-2909.130.6.858
- Blázquez-Alisente, J. L., Paúl-Lapedriza, N., & Muñoz-Céspedes, J. M. (2004). Atención y funcionamiento ejecutivo en la rehabilitación neuropsicológica de los procesos visuoespaciales. *Revista de Neurología, 38*(5), 487-495.
- Broadbent, H., Farran, E., Chin, E., Metcalfe, K., Tassabehji, M., Turnpenny, P., . . . Karmiloff-Smith, A. (2014). Genetic contributions to visuospatial cognition in Williams syndrome: insights from two contrasting partial deletion patients. *Journal of Neurodevelopmental Disorders, 6*(18).
- Campbell, L., Daly, E., Toal, F., Stevens, A., Azuma, R., Karmiloff-Smith, A., . . . Murphy, K. (2009). Brain structural differences associated with the behavioural phenotype in children with Williams Syndrome. *Brain Research, 1258*, 96-107. doi:10.1016/j.brainres.2008.11.101

- Campos, R., Martínez-Castilla, & Sotillo, M. (2014). Cognición social en el síndrome de Williams. *Revista de Psicología Social: International Journal of Social Psychology*, 28(3), 249-360.
- Campuzano, V., & Pérez Jurado, L. (2009). Síndrome de Williams: Actualización de la investigación en modelos animales. *Revista de la Asociación Síndrome de Williams de España*, 9, 24-26.
- Capirci, O., Sabbadini, L., & Volterra, V. (1996). Language development in Williams syndrome: a case study. *Cognitive Neuropsychology*, 1017-1039.
- Capitao, Sampaio, Fernández, Sousa, Pinheiro, & Goncalves. (2011). Williams syndrome hypersociability: A neuropsychological study of the amygdala and prefrontal cortex hypotheses. *Research in Developmental Disabilities*, 32, 1169-1179. doi:10.1016/j.ridd.2011.01.006
- Capitao, Sampaio, Sampaio, Vasconcelos, Fernández, Garayzábal, . . . Goncalves. (2011). MRI Amygdala volume in Williams Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32, 2767-2772. doi:10.1016/j.ridd.2011.05.033
- Capitao, L., Sampaio, A., Fernández, M., Sousa, N., Pinheiro, A., & Goncalves, O. (2011). Williams syndrome hypersociability: A neuropsychological study of the amygdala and prefrontal cortex. *Research in Developmental Disabilities*, 32, 1169-1179.
- Carretti, B., Lanfranchi, S., De Mori, L., Mammarella, I., & Vianello, R. (2015). Exploring spatial working memory performance in individuals with Williams Syndrome: the effect of presentation format and configuration. *Research in Developmental Disabilities*, 37, 37-44. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2014.10.031>
- Castillo-Ignacio, B., Arias-Trejo, N., & García, O. (2016). Desarrollo de la flexibilidad cognitiva en personas con síndrome de Down. In N. Arias-Trejo & O. García (Eds.), *Lenguaje y cognición en síndrome de Down*. CDMX: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Céspedes, M. e. a. (2008). William-Beuren syndrome, a case report. *Rev Soc Bol Ped.*, 47, 166-168.
- Chailangkarn, T., Noree, C., & Muotri, A. R. (2018). The contribution of GTF2I haploinsufficiency to Williams syndrome. *Molecular and Cellular Probes*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mcp.2017.12.005>
- Chiang, M.-C., Reiss, A., Lee, A., Bellugi, U., Galaburda, A., Korenberg, J., . . . Thompson, P. (2007). 3D Pattern of brain abnormalities in Williams syndrome visualized using tensor-based morphometry. *NeuroImage*, 36, 1096-1109. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.024
- Clark, D. L., Boutros, N. N., & Mendez, M. F. (2012). Lobulo Occipital y Parietal. In *El cerebro y la conducta. Neuroanatomía para psicólogos: Manual Moderno*.

- Colantuoni, C., Lipska, B. K., Hyde, T. M., Tao, R., Leek, J. T., Colantuoni, E. A., . . . Kleinman, J. E. (2011). Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex. *Nature*, *478*, 519-523. doi:10.1038/nature10524
- Crawford, J. R., & Howell, D. C. (1998). Comparing an Individual's Test Score Against Norms Derived from Small Samples. *The Clinical Neuropsychologist*, *12*(4), 482-486. doi:<http://dx.doi.org/10.1076/clin.12.4.482.7241>
- Crespi, B. J., & Hurd, P. L. (2014). Cognitive-behavioral phenotypes of Williams syndrome are associated with genetic variation in the GTF2I gene, in a healthy population. *BMC Neuroscience*, *15*(127).
- D'Souza, D., Booth, R., Connolly, M., Happe, F., & Karmiloff-Smith, A. (2016). Rethinking the concepts of 'local or global processors': evidence from Williams syndrome, Down syndrome, and Autism Spectrum Disorders. *DEvelopmental Science*, *19*(3), 452-468. doi:10.1111/desc.12312
- Dai, L., Bellugi, U., Chen, X., Pulst-Korenberg, A. M., Järvinen-Pasley, A., Tirosh-Wagner, T., . . . Korenberg, J. (2008). Is it Williams Syndrome? GTF2IRD1 Implicated in Visual-Spatial Construction and GTF2I in sociability revealed by high resolution arrays. *Am J Med Genet Part A*, *149A*, 302-314.
- Del Campo, M., & Pérez, L. (2010). Protocolo de seguimiento en el síndrome de Williams. *Protoc diagn ter pediatr*, 116-124.
- Delgado, L. M., Gutierrez, M., Augello, B., Fusco, C., Micale, L., Merla, G., & Pastene, E. A. (2013). A 1.3-Mb 7q11.23 atypical deletion identified in a cohort of patients with Williams-Beuren Syndrome. *Molecular Syndromology*, *4*, 143-147. doi:10.1159/000347167
- Dierssen, M. (2012). Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nature Reviews*, *13*.
- Doyle, T., Bellugi, U., Korenberg, J., & Graham, J. (2004). "Everybody in the World Is My Friend" Hypersociability in Young Children With Williams Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *124A*(263-273).
- Dunn, O. (1964). Comparaciones múltiples usando sumas de rango. *Technometrics*, *6*, 241-252.
- Edelmann, L., Prosnitz, A., Pardo, S., Bhatt, J., Cohen, N., Lauriat, T., . . . McInnes, A. (2007). An atypical deletion of the Williams-Beuren syndrome interval implicates genes associated with defective visuospatial processing and autism. *J Med Genet*, *44*, 136-143. doi:10.1136/jmg.2006.044537
- Edgin, J., Pennington, B., & Mervis, C. (2010). Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. *Journal of Intellectual Disability Research*, *54*(5), 406-417. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01278.x

- Ekman, P., Friesen, W., & Press, C. (1976). *Pictures of facial affect* (Vol. 21). Palo Alto CA: Consulting Psychologists Press.
- Enkhmandakh, B., Makeyev, A., Erdenechimeg, L., Ruddle, F., Chingge, N.-O., Tussie-Luna, M. I., . . . Bayarsaihan, D. (2009). Essential functions of the Williams-Beuren syndrome-associated TFII-I genes in embryonic development. *PNAS*, *106*(1). doi:10.1073pnas.0811531106
- Fahim, C., Yoon, U., Nashaat, N. H., Khalil, A. K., El-Belbesy, M., Mancini-Marie, A., . . . Meguid, N. (2012). Williams syndrome: a relationship between genetics, brain morphology and behaviour. *Journal of Intellectual Disability Research*, *56*(9), 879-894. doi:10.1111/j.1365-2788.2011.01490.x
- Farran, E., Jarrold, C., & Gathercole, S. (2003). Divided attention, selective attention and drawing: processing preferences in Williams syndrome are dependent on the task administered. *Neuropsychologia*, *41*, 676-687.
- Fernández. (2005). Un caso de síndrome de Williams-Beuren o facies de gnomo o duendecillo. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *34*(3), 435-440.
- Fernández, Puente, Barahona, & Palafox. (2010). Rasgos conductuales y cognitivos de los síndromes de Rett, CRI-Duchat, X-Frágil y Williams. *Revista de Psicología*, 39-50.
- Fernández-Pinto, I., Santamaría, P., Sánchez-Sánchez, F., Carrasco, M. A., & Del Barrio, V. (2015). *Sistema de Evaluación de Niños y Adolescentes*. SENA. Madrid: TEA Ediciones.
- Ferrero, G., Howald, C., Micale, L., Biamino, E., Augello, B., Fusco, C., . . . Merla, G. (2010). An atypical 7q11.23 deletion normal IQ Williams-Beuren syndrome patient. *European Journal of Human Genetics*, *18*, 33-38.
- Frangiskakis, M., Ewart, A., Morris, C. A., Mervis, C., Bertrand, J., Robinson, B., . . . Keating, M. T. (1996). LIM-kinase1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell*, *86*, 59-69.
- Frigerio, E., Burt, M., Gagliardi, C., Cioffi, G., Martelli, S., Perrett, D., & Borgatti, R. (2006). Is everybody always my friend? Perception of approachability in Williams syndrome. *Neuropsychologia*(44), 254-259. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.05.008
- Fusco, C., Micale, L., Augello, B., Pellico, M. T., Menghini, D., Alfieri, P., . . . Merla, G. (2014). Smaller and larger deletions of the Williams Beuren syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits. *European Journal of Human Genetics*, *22*, 64-70. doi:10.1038/ejhg.2013.101

- Gagliardi, C., Martelli, S., Tavano, A., & Borgatti, R. (2011). Behavioural features of Italian infants and young adults with Williams-Beuren syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(2), 121-131. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01376.x
- Gao, M., Bellugi, U., Dai, L., Mills, D., Sobel, E., Lange, K., & Korenberg, J. (2010). Intelligence in Williams Syndrome is related to STX1A, which encodes a component of the presynaptic SNARE complex. *PLoS ONE*, 5(4), e10292. doi:10.1371/journal.pone.0010292
- Garayzábal, E. (2005). *Síndrome de Williams: Materiales y análisis pragmático*. Valencia: Universitat de Valencia.
- Garayzábal, E., & Cuetos, F. (2008). Aprendizaje de la lectura en los niños con síndrome de Williams. *Psicothema*, 20(4), 672-677.
- García, O., Marcial-Tlamintzi, L., & Castillo-Ignacio, B. (2016). Generalidades sobre el síndrome de Down. In N. Arias-Trejo & O. García (Eds.), *Lenguaje y cognición en el síndrome de Down*. CDMX: Universidad Nacional Autónoma de México.
- García-Nonell, C., Rigau-Ratera, E., Artigas-Pallarés, J., García-Sánchez, C., & Estévez-González, A. (2003). Síndrome de Williams: memoria, funciones visuoespaciales y funciones visuoconstructivas. *Revista de Neurología*, 37, 826-830.
- Giménez-Amaya, J. (2000). Anatomía funcional de la corteza cerebral implicada en los procesos visuales. *Revista de Neurología*, 30, 656-662.
- Gómez Meda, B. C., Zúñiga González, G. M., Vera Cruz, J. M., & Álvarez Rodríguez, B. A. (2013). Secuenciación del ADN y microarreglos. In A. Salazar Montes, A. Sandoval Rodríguez, & J. Arméndariz Borunda (Eds.), *Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. México: McGraw-Hill.
- González, N., & Uyaguari, M. (2006). Cap. XI Síndrome de Williams. In A. d. Barrio (Ed.), *Síndromes y apoyos: Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones*. Madrid: FEAPS.
- Gray, V., Karmiloff-Smith, A., Funnell, E., & Tassabehji, M. (2006). In-depth analysis of spatial cognition in Williams syndrome: A critical assessment of the role of the LIMK1 gene. *Neuropsychologia*, 44, 679-685. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.08.008
- Greer, J., Riby, D. M., Hamilton, C., & Riby, L. (2013). Attentional lapse and inhibition control in adults with Williams Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 34, 4170-4177. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.041>
- Haas, B., Barnea-Goraly, N., Sheau, K., Yamagata, B., Ullas, S., & Reiss, A. (2013). Altered Microstructure within social-cognitive brain network during childhood in Williams Syndrome. *Cereb. Cortex*. doi:10.1093/cercor/bht135

- Hammill, D., Pearson, N., & Voress, J. (2016). *DTVP-3: Método de evaluación de la percepción visual de Frostig*. México: Manual Moderno.
- Happé, F. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(2).
- Hardy, J., Weale, M. E., Ryten, M., Trabzuni, D., Ramasamy, A., Smith, C., . . . Forabosco, P. (2013). Braineac- The Brain eQTL Almanac. Retrieved from <http://www.braineac.org>
- Harrison, P., & Oakland, T. (2008). *Sistema para la Evaluación de la Conducta Adaptativa (ABAS II)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Hirota, H., Matsuoka, R., Chen, X.-N., Salandanan, L., Lincoln, A., Rose, F., . . . Korenberg, J. (2003). Williams syndrome deficits in visual spatial processing linked to GTF2IRD1 and GTF2I on chromosome 7q11.23. *Genet Med*, 5(4), 311-321. doi:10.1097/01.GIM.0000076975.10224.67
- Hoefl, F., Dai, L., Haas, B. W., Sheau, K., Mimura, M., Mills, D., . . . Reiss, A. (2014). Mapping genetically controlled neural circuits of social behavior and visuo-motor integration by a preliminary examination of atypical deletions with Williams syndrome. *PLoS ONE*, 9(8). doi:e104088. doi:10.1371/journal.pone.0104088
- Honjo, R., Lelis Dutra, R., Moreira Nunes, M., Gomy, I., Domenici Kulikowski, L., Sarquis Jehee, F., & Ae Kim, C. (2012). Atypical Deletion in Williams-Beuren Syndrome Critical Region Detected by MLPA in a Patient with Supravalvular Aortic Stenosis and Learning Difficulty. *Journal of Genetics and Genomics*, 39, 571-574.
- Hoogenraad, C. C., Koekkoek, S., Akhmanova, A., Krugers, H., Dortland, B., Miedema, M., . . . Galjart, N. (2002). Targeted mutation of Cyln2 in the Williams syndrome critical region links CLIP-115 haploinsufficiency to neurodevelopmental abnormalities in mice. *Nature Genetics*, 32. doi:10.1038/ng954
- Jackowski, A. P., Rando, K., de Araújo, C. M., Del Cole, C. G., Silva, I., & Tavares de Lacerda, A. L. (2009). Brain abnormalities in Williams syndrome: A review of structural and functional magnetic resonance imaging findings. *European Journal of Pediatric Neurology*, 13, 305-316.
- Järvinen, A., Korenberg, J., & Bellugi, U. (2013). The social phenotype of Williams syndrome. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 414-422. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2012.12.006>
- Ji, C., Yao, D., Chen, W., Li, M., & Zhao, Z. (2014). Adaptive behavior in Chinese children with Williams syndrome. *BMC Pediatrics*, 14(90). doi:10.1186/1471-2431-14-90

- Johnston, T. D., & Edwards, L. (2002). Genes, Interactions, and the Development of Behavior. *Psychological Review*, *109*(1), 26-34. doi: 10.1037//0033-295X.109.1.26
- Karmiloff-Smith, A., Broadbent, H., Farran, E., Longhi, E., D'Souza, D., Metcalfe, K., . . . Sansbury, F. (2012). Social cognition in Williams Syndrome: genotype/phenotype insights from partial deletion patients. *Frontiers in Psychology*, *3*(168). doi:10.3389/fpsyg.2012.00168
- Karmiloff-Smith, A., Grant, J., Ewing, S., Carette, M., Metcalfe, K., Donnai, D., . . . Tassabehji, M. (2003). Using case study comparisons to explore genotype-phenotype correlations in Williams-Beuren syndrome. *J Med Genet*, *40*, 136-140. doi:10.1136/jmg.40.2.136
- Koziol, L. F., & Budding, D. E. (2009). *Subcortical structures and cognition: implications for neuropsychological assessment*. CA, USA: Springer.
- Kravitz, D., Saleem, K., Baker, C., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews*, *12*, 217-230. doi:10.1038/nrn3008
- Lense, M., Key, A., & Dykens, E. (2011). Attentional disengagement in adults with Williams Syndrome. *Brain and Cognition*, *77*, 201-207. doi:10.1016/j.badc.2011.08.008
- Li, H. H., Roy, M., Kuscuoglu, U., Spencer, C., Halm, B., Harrison, K., . . . Francke, U. (2009). Induced chromosome deletions cause hypersociability and other features of Williams-Beuren syndrome in mice. *EMBO Molecular Medicine*, *1*, 50-65. doi:emmm.200900003
- Li, L., Huang, L., Luo, Y., Huang, X., Lin, S., & Fang, Q. (2015). Differing microdeletion sizes and breakpoints in chromosome 7q11.23 in Williams-syndrome detected by chromosomal microarray analysis. *Mol Syndromol*, *6*, 268-275. doi:10.1159/000443942
- Lisker, R., Grether González, P., & Zentella Dehesa, A. (2013). Cromosomas. In R. Lisker (Ed.), *Introducción a la genética humana*. México: UNAM, Facultad de Medicina: El Manual Moderno.
- Makeyev, A., Erdenechimeg, L., Mungunsukh, O., Roth, J., Enkhmandakh, B., Ruddle, F., & Bayarsaihan, D. (2004). GTF2IRD2 is located in the Williams-Beuren syndrome critical region 7q11.23 and encodes a protein with two TFII-I-like kelix-loop-helix repeats. *PNAS*, *101*(30), 11052-11057.
- Malenfant, P., Liu, X., Hudson, M., Qiao, Y., Hrynychak, M., Riendeau, N., . . . Holden, J. (2012). Association of GTF2i in the Williams-Beuren syndrome critical region with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*, *42*, 1459-1469. doi:10.1007/s10803-011-1389-4
- Marcus, G. (2005). *El nacimiento de la mente: como un número pequeñísimo de genes crea las complejidades del pensamiento humano*. Barcelona, España: Editorial Ariel.

- Martens, M., Seyfer, D., Andridge, R., Foster, J., McClure, K., & Coury, D. (2013). Caregiver survey of pharmacotherapy to treat attention deficit/hyperactivity disorder in individuals with Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities, 34*, 1700-1709.
- Martens, M., Wilson, S., Dudgeon, P., & Reutens, D. (2009). Approachability and the amygdala: Insights from Williams Syndrome. *Neuropsychologia, 47*, 2446-2453. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.017
- Martens, M., Wilson, S., & Reutens, D. (2008a). Research Review: Williams syndrome, a critical review of the cognitive, behavioral and neuroanatomical phenotype. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*.
- Martens, M., Wilson, S., & Reutens, D. (2008b). Research Review: Williams syndrome, a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry, 576-608*.
- Matute, E., Rosselli, M., & Ardila, A. (2014). *Evaluación Neuropsicológica Infantil-II*. México: Manual Moderno.
- Mellado, C. (2004). Síndromes por microdelección. *Revista Chilena de Pediatría, 75(5)*, 473-482.
- Menghini, Paola, D., Murri, Costanzo, Caltagirone, Vicari, & Petrosini. (2013). Cerebellar vermis abnormalities and cognitive functions in individuals with Williams Syndrome. *Research in Developmental Disabilities, 34*, 2118-2126. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.03.026>
- Menghini, D., Addona, F., Costanzo, F., & Vicari, A. (2010). Executive functions in individuals with Williams syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 54(5)*, 418-432.
- Merla, G., Brunetti-Pierri, N., Micale, L., & Fusco, C. (2010). Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.12 region. *Hum Genet, 128*, 3-26. doi:10.1007/s00439-010-0827-2
- Mervis, C., & John, A. (2010). Cognitive and Behavioral Characteristics of Children With Williams Syndrome: Implications for Intervention Approaches. *American Journal of Medical Genetics, 154C*, 229-248. doi:10.1002/ajmg.c.30263
- Mervis, C., & Morris, C. A. (2007). Williams Syndrome. In M. Mazzocco & J. Ross (Eds.), *Neurogenetic Developmental Disorders*. London: The MIT Press.
- Meyer-Linderberg, A., Kohn, P., Mervis, C., Kippenhan, J. S., Olsen, R., Morris, C. A., & Berman, K. F. (2004). Neural Basis of Genetically Determined Visuospatial Construction Deficit in Williams Syndrome. *Neuron, 43*, 623-631.
- Meyer-Linderberg, A., Mervis, C., & Berman, K. F. (2006). Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nature Reviews, 7*, 380-393. doi:10.1038/nrn1906

- Mobbs, D., Eckert, M., Menon, V., Mills, D., Korenberg, J., Galaburda, A., . . . Reiss, A. (2007). Reduced parietal and visual cortical activation during global processing in Williams syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *49*, 433-438.
- Morris, Mervis, Hobart, Gregg, Bertrand, Ensing, . . . Stock. (2003). GTF2I Hemizygoty implicated in mental retardation in Williams Syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams Syndrome region. *American Journal of Medical Genetics*, *123:A*, 4550. doi:10.1002/ajmg.a.20496
- Morris, C. (2010). Williams Syndrome. In S. Cassidy & J. Allanson (Eds.), *Management of genetic syndromes*. USA: Wiley-Balckwell.
- Nunes, M. M., Honjo, R. S., Dutra, R. L., Amaral, V. A. S., Oh, H. K., Bertola, D. R., . . . Teixeira, M. C. T. V. (2012). Assessment of Intellectual and Visuospatial Abilities in Children and Adults with Williams Syndrome. *Universitas Psychologica*, *12(2)*, 581-589. doi:10.11144/Javeriana.UPSY12-2.aiva
- Osborne, L. (2010). Animal Models of Williams Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *154C(2)*, 209–219. doi:10.1002/ajmg.c.30257
- Osório, A., Cruz, R., Sampaio, A., Garayzábal, E., Martínez-Regueiro, R., Goncalves, Ó., . . . Fernández-Prieto, M. (2012). How executive functions are related to intelligence in Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, *33*, 1169-1175. doi:10.1016/j.ridd.2012.02.003
- Ostrosky-Solís, F., Guevara-López, U., & Matute, E. (2012). *Neuropsi Atención y Memoria*. México: Manual Moderno.
- Palmer, S., Tay, E., Santucci, N., Bach, T. T. C., Hook, J., Lemckert, F., . . . Hardeman. (2007). Expression of Gtf2ird1, the Williams syndrome-associated gene, during mouse development. *Gene Expression Patterns*, *7*, 396-404.
- Palmer, S., Taylor, K. M., Santucci, N., Widago, J., Chan, Y.-K. A., Yeo, J.-L., . . . Hardeman, E. (2012). GTF2IRD2 from the Williams-Beuren critical region encodes a mobile-element-derived fusion protein that antagonizes the action of its related family members. *Journal of Cell Science*, *125*, 5040-5050. doi:10.1242/jcs.102798
- Pascual-Catroviejo, I., Pascual-Pascual, I., Moreno, F., García-Guereta, L., García-Bouthelier, R., & Navarro, M. (2004). Síndrome de Williams-Beuren: presentación de 82 casos. *Anales de Pediatría*, *69(6)*, 530-536.
- Patros, H. G., Alderson, M., Lea, S., Tarle, S., Kasper, L., & Hudec, K. (2015). Visuospatial working memory underlies choice-impulsivity in boys with attention-deficit/hyperactivity

- disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 38, 134-144.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2014.12.016>
- Pegoraro, L., Steiner, C., Celeri, E., Banzato, C., & Dalgalarondo, P. (2014). Cognitive and behavioral heterogeneity in genetic syndromes. *Jornal de Pediatria*, 90(2), 155-160.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.06.010>
- Pérez Jurado, L. (2005). Genética y Lenguaje. *Revista de Neurología*, 2005(41).
- Pober, B. (2010). Williams-Beuren Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 362(3), 239-252.
- Porter, M., & Coltheart, M. (2006). Global and local processing in Williams syndrome, autism, and down syndrome: perception, attention, and construction. *Developmental Neuropsychology*, 30(3), 771-789. doi:10.1207/s15326942dn3003_1
- Porter, M., Coltheart, M., & Langdon, R. (2008). Theory of Mind in Williams Syndrome Assessed Using a Nonverbal Task. *J Autism Dev Disord*, 38, 806-814. doi:10.1007/s10803-007-0447-4
- Porter, M., Dobson-Stone, C., Kwok, J., Schofield, P., Beckett, W., & Tassabehji, M. (2012). A role of transcription factor GTF2IRD2 in Executive Function in Williams-Beuren Syndrome. *PLoS ONE*, 7(10). doi:10.1371/journal.pone.0047457
- Posner, M., & Petersen, S. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73-89. doi:10.1146/annurev-neuro-062122-150525
- Rhodes, S. M., Riby, D. M., Matthews, K., & Coghill, D. R. (2011). Attention-deficit/hyperactivity disorder and Williams syndrome: Shared behavioral and neuropsychological profiles. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 147-156.
doi:10.1080/13803395.2010.495057
- Rhodes, S. M., Riby, D. M., Park, J., Fraser, E., & Campbell, L. (2010). Executive neuropsychological functioning in individuals with Williams syndrome. *Neuropsychologia*, 48, 1216-1226. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.021
- Rugieri, V. (2014). La amígdala y su relación con el autismo, los trastornos conductuales y otros trastornos del neurodesarrollo. *Revista de Neurología*, 58(Supl 1), S137-S148.
- Sampaio, A., Nuno, S., Fernández, M., Henriques, M., & Goncalves, Ó. (2008). Memory abilities in Williams syndrome: Dissociation or developmental delay hypothesis? *Brain and Cognition*, 66, 290-297. doi:10.1016/j.bandc.2007.09.005
- Sampaio, A., Osorio, A., Fernández, M., Carracedo, Á., Garayzábal, E., Fernandes, C., . . . Goncalves, Ó. (2013). Correlación fenotipo neuroanatómico y neurocognitivo en el síndrome de Williams. *Revista de Investigación en Logopedia*, 3, 18-33.

- Schubert, C. (2009). The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 1178-1197. doi:10.1007/s00018-008-8401-y
- Serrano-Juárez, C. A. (2014). *Perfil Neuropsicológico de niños con Síndrome de Williams-Beuren e Intervención en un Caso*. (Maestría), Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala.
- Silverman, W. (2007). Down syndrome: cognitive phenotype. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 13, 228-236.
- Statistics, L. (2015). Prueba H de Kruskal-Wallis usando SPSS Statistics. *Tutoriales estadísticos y guías de software*. Retrieved from <https://statistics.laerd.com/>
- Tassabehji, M., Metcalfe, K., Karmiloff-Smith, A., Carette, M., Grant, J., Dennis, N., . . . Donnai, D. (1999). Williams Syndrome: Use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.*, 64, 118-125.
- Tipney, H., Hinsley, T., Brass, A., Metcalfe, K., Donnai, D., & Tassabehji, M. (2004). Isolation and characterisation of GTF2IRD2, a novel fusion gene and member of the TFII-I family of transcription factors, deleted in Williams-Beuren syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 12, 551-560.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Pérez-Sayes, G., Erekatxo-Bilbao, M., & Pelegrín-Valero, C. (2007). ¿Qué es la teoría de la mente? *Revista de Neurología*, 44, 479-489.
- Todorovski, Z., Asrar, S., Liu, J., Saw, N., Joshi, K., Cortez, M., . . . Jia, Z. (2015). LIMK1 regulates long-term memory and synaptic plasticity via the transcriptional factor CREB. *Molecular and Cellular Biology*, 35(8), 1316-1328.
- Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., . . . Fredrik, P. (2015). Tissue-based map of the human proteome. *Science*, 347. doi:10.1126/science.1260419
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. Ingle, M. A. Goodale, & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of Visual Behavior* (pp. 549-586). London, England: The MIT Press.
- Van der Ham, I., & Ruotolo, F. (2017). On Inter- and intrahemispheric differences in visuospatial perception. In A. Postma & I. Van der Ham (Eds.), *Neuropsychology of Space. Spatial functions of the human brain*. United Kingdom: Elsevier.
- Van Hagen, J., Van Der Geest, J., Van der Giessen, R. S., Lagers-van Haselen, G. C., Eussen, H. J., Gille, J. J., . . . de Zeeuw, C. (2007). Contribution of CYLN2 and GTF2IRD1 to neurological and cognitive symptoms in Williams Syndrome. *Neurobiology of Disease*, 26, 112-124.

- Van Herwegen, J., Dimitriou, D., & Rundblad, G. (2013). Performance on verbal and low-verbal false belief tasks: Evidence from children with Williams syndrome. *Journal of Communication Disorders, 46*, 440-448.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcomdis.2013.10.002>
- Van Strien, J., Lagers-van Haselene, G., Van Hagen, J., De Coo, I., Frens, M., & Van Der Geest, J. (2005). Increased prevalence of left handedness and left eye sighting dominance in individuals with Williams-Beuren Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Vandeweyer, G., Van der Aa, N., Reyniers, E., & Kooy, F. (2012). The Contribution of CLIP2 Haploinsufficiency to the Clinical Manifestations of the Williams-Beuren Syndrome. *The American Journal of Human Genetics, 90*, 1071-1078. doi:10.1016/j.ajhg.2012.04.02.
- Vargas, C., Saldarriega, W., Mauricio, H., & Isaza, C. (2011). Síndrome de Williams-Beuren: Informe de dos casos con diagnóstico molecular. *Colombia Médica, 42*(4), 523-528.
- Venegas Vega, C. A. (2012). Pruebas citogenéticas basadas en microarreglos. In V. Del Castillo Ruiz, R. D. Uranga Hernández, & G. Zafra de la Rosa (Eds.), *Genética Clínica*. México: Manual Moderno.
- Vicari, S. (2001). Implicit versus explicit memory function in children with Down and Williams syndrome. *Down Syndrome Research and Practice, 7*(1), 35-40.
- Vicari, S., Verucci, L., & Carlesimo, G. A. (2007). Implicit memory is independent from IQ and age but not from etiology: evidence from Down and Williams syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 51*(12), 932-941. doi:10.1111/j.1365-2788.2007.01003.x
- Wang, Y.-K., Spörle, R., Paperna, T., Schughart, K., & Francke, U. (1999). Characterization and expression pattern of the *frizzled* Gene *Fzd9*, the mouse homolog of FZD9 which is deleted in Williams-Beuren Syndrome. *Genomics, 57*, 235-248.
- Wechsler, D. (2007). *Escala Wechsler de Inteligencia para Niños y Adolescentes-IV*. México: Manual Moderno.
- Wechsler, D. (2014). *Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV*. México: Manual Moderno.
- Yang, E., Yoon, J., Min, D., & Chung, K. (2004). LIM kinase 1 activates cAMP-responsive element-binding protein during the neuronal differentiation of immortalized hippocampal progenitor cells. *The Journal of Biological Chemistry, 279*(10), 8903-8910.
- Young, E. J., Lipina, T., Tam, E., Mandel, A., Clapcote, S. J., Bechard, A. R., . . . Osborne, L. (2008). Reduced fear and aggression and altered serotonin metabolism in GTF2IRD1-targeted mice. *Genes, Brain and Behavior, 7*, 224-234. doi:10.1111/j.1601-183X.2007.00343.x

- Zhang, Y., Chen, K., Sloan, S. A., Bennett, M. L., Schoize, A. R., O'Keefe, S., . . . Wu, J. Q. (2014). An RNA-Sequencing Transcriptome and Splicing Database of Glia, Neurons, and Vascular Cells of the Cerebral Cortex. *Journal of Neuroscience*, *34*(36), 11929-11947. doi:<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014>
- Zhao, C., Avilés, C., Abel, R., Almlí, R., McQuillen, P., & Pleasure, S. (2005). Hippocampal and visuospatial learning defects in mice with a deletion of frizzled 9, a gene in the Williams syndrome deletion interval. *Development and disease*, *132*, 2917-2927. doi:10.1242/dev.01871

ANEXOS

Anexo I : Consentimientos informados



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Documento de Consentimiento Informado para Padres o Tutores de Personas con Síndrome de Williams-Beuren, que son atendidos en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y otras asociaciones.

Serrano Juárez Carlos Alberto

Investigador Principal

Maestro en Psicología: Neuropsicología

Estudiante de Doctorado en Psicología del Programa de Maestría y Doctorado en Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México

Proyecto de Doctorado de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM en colaboración con el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Nombre del Proyecto: Relación entre el genotipo y fenotipo neuropsicológico en personas con Síndrome de Williams-Beuren

Este Consentimiento Informado tiene dos partes:

- **Información (Proporciona información sobre el estudio)**
- **Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en que su paciente participe)**

PARTE I. Información

Introducción

En la Facultad de Estudios Superiores Iztacala y en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” estamos interesados en conocer el perfil cognitivo de las personas que tienen Síndrome de Williams Beuren. Lo queremos invitar a ser partícipes en la presente investigación, la cual tiene como objetivos:

- a) Relacionar el genotipo con el fenotipo cognitivo-conductual

Esperamos contar con su apoyo, siéntase con toda la disposición para preguntar si tiene alguna duda en cualquier momento.

Propósito

El síndrome de Williams-Beuren es una cromosopatía ocasionada por una microdelección en el cromosoma 7q11.23, provocando diferentes manifestaciones clínicas. Aunque en la actualidad existe la descripción de un perfil cognitivo propio del síndrome, en la clínica se han encontrado muchas variaciones de éstas teniendo una probable explicación en los diferentes genes que componen la borradura. De la misma manera, es indispensable un tipo de intervención neuropsicológico y/o cognitiva que pueda mejorar los procesos alterados en estas personas, logrando así un mejor desempeño académico y social. En el presente estudio pretendemos identificar los genes que están asociados con ciertas alteraciones cognitivas.

Tipo de Investigación

Se trata de una investigación cuasiexperimental, en la cual se aplicarán pruebas neuropsicológicas en papel durante 4 a 5 sesiones, se obtendrá una muestra de sangre para hacer el análisis de ADN.

Selección de participantes

Estamos invitando a personas con Síndrome de Williams-Beuren entre 7 y 16 años de edad que son atendidos en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y de asociaciones con personas con dicho trastorno.

Participación Voluntaria

La participación de su paciente en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir si desea que su paciente participe o no. Tanto si elige participar o no y, si su paciente está dado de alta en esta institución los servicios que ésta le presta no cambiarán. Usted puede cambiar de idea y dejar de participar aún incluso ya haya aceptado anteriormente.

Procedimiento y Protocolo

La investigación estará dividida en tres fases las cuáles serán explicadas a continuación:

1.- Fase I. Se obtendrá una muestra de ADN del paciente la cuál será analizada mediante un microarreglo para identificar los genes afectados en el paciente.

2.- Fase II. Los pacientes acudirán junto con un acompañante al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para la aplicación de las pruebas neuropsicológicas. La evaluación se hará en 4 ó 5 sesiones de hora y media de duración cada una. Las sesiones serán semanales. Se aplicarán pruebas de inteligencia, atención, memoria, funciones ejecutivas, conductas y habilidades adaptativas. Se le entregará un reporte de la valoración neuropsicológica y de los resultados genéticos.

Nota: Todo éste procedimiento no tendrá costo monetario. En caso de faltar durante 3 sesiones seguidas o intermitentes, se tendrá que dar de baja del estudio, así como en caso de ser abandonado voluntariamente.

Duración

La Fase I y II tendrán una duración de entre 4 a 5 sesiones de hora y media cada una.

Efectos Secundarios

No existen efectos secundarios en este estudio.

Riesgos

No hay riesgos en este estudio para la salud de su paciente.

Molestias

Sin molestias

Beneficios

Beneficio Individual: Usted recibirá los resultados de los reportes neuropsicológico y genético de su paciente.

Beneficios Sociales: Los resultados que se obtengan darán una aportación importante en el campo de la genética y neurociencias en estos pacientes, para poder realizar un mejor manejo y/o intervención.

Incentivo

No se entregará ningún incentivo monetario, sin embargo usted podrá obtener resultados neuropsicológicos y genéticos sin ningún costo.

Confidencialidad

Todos los datos personales y resultados serán tratados con un folio de identificación para mantener la confidencialidad de los participantes. Sin embargo, los resultados grupales serán publicados en revistas, congresos y otros eventos de divulgación científica siempre manteniendo en secreto el nombre del paciente y familiares, únicamente los investigadores principales tendrán acceso a esta información.

Compartiendo Resultados

Como se informó anteriormente, los resultados primero serán compartidos con usted y después se publicarán en eventos de divulgación científica, respetando siempre la confidencialidad del paciente y familiares.

Derecho a negarse o retirarse

Le reiteramos que su paciente no tiene por qué participar en este estudio si usted no lo desea, en caso de hacerlo, no afectará en los derechos que tiene su paciente en caso de estar dado de alta en esta institución. En caso de aceptar usted podrá obtener los beneficios anteriormente citados sin costo alguno.

A Quién Contactar:

En caso de tener alguna duda o pregunta puede hacerlas en este momento o en cualquier otro. Puede contactar a cualquiera de las siguientes personas:

Mtro. Serrano Juárez Carlos Alberto
Estudiante del Posgrado de Doctorado en Psicología
Facultad De Estudios Superiores Iztacala
Teléfono 5510157298 Correo: lic.carlosserrano@gmail.com

Dra. Prieto Corona Dulce María Belén
Profesor Titular A T.C. UNAM, Facultad de Estudios Superiores Iztacala
Teléfono: 56231333 #39729 Correo: bemapado@gmail.com}

Dr. Venegas Vega Carlos Alberto
Médico Especialista "B" Adscrito al Servicio de Genética. Hospital General de México.
Profesor de Pre y Postgrado Genética Clínica, Facultad de Medicina, UNAM
Teléfono: 27892000 Ext1278-1279 Correo: cavene@yahoo.com

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por la Comisión de Ética de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, que es un comité cuya tarea es asegurarse de que se proteja de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte en <http://antares.iztacala.unam.mx/cetica/>

PARTE II: Formulario de Consentimiento

Mi paciente ha sido invitado a participar en la investigación que lleva por título “Relación genotipo-fenotipo neuropsicológico en personas con Síndrome de Williams-Beuren”. Entiendo todo el procedimiento anteriormente descrito, asimismo, he sido informado de que no hay riesgos, pero si contaré con beneficios para mi pacientes. Se me ha proporcionado los nombres de los investigadores principales los cuales puedo hacer contacto a través de los datos que se me proporcionaron.

Por lo tanto, consiento voluntariamente que mi paciente participe en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera el cuidado de mi paciente en esta institución en caso de estar dado de alta.

Nombre del Paciente: _____

Firma o Huella Dactilar del Paciente: _____

Nombre del Padre o Tutor: _____

Firma del Padre o Tutor: _____

Fecha: _____

Confirmando que el padre o tutor ha dado el consentimiento voluntario y libre.

Nombre del Investigador: _____

Firma del Investigador: _____

Fecha: _____

Ha sido proporcionada al padre o tutor una copia de este documento de Consentimiento Informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Documento de Consentimiento Informado para Padres o Tutores de Pacientes con Síndrome de Williams vs. pacientes con síndrome de Down.

Serrano Juárez Carlos Alberto* y Prieto-Corona Dulce María Belén^
Investigadores Principales

***Maestro en Psicología: Neuropsicología**
Estudiante de Doctorado en Psicología del Programa de Maestría y Doctorado en Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México
Proyecto de Doctorado de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM en colaboración con el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y con el Laboratorio de Psicolingüística de la Facultad de Psicología, UNAM.

^Doctora en Psicología
Profesor Titular “A” TC Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM
Laboratorio de Neurometría del Proyecto de Neurociencias

Nombre del Proyecto: Diferencias entre fenotipos neuropsicológicos en pacientes con Síndrome de Williams-Beuren vs. pacientes con Síndrome de Down

Este Consentimiento Informado tiene dos partes:

- **Información (Proporciona información sobre el estudio)**
- **Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en que su paciente participe)**

PARTE I. Información

Introducción

En la Facultad de Estudios Superiores Iztacala y la Facultad de Psicología estamos interesados en conocer las diferencias que existen entre el perfil cognitivo de los pacientes con Síndrome de Williams Beuren y personas con Síndrome de Down. Lo queremos invitar a que su hija o hijo participe en la presente investigación, la cual tiene como objetivo:

- Comparar el perfil cognitivo de pacientes con Síndrome de Williams y pacientes con Síndrome de Down.

Esperamos contar con su apoyo y, siéntase con toda la disposición para preguntar si tiene alguna duda en cualquier momento.

Propósito

El síndrome de Williams-Beuren y el Síndrome de Down son producto de alteraciones genéticas que se caracterizan por afectaciones en el desarrollo neurológico. Aunque en la actualidad existe la descripción de un perfil cognitivo propio de ambos síndromes, en la clínica se han encontrado resultados heterogéneos. En el presente estudio se pretende identificar las diferencias cognitivas y conductuales que existen entre ambos síndromes con el fin de poder dar un mejor seguimiento y apoyo a los pacientes con estas características

Tipo de Investigación

Investigación cuasiexperimental, en la cual se aplicarán pruebas neuropsicológicas en papel en 3 o 4 sesiones.

Selección de participantes

Estamos invitando a personas con Síndrome de Williams-Beuren y Síndrome de Down de entre 7 y 18 años.

Participación Voluntaria

La participación de su hijo o hija en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir si desea que su hijo o hija participe o no. Tanto si elige participar o no, la evaluación y entrega de sus resultados se harán de forma gratuita. Usted puede cambiar de idea y dejar de participar aún incluso ya haya aceptado anteriormente.

Procedimiento y Protocolo

La investigación estará dividida en tres fases la cuáles serán explicadas a continuación:

1.- Fase I. Explicación y firma del consentimiento informado para la participación de su hijo o hija en el estudio.

2.- Fase II. Su hijo o hija acudirá acompañado para la aplicación de las pruebas neuropsicológicas. La evaluación se hará en 3 ó 4 sesiones de hora y media de duración cada una. Las sesiones serán semanales. Se aplicarán pruebas de inteligencia, atención, memoria, funciones ejecutivas, cognición social, conductas y habilidades adaptativas. Se le entregará un reporte de la valoración neuropsicológica.

Nota: Todo este procedimiento no tendrá costo monetario. En caso de faltar durante 3 sesiones seguidas o intermitentes, se tendrá que dar de baja del estudio, así como en caso de ser abandonado voluntariamente.

Duración

La Fase I y II tendrán una duración de entre 3 a 4 sesiones de hora y media cada una.

Efectos Secundarios

No existen efectos secundarios en este estudio.

Riesgos

No hay riesgos en este estudio para la salud de su hijo o hija.

Molestias

Sin molestias

Beneficios

Beneficio Individual: Usted recibirá los resultados de la evaluación neuropsicológica.

Beneficios Sociales: Los resultados que se obtengan darán una aportación importante en el campo de la genética y neurociencias de estos pacientes, para poder realizar un mejor manejo y/o intervención.

Incentivo

No se entregará ningún incentivo monetario, sin embargo, usted podrá obtener los resultados neuropsicológicos sin ningún costo.

Confidencialidad

Todos los datos personales y resultados serán tratados con un folio de identificación para mantener la confidencialidad de los participantes. Sin embargo, los resultados grupales serán publicados en revistas, congresos y otros eventos de divulgación científica siempre manteniendo en secreto el nombre del paciente y familiares, únicamente los investigadores principales, citados en la primera hoja, tendrán acceso a esta información.

Compartiendo Resultados

Como se informó anteriormente, los resultados primero serán compartidos con usted y después se publicarán en eventos de divulgación científica, respetando siempre la confidencialidad del paciente y familiares.

Derecho a negarse o retirarse

Le reiteramos que su hijo o hija no tiene por qué participar en este estudio si usted no lo desea, en caso de hacerlo, no afectará en ninguna forma a su vida ni a la de su hijo o hija. En caso de aceptar usted podrá obtener los beneficios anteriormente citados sin costo alguno.

Consideraciones éticas:

1. Los padres y/o tutores serán informados sobre el procedimiento de la investigación y podrán participar voluntariamente.
2. Los padres y/o tutores firmarán un consentimiento informado, basados en los criterios de la OMS.
3. No hay riesgos, ni peligros durante el procedimiento de la investigación en los pacientes.
4. Los participantes obtendrán un reporte de los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas y conductuales.

A Quién Contactar:

En caso de tener alguna duda o pregunta puede hacerlas en este momento o en cualquier otro. Puede contactar a cualquiera de las siguientes personas:

Mtro. Carlos Alberto Serrano Juárez
Estudiante del Posgrado de Doctorado en Psicología
Facultad De Estudios Superiores Iztacala
Teléfono 5510157298 Correo: lic.carlosserrano@gmail.com

Dra. Dulce María Belén Prieto Corona
Profesor Titular A T.C. UNAM, Facultad de Estudios Superiores Iztacala
Teléfono: 56231333 #39729 Correo: bemapado@gmail.com

Dra. Natalia Arias Trejo
Profesora Titular A T.C., Facultad de Psicología, CU, Laboratorio de Psicolingüística
Teléfono: 56222287 Correo: natalia.arias-trejo@sthughs-oxford.com

PARTE II: Formulario de Consentimiento

Mi hijo o hija ha sido invitado a participar en la investigación que lleva por título “Diferencias entre fenotipos neuropsicológicos en pacientes con Síndrome de Williams-Beuren vs. pacientes con Síndrome de Down”. Entiendo todo el procedimiento anteriormente descrito, asimismo, he sido informado de que no hay riesgos, pero si contaré con beneficios para mi hijo o hija. Se me ha proporcionado los nombres de los investigadores principales los cuales puedo contactar a través de los datos que se me proporcionaron

Por lo tanto, y, debido a que mi hijo o hija no cuenta con la edad y/o con toda la capacidad para tomar la decisión de participar; en calidad de tutor principal consiento voluntariamente que mi hijo o hija participe en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera el cuidado de mi hijo o hija.

Nombre de mi hijo o hija: _____

Nombre del Padre o Tutor: _____

Firma del Padre o Tutor: _____

Fecha: _____

Confirmando que el padre o tutor ha dado el consentimiento voluntario y libre.

Nombre del Investigador: _____

Firma del Investigador: _____

Fecha: _____

Ha sido proporcionada al padre o tutor una copia de este documento de Consentimiento Informado

Anexo II: Tablas de resultados de pruebas neuropsicológicas

Diferencias entre grupos con síndrome de Williams de 1.5Mb y 1.8Mb y síndrome de Down

Tabla AII.1.1 Análisis de las variables de las escalas Wechsler entre grupos SW y SD

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		χ^2	<i>p</i>	E^2_R
	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio			
Índice de Comprensión Verbal	53.5	10.81	67.5	15.63	50	7.63	5.05	0.08	0.26
Semejanzas	4	11.31	5	15	1	7.44	4.93	0.08	0.26
Vocabulario	2.5	11.38	4	14.75	1	7.5	4.77	0.09	0.25
Comprensión	1	10.38	1.5	13.75	1	9	4.46	0.10	0.23
Información	2.5	11.19	3	11.63	1	9.25	0.67	0.71	0.03
Pistas en Contexto	4	12.25	4	9.33	2	6.43	4.74	0.09	0.25
Índice de Razonamiento Perceptual	55	11.75	57	13	47.5	8	2.62	0.27	0.13
Diseño con Cubos	1.5	11	1	8.75	1.5	10.88	0.53	0.76	0.02
Conceptos con Dibujos	1	11.44	1	10.63	1	8	2.87	0.23	0.15
Matrices	4.5	12.19	4.5	12.25	1.5	7.94	2.66	0.26	0.14
Figuras Incompletas	1.5	11.38	3	14.38	1	7.69	4.74	0.09	0.25
Índice de Memoria de Trabajo	63.5	13.94	55.5	10.75	51	6.94	5.75	0.06	0.3
Retención de Dígitos	2	12.06	2.5	13.63	1	7.38	4.99	0.08	0.26
Sucesión de Números y Letras	5	13.13	3	10.5	1.5	7.88	3.29	0.19	0.17
Aritmética	1.5	10.38	1	14.38	1	8.69	2.96	0.22	0.16
Índice de Velocidad de Procesamiento	56	10.19	68.5	14	54.5	9.06	1.99	0.36	0.1
Claves	1.5	10.06	1.5	12	1.5	10.19	0.37	0.83	0.02
Búsqueda de Símbolos	2.5	11.06	1.5	13.88	1.5	8.25	2.72	0.25	0.14

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW)

Tabla AII.1.2 Análisis de las puntuaciones del Neuropsi Atención y Memoria y ENI-2 entre grupos con SW y SD

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		χ^2	<i>p</i>	E^2_R
	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio			
Atención									
Dígitos en Progresión	3.5	12.31	5.5	14.25	1	6.81	6.56	0.03	0.35
Cubos en Progresión	1.5	11.69	2.5	13.88	1	7.63	4.48	0.10	0.23
Detección Visual	7	14.13	4.5	10.88	2	6.69	6.54	0.03	0.35
Detección Verbal	1.5	12	1	10.38	1	9.06	1.50	0.47	0.08
Memoria Verbal Codificación									
Curva de Memoria	4.5	11.56	7.5	15.25	3	7.06	5.61	0.06	0.3
Memoria Lógica	2	10	3.5	12.25	2.5	10.13	0.46	0.79	0.02
Pares Asociados	6.5	14.25	2.5	9.25	1	7.38	6.06	0.04	0.32
Memoria Verbal Evocación									
Curva de Memoria Libre	4.5	13.94	4.5	13.63	1	5.5	10.93	<0.01	0.57
Curva de Memoria Claves	4.5	14.13	4	13.88	1	5.19	11.54	<0.01	0.6
Curva de Memoria Reconocimiento	5	12.94	5	12.88	1	6.88	6.03	0.04	0.36
Memoria Lógica	1.5	11.88	1.5	12.25	1	8.25	2.68	0.26	0.14
Pares Asociados	4.5	13.69	1	7	1	9.06	5.78	0.06	0.3
Memoria Visual									
Lista de Figuras Codificación	1	12.19	1	11.13	1	8.5	3.29	0.19	0.17
Lista de Figuras Evocación Libre	1	11.38	1	11.75	1	9	2.25	0.32	0.11
Lista de Figuras Claves	1	11.06	1	11.25	1	9.56	0.69	0.70	0.04
Lista de Figuras Reconocimiento	1	11.31	2	12.38	1	8.75	1.90	0.38	0.1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW)

Tabla AII.1.3. Comparación entre grupos en las puntuaciones del DTVP-3

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		χ^2	p	E^2_R
	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio			
Integración Visomotora	59.5	9.58	54.5	9.25	58	9.56	0.01	0.99	<.001
Coordinación Ojo-Mano	1.5	11.25	1	9.63	1	8.13	1.89	0.38	0.1
Copia	5	9.58	4	8.5	5	9.94	0.20	0.90	0.01
Respuesta Motriz Reducida	84	15.08	76.5	9.75	73	5.19	11.90	<0.01	0.63
Figura-Fondo	8	13.42	7	12.38	5	5.13	10.08	<0.01	0.53
Cierre Visual	3	14.83	2	9.25	1	5.63	11.65	<0.01	0.61
Constancia de Forma	11	14.83	8	8.38	6.5	6.06	9.62	<0.01	0.51
Integración Visual General	74	13.75	67	10	66.5	6.06	7.18	0.02	0.38

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW)

Tabla AII.1.4. Análisis de rangos promedio de funciones ejecutivas entre grupos con SW y SD

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		χ^2	p	E^2_R
	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio			
Memoria de Trabajo									
Dígitos en Regresión	1	11.75	1	10.25	1	9.38	1.13	0.56	0.06
Cubos en Regresión	2.5	11.5	1	8.25	1.5	10.63	0.93	0.62	0.05
Fluidez Verbal									
Semántica Frutas	5	11.31	6.5	13.13	2.5	8.38	2.02	0.36	0.11
Semántica Animales	5	12.06	6.5	12.63	3	7.88	2.73	0.25	0.14
Fonológica	4.5	10.88	6	14.63	3	8.06	3.43	0.18	0.18
Flexibilidad Cognitiva									
Total Administrados	7	12.38	7	9.25	7	9.25	2.06	0.35	0.11
Total Correctas	8	14.56	2.5	9.5	2	6.94	6.96	0.03	0.37
% Correctas	7	15	2	9.13	1.5	6.69	8.40	0.01	0.44
Total Errores	7	14.44	3.5	9.13	3	7.25	6.30	0.04	0.33
% Errores	7	14.56	3.5	9.5	2.5	6.94	7.01	0.03	0.37
Categorías Completas	9	14.81	2	6.75	6	8.06	7.42	0.02	0.39
Incapacidad para mantener el Set	11	12.38	8	7	11	10.38	3.39	0.18	0.18
Total Perseveraciones	5.5	13.13	1	9.25	1	8.06	3.19	0.20	0.17
% Perseveraciones	5.5	13.25	1	9.88	1	8.06	3.99	0.13	0.21

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW)

Tabla AII.1.5. Análisis de rangos promedio de funciones ejecutivas entre grupos con SW y SD

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		χ^2	p	E^2_R
	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio			
Memoria de Trabajo									
Dígitos en Regresión	1	11.75	1	10.25	1	9.38	1.13	0.56	0.06
Cubos en Regresión	2.5	11.5	1	8.25	1.5	10.63	0.93	0.62	0.05
Fluidez Verbal									
Semántica Frutas	5	11.31	6.5	13.13	2.5	8.38	2.02	0.36	0.11
Semántica Animales	5	12.06	6.5	12.63	3	7.88	2.73	0.25	0.14
Fonológica	4.5	10.88	6	14.63	3	8.06	3.43	0.18	0.18
Flexibilidad Cognitiva									
Total Administrados	7	12.38	7	9.25	7	9.25	2.06	0.35	0.11
Total Correctas	8	14.56	2.5	9.5	2	6.94	6.96	0.03	0.37
% Correctas	7	15	2	9.13	1.5	6.69	8.40	0.01	0.44
Total Errores	7	14.44	3.5	9.13	3	7.25	6.30	0.04	0.33
% Errores	7	14.56	3.5	9.5	2.5	6.94	7.01	0.03	0.37
Categorías Completas	9	14.81	2	6.75	6	8.06	7.42	0.02	0.39
Incapacidad para mantener el Set	11	12.38	8	7	11	10.38	3.39	0.18	0.18
Total Perseveraciones	5.5	13.13	1	9.25	1	8.06	3.19	0.20	0.17
% Perseveraciones	5.5	13.25	1	9.88	1	8.06	3.99	0.13	0.21

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW)

Tabla AII.1.6. Análisis de rangos medios de las escalas del ABAS-II entre grupos con SW y SD

Variables	1.5Mb		1.8Mb		SD		X^2	p	E^2_R
	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio	Mediana	Rango Medio			
Áreas									
Comunicación	3	10.69	2.5	9.88	2.5	10.63	0.06	0.97	<0.001
Habilidades Académicas	1	8.5	1	10.75	1	12.38	3.53	0.17	0.19
Autodirección	6.5	12.88	2.5	7.38	3	9.69	2.65	0.26	0.14
Ocio	7	12.38	1	5.38	7.5	11.19	4.04	0.13	0.21
Social	9	12.63	6	6.25	8	6.25	3.14	0.20	0.17
Uso Recursos Comunitarios	3	10	3	9.5	3.5	11.5	0.43	0.80	0.02
Vida en el Hogar	8	9.94	7.5	8.38	8.5	12.13	1.20	0.54	0.06
Salud y Seguridad	6	12.31	3	7.88	4	10	1.64	0.43	0.09
Autocuidado	4.5	12.25	2.5	8.38	3	9.81	1.36	0.50	0.07
Puntuaciones Índice									
Conceptual	63	12.06	58.5	8.13	61.5	10.13	1.27	0.52	0.07
Social	90	12.5	68	5.5	79.5	11	3.86	0.14	0.2
Práctico	70.5	11.63	62.5	7.75	68	10.75	1.17	0.55	0.06
Conducta Adaptativa General	72	12.06	61.5	7	68	10.69	1.97	0.37	0.1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW)

Diferencias entre grupos con síndrome de Williams de 1.1Mb, 1.5Mb y 1.8Mb y síndrome de Down

Tabla AII.1.2 Comparación entre caso único y grupos con SW y SD en puntuaciones índices y escalares del WISC-IV

Variables	1.1Mb	Media			1.1Mb <i>t</i>								
		1.5Mb	1.8Mb	SD	vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
					<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Índice de Comprensión Verbal	77	55.75	65.50	49.75	2.78	0.03	>1	0.87	0.45	0.97	4.37	<.01	>1
Semejanzas	5	3.63	5.25	2.08	0.67	0.95	0.69	-0.10	0.93	0.11	1.79	0.05	>1
Vocabulario	6	2.38	4.00	1.42	3.21	0.02	>1	0.73	0.52	0.82	3.79	<.01	3.95
Comprensión	7	1.63	1.75	1.00	2.87	0.02	>1	4.91	0.02	5.49	57.64	<.001	>1
Información	1	2.75	3.25	1.92	-1.11	0.30	>-1	-0.76	0.50	0.85	-0.49	0.63	0.51
Pistas en Contexto	6	3.75	3.00	1.82	1.43	0.20	>1	1.55	0.22	1.73	3.75	<.01	>1
Índice de Razonamiento Perceptual	53	54.25	56.25	47.92	-0.15	0.89	0.16	-0.29	0.79	0.32	1.06	0.31	>1
Diseño con Cubos	5	2.00	1.50	1.58	2.01	0.05	>1	3.13	0.05	3.50	3.31	0.01	>1
Conceptos con Dibujos	1	1.75	2.00	1.00	-0.51	0.63	0.54	-0.44	0.69	0.49	0.00	1.00	0.00
Matrices	1	3.88	4.00	1.83	-1.22	0.26	>1	-1.24	0.30	1.39	-0.52	0.61	0.54
Figuras Incompletas	3	2.13	3.00	1.17	0.56	0.59	0.59	0.00	1.00	0.00	3.03	0.01	>1
Índice de Memoria de Trabajo	52	63.13	60.25	52.00	-1.41	0.20	>1	-0.54	0.63	0.60	0.00	1.00	0.00
Retención de Dígitos	1	2.63	2.75	1.08	-0.79	0.46	0.84	-0.91	0.43	1.02	-0.26	0.80	0.27
Sucesión de Números y Letras	2	4.63	3.75	2.00	-1.09	0.31	>1	-0.50	0.65	0.56	0.00	1.00	0.00
Aritmética	6	1.75	3.00	1.25	3.87	0.01	>1	1.24	0.30	1.39	10.09	<.001	>1
Índice de Velocidad de Procesamiento	65	58.50	65.50	54.50	0.81	0.45	0.86	-0.04	0.97	0.05	1.43	0.18	>1
Claves	1	1.88	3.25	1.83	-0.83	0.43	0.88	-0.77	0.50	0.86	-0.46	0.65	0.48
Búsqueda de Símbolos	6	3.00	4.00	1.67	1.37	0.21	1.45	0.83	0.47	0.53	3.89	<.01	>1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), *t*=*t* de Student modificada

Tabla AII.2.2. Comparación de las puntuaciones escalares del caso único y grupos SW y SD en Neuropsi

Variables	1.1Mb	Media			1.1Mb <i>t</i>								
					vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
		1.5Mb	1.8Mb	SD	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Atención													
Dígitos en Progresión	4.00	4.00	5.25	1.33	0.00	1.00	0.00	-0.31	0.78	0.35	2.89	0.02	>1
Cubos en Progresión	5.00	2.88	3.50	1.50	0.85	0.42	0.90	0.43	0.70	0.48	2.71	0.02	>1
Detección Visual	10.00	7.00	5.00	1.67	0.72	0.50	0.76	1.05	0.37	>1	6.94	<001	>1
Detección Verbal	9.00	2.25	2.50	1.92	4.03	<.01	>1	1.94	0.15	>1	2.14	0.05	>1
Memoria Verbal Codificación													
Curva de Memoria	11.00	5.63	8.25	2.92	1.86	0.11	>1	0.59	0.60	0.66	3.68	<.01	>1
Memoria Lógica	3.00	2.63	3.50	2.17	0.20	0.85	0.21	-0.18	0.87	0.20	0.71	0.49	0.74
Pares Asociados	1.00	6.63	2.50	1.83	-1.18	0.28	>1	-1.04	0.38	>1	-0.63	0.54	-0.66
Memoria Verbal Evocación													
Curva de Memoria Libre	4.00	4.50	4.75	1.42	-0.24	0.82	0.26	-0.17	0.88	0.19	1.72	0.11	>1
Curva de Memoria Claves	5.00	5.25	4.75	1.58	-0.07	0.95	0.07	0.06	0.96	0.07	2.27	0.04	>1
Curva de Memoria Reconocimiento	8.00	6.00	4.50	1.67	0.38	0.72	0.40	1.19	0.32	>1	3.77	<.01	>1
Memoria Lógica	3.00	2.00	2.50	1.17	0.72	0.50	0.76	0.19	0.86	0.21	3.05	0.01	>1
Pares Asociados	1.00	4.88	1.00	1.67	-0.90	0.40	0.96	0.00	1.00	0.00	-0.49	0.63	-0.51
Memoria Visual													
Lista de Figuras Codificación	3.00	1.88	1.75	1.00	0.72	0.50	0.76	0.75	0.51	0.84	192.15	<001	>1
Lista de Figuras Evocación Libre	2.00	1.25	1.75	1.00	1.53	0.17	1.62	0.15	0.89	0.17	96.07	<001	>1
Lista de Figuras Claves	4.00	1.88	2.00	1.17	1.22	0.26	1.29	0.89	0.44	1.00	4.71	<.01	>1
Lista de Figuras Reconocimiento	6.00	3.75	3.75	1.58	0.55	0.60	0.58	0.47	0.67	0.53	6.26	<001	6.52

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), t=t de Student modificada

Tabla AII.2.3. Comparación de las puntuaciones directas del caso único con grupos con SW y SD en pruebas del DTVP-3

Variables	1.1Mb	Media			1.1Mb <i>t</i>								
					vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
		1.5Mb	1.8Mb	SD	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Integración Visomotora													
Coordinación Ojo-Mano	5.00	2.17	2.25	1.25	1.35	0.24	>1	0.98	0.40	>1	4.16	<.01	>1
Copia	6.00	4.33	3.75	3.75	0.55	0.61	0.59	0.77	0.50	0.86	0.76	0.46	0.79
Respuesta Motriz Reducida													
Figura-Fondo	8.00	8.17	7.75	4.00	-0.08	0.94	0.09	0.10	0.93	>1	1.88	0.05	>1
Cierre Visual	3.00	3.50	2.00	1.25	-0.55	0.61	0.59	1.10	0.35	>1	2.71	0.02	>1
Constancia de Forma	10.00	10.83	7.50	5.75	-0.66	0.54	0.71	0.68	0.55	0.76	1.34	0.21	>1
Integración Visual General													
	78.00	74.17	67.00	57.17	0.49	0.65	0.53	1.00	0.39	>1	2.04	0.06	>1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), t=t de Student modificada

Tabla AII.2.4. Comparación de las puntuaciones escalares del caso único con los grupos con SW y SD en pruebas de funciones ejecutivas

Variables	1.1Mb	Media			1.1Mb <i>t</i>								
		1.5Mb	1.8Mb	SD	vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
					<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Memoria de Trabajo													
Dígitos en Regresión	4.00	2.50	1.75	1.33	0.63	0.55	0.67	1.34	0.27	>1	2.23	0.05	>1
Cubos en Regresión	3.00	2.63	1.75	2.42	0.20	0.85	0.21	0.75	0.51	0.84	0.27	0.79	0.28
Fluidez Verbal													
Semántica Frutas	5.00	4.88	6.00	3.17	0.10	0.92	0.11	-0.23	0.83	0.26	0.73	0.48	0.76
Semántica Animales	3.00	4.88	6.00	2.67	-0.87	0.41	0.92	-0.63	0.57	0.70	0.16	0.88	0.17
Fonológica	3.00	4.50	7.00	2.58	-0.62	0.56	0.66	-1.00	0.39	>1	0.17	0.87	0.18
Flexibilidad Cognitiva													
Total Administrados	7.00	7.13	6.75	6.75	-0.19	0.86	0.20	0.45	0.68	0.50	0.53	0.61	0.55
Total Correctas	10.00	7.63	4.25	2.92	0.65	0.54	0.69	1.12	0.34	>1	3.05	0.01	>1
% Correctas	6.00	6.38	3.50	2.42	-0.19	0.86	0.20	0.61	0.59	0.68	1.83	0.05	>1
Total Errores	7.00	6.75	4.25	3.25	0.16	0.88	0.17	0.54	0.63	0.60	1.72	0.11	>1
% Errores	7.00	6.88	4.50	3.17	0.06	0.95	0.06	0.58	0.60	0.65	1.67	0.12	>1
Categorías Completas	10.00	8.75	4.00	4.25	0.64	0.54	0.68	1.13	0.34	>1	2.02	0.05	>1
Total Perseveraciones	9.00	5.25	3.50	3.42	1.11	0.30	>1	0.98	0.40	>1	1.31	0.22	>1
% Perseveraciones	10.00	5.25	3.75	3.25	1.37	0.21	>1	1.02	0.38	>1	1.59	0.14	>1

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), t=t de Student modificada

Tabla AII.2.5. Comparación del caso único con los grupos con SW y SD en conducta y emoción

Variables	1.1Mb	Media			1.1Mb <i>t</i>								
					vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
		1.5Mb	1.8Mb	SD	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Puntuaciones Índice													
Índice Global de Problemas	58.00	54.50	53.00	46.25	0.20	0.85	0.21	0.94	0.42	>1	1.45	0.18	>1
Índice de Problemas Emocionales	60.00	52.13	49.25	43.58	0.47	0.65	0.50	1.92	0.15	>1	2.15	0.05	>1
Índice de Problemas Conductuales	51.00	54.13	52.75	50.08	-0.20	0.85	0.21	-0.28	0.80	0.31	0.10	0.92	0.10
Índice de Funciones Ejecutivas	59.00	55.75	57.25	49.42	0.26	0.80	0.28	0.39	0.72	0.44	1.02	0.70	>1
Índice de Recursos Personales	46.00	44.38	36.25	39.25	0.13	0.90	0.14	1.09	0.36	>1	0.50	0.63	0.52
Escalas Clínicas													
Depresión	56.00	57.13	51.75	45.92	-0.04	0.97	0.04	0.50	0.65	0.56	1.65	0.13	>1
Ansiedad	57.00	57.25	52.50	43.08	-0.01	0.99	0.01	1.21	0.31	>1	1.75	0.11	>1
Ansiedad Social	48.00	42.00	45.50	43.00	0.59	0.57	0.63	0.36	0.74	0.40	0.50	0.63	0.52
Quejas Somáticas	71.00	50.50	48.25	48.50	2.46	0.04	>1	2.27	0.11	>1	2.70	0.02	>1
Problemas de Atención	61.00	58.38	61.50	52.92	0.26	0.80	0.28	-0.09	0.93	0.10	0.78	0.45	0.81
Hiperactividad	51.00	53.75	55.75	47.83	-0.30	0.77	0.32	-1.37	0.26	>-1	0.39	0.70	0.41
Problemas de Control de la Ira	55.00	56.50	49.50	49.58	-0.08	0.94	0.09	0.47	0.67	0.53	0.55	0.59	0.57
Agresión	43.00	52.25	54.50	49.00	-0.67	0.52	0.71	-1.04	0.38	>-1	-0.65	0.53	0.68
Conducta Desafiante	52.00	50.75	53.75	53.00	0.12	0.91	0.13	-1.25	0.30	1.40	-0.09	0.93	0.09
Comportamiento Inusual	53.00	63.25	69.00	50.92	-0.65	0.54	0.69	-0.59	0.60	0.66	0.25	0.81	0.26
Escalas Adaptativas													
Problemas de Regulación Emocional	54.00	56.25	53.50	46.58	-0.15	0.89	0.16	0.06	0.96	0.07	0.82	0.43	0.85
Rigidez	61.00	49.13	52.00	50.83	1.12	0.30	1.19	1.10	0.35	>1	0.84	0.42	0.87
Aislamiento	54.00	59.75	80.75	55.42	-0.34	0.74	0.36	-2.23	0.11	>1	-0.16	0.88	0.17
Integración Social	48.00	45.75	38.75	38.58	0.20	0.85	0.21	0.86	0.94	0.96	0.67	0.52	0.70
Inteligencia Emocional	46.00	52.88	36.25	41.75	-0.68	0.52	0.72	2.56	0.05	>1	0.32	0.76	0.33
Disposición al Estudio	47.00	38.75	40.50	44.83	0.45	0.67	0.48	1.00	0.39	>1	0.23	0.82	0.24

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), t=t de Student modificada

Tabla AII.2.6. Comparación entre caso clínico y grupos con SW y SD en la conducta adaptativa

Variables	1.1Mb	Media			1.1Mb <i>t</i>								
		1.5Mb	1.8Mb	SD	vs. 1.5Mb			vs. 1.8Mb			vs. SD		
					<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Áreas													
Comunicación	1.00	3.88	2.75	3.17	-0.84	0.43	0.89	-0.92	0.43	>1	-0.60	0.56	0.62
Habilidades Académicas	8.00	1.00	1.50	1.75	6.66	<.001	>1	5.81	.001	>1	4.22	<.01	>1
Autodirección	8.00	6.50	3.00	3.50	0.39	0.71	0.41	1.83	0.17	>1	1.03	0.33	>1
Ocio	8.00	6.75	2.25	5.17	0.39	0.71	0.41	2.06	0.13	>1	0.58	0.57	0.60
Social	9.00	8.88	5.00	5.92	0.05	0.96	0.05	1.32	0.28	>1	0.58	0.57	0.60
Uso Recursos Comunitarios	8.00	3.88	3.50	3.75	1.05	0.33	>1	1.34	0.27	>1	0.99	0.34	>1
Vida en el Hogar	14.00	7.50	6.50	8.00	1.94	.005	>1	1.73	0.18	>1	1.22	0.25	>1
Salud y Seguridad	10.00	6.00	3.25	4.00	1.05	0.33	>1	2.29	0.11	>1	1.23	0.24	>1
Autocuidado	4.00	4.50	2.50	3.33	-0.17	0.87	0.18	1.04	0.38	>1	0.18	0.86	0.19
Puntuaciones Índice													
Conceptual	76.00	66.63	59.50	62.33	0.92	0.39	0.41	2.25	0.11	>1	0.95	0.36	0.99
Social	90.00	86.88	67.25	74.75	0.30	0.77	0.82	1.60	0.21	>1	0.62	0.55	0.65
Práctico	91.00	72.38	62.25	69.08	1.31	0.23	0.24	3.12	.005	>1	0.99	0.34	>1
Conducta Adaptativa General	85.00	71.63	61.50	66.42	1.12	0.30	0.32	2.54	.005	>1	0.96	0.36	0.99

Nota: síndrome de Down (SD); síndrome de Williams (SW), *t=t* de Student modificada