

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

Departamento de Ciencias Ambientales

Instituto de Neurociencias



**MEMORIA EN PACIENTES CON HIPERPLASIA ADRENAL
CONGÉNITA BAJO TRATAMIENTO CON CORTICOIDES**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO**

(Opción Neurociencias)

Presenta

Olga Inozemtseva

Comité Tutelar:

Dra. Esmeralda Matute Villaseñor (Directora)

Dr. Jorge Juárez González

Dra. Julieta Ramos Loyo

Guadalajara, Jal.

Enero de 2005

...puedes heredar la riqueza, pero nunca la sabiduría. Para la mayoría de nosotros, la sabiduría se adquiere mediante la experiencia y aprendizaje. Si vivimos lo suficiente, la sabiduría nos alcanza generalmente en algún punto del camino. Pero, como recomendaba un granjero de Iowa, el truco está en adquirir la sabiduría antes de envejecer.

H. Jackson Brown, Jr.

¿Qué sentido tiene la vida, si no es el de luchar por causas nobles y hacer de este mundo enredado un lugar mejor para aquellos que vivirán en él después de que nos hayamos ido?

Winston Churchill

Dedico este trabajo a mi familia:

A ti, Jorge, por tu amor, comprensión, apoyo incondicional e inmensa ayuda. Gracias por tus regaños, consejos y por ver siempre dos pasos más allá de lo presente.

A ti, pequeña Alexandra, porque eres un motivo adicional para seguir adelante y siempre estar en forma.

A mis padres Tatiana y Gregorio, a mi abuela Alexandra, quienes, a pesar de estar muy lejos, nunca me dejaron de apoyar y ayudarme.

Quiero agradecer a las personas cuya participación fue invaluable para la realización del presente trabajo:

La *Dra. Esmeralda Matute*, por la dirección de este trabajo, por transmitir sus valiosos conocimientos en Neuropsicología básica y clínica, por ser siempre justa y comprensiva, por estar conmigo en las buenas y en las malas.

El *Dr. Jorge Juárez*, por haberme mostrado la magia de la investigación, conocimientos en la metodología científica y distintas ramas de las Neurociencias, así como por haber orientado este proyecto.

La *Dra. Julieta Ramos*, por sus consejos, críticas, apoyo e interés en esta tesis.

A todos los investigadores del Instituto de Neurociencias: *Dr. Víctor Alcaraz*, *Dr. Emilio Gumá*, *Mtro. Daniel Zarabozo*, *Mtro. Sergio Meneses*, *Dr. Andrés González*, *Dra. Marisela Hernández* y *Dr. Miguel Ángel Guevara*, quienes participaron de manera muy significativa en alguna etapa mi formación académica.

A los doctores *Miguel Ángel Aceves* y *Lourdes Ramírez Dueñas*, por su apoyo y ayuda para poder conformar la muestra de pacientes.

A mis amigos y compañeros: *Araceli Sanz*, *Lupita Morales*, *Teresita Montiel*, *Fabiola Gómez*, *Soledad Guajardo*, *Ana Luisa González*, *Maricela Virgen*, *Claudia Amezcua*, así como *Marina K.*, *Olga E.*, *Natalia B.*, *Tatiana Ch.*, *Ana M.* y *Elena D.*, por su amistad, ayuda, interés y apoyo.

De manera muy especial quiero agradecer a:

Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara y Centro de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN

La Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) es una patología genética caracterizada por un perfil hormonal específico manifestado principalmente por falta en la síntesis de los gluco- y mineralocorticoides, niveles altos de la CRH, ACTH y una sobreproducción de andrógenos. Los pacientes con esta enfermedad se encuentran bajo el tratamiento crónico con cortisol para sustituir el déficit de los glucocorticoides y disminuir la producción de andrógenos en el organismo.

El estudio de las características cognoscitivas en estos pacientes hasta la fecha se ha enfocado principalmente a establecer una relación entre el efecto androgénico durante el desarrollo fetal y la masculinización conductual y cognoscitiva en niñas y mujeres con HAC. Así mismo, se ha reportado una incidencia significativamente más alta de conductas típicas masculinas y más baja de las femeninas en niñas y mujeres con HAC comparadas con sus controles sanas. Igualmente, se ha descrito un mejor desempeño en tareas de orientación espacial y una mayor prevalencia de trastornos de aprendizaje de tipo verbal y del lenguaje que en niñas sanas entre otras características.

Por otro lado, no se ha estudiado el efecto del tratamiento sobre las funciones cognoscitivas, particularmente sobre la memoria declarativa en estos pacientes. Dado que, se ha visto que el cortisol en concentraciones elevadas o su administración exógena que no corresponde a las necesidades fisiológicas del organismo puede ser citotóxico para el Sistema Nervioso Central (SNC), sobre todo para el hipocampo y producir un deterioro en la memoria declarativa.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la memoria declarativa en pacientes con HAC, así como determinar su perfil neuropsicológico. A de existir las alteraciones en la memoria, diferenciarlas de un posible déficit cognoscitivo general.

Se identificaron 14 niñas con HAC (GHAC) de 6 a 16 años de edad quienes se encontraban bajo tratamiento con cortisol. El grupo control (GC), formado por 14 participantes sanas, se pareó con el GHAC por edad, género, grado escolar y tipo de escuela, a la cual asisten. A los sujetos se les aplicaron el WISC-RM y la ENI para determinar su perfil neuropsicológico. De esta misma muestra, se eliminaron 3 niñas con un CI total por debajo de 90 puntos y sus respectivos controles. A los 11 sujetos restantes se les aplicaron dos pruebas de memoria que son TOMAL y una prueba de memoria de trabajo constituida por tres tareas: conteo de vocales, categorización semántica y combinada (conteo de vocales y categorización semántica).

En cuanto al nivel intelectual de las pacientes encontramos que el GHAC obtuvo un CI total significativamente más bajo que el GC. En el perfil neuropsicológico del GHAC como áreas más bajas se manifestaron: lenguaje, lectura, escritura, habilidades metalingüísticas, habilidades espaciales y memoria. En el TOMAL las diferencias significativas entre los grupos, a favor del GC, se observaron en los índices: de memoria compuesto, de memoria verbal y de aprendizaje; en las subpruebas: recuerdo selectivo de palabras y memoria secuencial visual. En la tercera tarea de la prueba de memoria de trabajo encontramos que el GHAC presentó un número de aciertos significativamente más

bajo en la parte de la clasificación semántica, y un tiempo de reacción significativamente más lento que el GC en la parte de conteo de vocales.

En conclusión, consideramos que las pacientes con HAC presentan un perfil cognoscitivo específico y no un déficit cognoscitivo general. Las áreas bajas dentro de su perfil neuropsicológico se relacionan con las funciones verbales: manejo de las relaciones lógico-gramaticales, comprensión de la lectura de oraciones y en voz alta, longitud de la expresión escrita, coherencia narrativa y habilidades metalingüísticas, así como en la memoria verbal. Cabe mencionar que las dificultades presentadas por las pacientes con HAC son independientes del nivel del CI total de los sujetos. El CI total de las pacientes con HAC a pesar de que es significativamente más bajo que el CI de sus controles, se encuentra dentro del rango "normal" y presenta una distribución normal. Consideramos que nuestras pacientes presentan dificultades en la memoria declarativa que se manifiestan a través de una mayor pérdida de información durante el proceso de recuerdo. Estas dificultades se asocian con varios factores, entre los cuales podemos mencionar las condiciones fisiológicas de los sujetos (el tratamiento y la enfermedad), la complejidad de la tarea y el tipo de información que se tiene que memorizar.

ABSTRACT

The Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a genetic pathology with a specific hormonal profile. This profile is characterized by lack in the synthesis of glucocorticoids and mineralocorticoids, high levels of CRH, ACTH and androgenic overproduction. The CAH patients receive chronic treatment with corticoids with the aim to replace the hormonal deficit and to decrease the androgenic overproduction. The study of cognitive functions in CAH patients up to date has been focused mainly to establishing a relationship between the androgenic effect during the early development and the behavioral and cognitive masculinization in CAH girls and women. Furthermore, many studies have reported that CAH girls and women show a higher incidence of typical masculine behavior and a lower incidence of femininity compared with their controls. It has been described that CAH girls have a higher execution in spatial orientation tasks and show learning and language disabilities more frequently than healthy girls, besides other differential characteristics.

On the other hand, the effect of corticoids treatment on the cognitive functions, particularly on the declarative memory in these patients has not been studied at the present time. It is well known that cortisol in high concentrations or its exogenous administration that no corresponds to the physiological demand of the organism can be cytotoxic in the Central Nervous System (CNS), particularly in the hippocampus, which can produce a deficit in the declarative memory. Therefore, the objective of the present work was to assess the declarative memory in CAH patients and differentiate its possible alterations from a possible general cognitive deficit as well as to determine its neuropsychological profile.

Fourteen CAH participants (CAHG) from 6 to 16 years old receiving cortisol treatment were assessed. The subjects were matched with fourteen healthy girls (CG) by age, school grade and school type. The WISC-RM and the ENI were used to determine the neuropsychological profile and the TOMAL and a working memory test were used to assess the memory performance. In the same sample, 3 CAH girls with full IQ < 89 points and their respective controls were excluded for the memory assessment. The working memory test consists from three tasks: vowels counting, semantic categorization and a mixed task (vowel counting and semantic categorization).

With respect to the intellectual level, we found that the CAHG obtained a Full IQ significantly lower than the CG. The cognitive profile showed that the lowest areas in the CAHG were the following: language, reading, writing, metalinguistic abilities, spatial abilities and memory. The significant differences between groups (CG > CAHG) were observed in following TOMAL indexes: Composite Memory, Verbal Memory, Learning; in the TOMAL subtests: word selective reminding and visual sequential memory. In the working memory test we found that the CAHG showed significantly lower number of correct answers than the CG in the semantic classification part of the third task. In addition, CAHG presented a reaction time significantly slower than the CG in the vowels counting part of this third task.

In conclusion, we consider that CAH patients present a specific cognitive profile and not a general cognitive deficit. The low areas of their neuropsychological profile were associated to the verbal functions: management of logical-grammatical relations,

reading comprehension of sentences and text reading aloud, length of the writing utterance, narrative coherence and metalinguistic abilities, as well as the verbal memory. Apparently the difficulties presented by the HAC patients are independent of the Full IQ level. In spite of the CAH patients IQ, was significantly lower than the CG IQ, is inside the "normal" rank and presents a normal distribution. We consider that our patients present difficulties in the declarative memory that are manifested through a greater information loss that their controls during the reminding process. These difficulties are associated with various factors such as the physiological conditions of the subjects (the pharmacological treatment and the pathology), the task complexity and the type of information that they have to memorize.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
SECCIÓN 1. ANTECEDENTES TEÓRICOS	
I. HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA	9
1.1 Definición y mecanismos de producción de la hiperplasia adrenal congénita	5
1.2 Características físicas, cognoscitivas y comportamentales de los pacientes con HAC	7
1.2.1 Características físicas	7
1.2.2 Características cognoscitivas	9
1.2.2.a Introducción	9
1.2.2.b Nivel intelectual	10
1.2.2.c Funciones cognoscitivas	11
Lenguaje	11
Trastornos de aprendizaje	13
Lateralización cerebral	14
Habilidades espaciales	15
Atención	16
Otras habilidades cognoscitivas	17
1.2.2.d Características comportamentales.	18
1.3 Tratamiento	21
1.4 Efecto de corticoides sobre el comportamiento animal y funciones cognoscitivas en humanos	22
1.4.a Efecto de corticoides sobre el comportamiento animal	22
1.4.b Efecto de los esteroides adrenales sobre procesos cognoscitivos en humanos	23
II. MEMORIA HUMANA	29
1.1 Definición y clasificación	29
1.2. Sistemas cerebrales involucrados en la memoria	31
1.2.a Sistemas cerebrales en la memoria declarativa	31
1.2.b Sistemas cerebrales de memoria no declarativa	32
1.3 Acción de los corticosteroides sobre las estructuras cerebrales involucradas en la memoria declarativa.	32
SECCIÓN 2. TRABAJO EXPERIMENTAL	
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	38
IV. METODOLOGÍA	39
1.1 Sujetos	39
1.2 Pruebas	42
1.3 Procedimiento	48
1.4 Análisis estadístico	49
V. RESULTADOS	50
1.1 Parte 1	50
1.1.1 Resultados del WISC-RM	50
1.1.2 Resultados de la ENI	52
1.2 Parte 2	58

V.2.1 Resultados del WISC-RM	59
V.2.2 Resultados de la ENI	64
V.2.3 Resultados del TOMAL	67
V.2.4 Resultados de la prueba de Memoria de Trabajo	67
SECCIÓN 3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	
VI. DISCUSIÓN	73
VI.1 Nivel intelectual	73
VI.2 Perfil Neuropsicológico	76
VI.3 Memoria	80
VII. CONCLUSIONES	90
BIBLIOGRAFÍA	91

INTRODUCCIÓN

Se ha descrito ampliamente en la literatura que diferentes tipos de hormonas desempeñan un papel importante en la diferenciación sexual, el desarrollo de las funciones cognoscitivas, la conducta y la organización funcional cerebral. Se ha visto que existen diferentes habilidades cognoscitivas sexualmente dimórficas, donde los hombres muestran ventaja en habilidades espaciales y matemáticas, mientras que las mujeres son mejores en habilidades verbales, velocidad y precisión en la percepción visual, así como en habilidades de motricidad fina (Becker, 1992). Variaciones en los niveles de hormonas sexuales tienen efecto sobre estas habilidades. De esta manera, las niñas expuestas durante el desarrollo prenatal a niveles altos de andrógenos presentan un incremento en las habilidades espaciales (Cole-Harding y cols., 1988), masculinización en el patrón del funcionamiento auditivo (McFadden, 1998) e incremento en la velocidad de rotación mental que niñas quienes tenían niveles normales de testosterona prenatal (Grimshaw y cols., 1995). De la misma manera, se ha reportado la participación de la testosterona en la conducta agresiva (Berenbaum y Resnick, 1997) y se ha visto un decremento en la conducta maternal (Dittmann y cols., 1990) y en la del cuidado de los menores (Leveroni and Berenbaum, 1998) en niñas con exposición temprana a los andrógenos. Geschwind y Galaburda (1987) propusieron que la exposición temprana a la testosterona puede tener un impacto significativo sobre la organización funcional y estructural del cerebro, principalmente con relación a la lateralización hemisférica. En los adultos sanos, niveles altos de ACTH se han asociado a un decremento en el tiempo de reacción en tareas de atención visual (Ward y cols., 1979). Finalmente, el cortisol en concentraciones altas puede tener un efecto tóxico sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), particularmente sobre el hipocampo, y por lo tanto afectar la memoria declarativa (Lupien y McEwen, 1997).

La Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) es una patología genética que se caracteriza por un perfil hormonal específico y que al parecer modifica las funciones cognoscitivas de los pacientes. Por lo tanto, esta enfermedad puede ser un modelo fisiológico para el estudio de la relación que existe entre las hormonas y funciones cognoscitivas y comportamentales en humanos.

Las investigaciones previas donde se han analizado las funciones cognoscitivas y el comportamiento de los pacientes con HAC se han enfocado principalmente al estudio de las modificaciones de éstos como consecuencia de la exposición temprana de los pacientes a los niveles altos de los andrógenos. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto del tratamiento crónico con cortisol sobre las funciones cognoscitivas y el comportamiento debido al efecto citotóxico del cortisol para el SNC en estos pacientes.

Por lo tanto, el objetivo principal del presente trabajo fue evaluar el efecto del tratamiento con glucocorticoides, aunado a las condiciones fisiológicas de los pacientes con HAC, sobre funciones cognoscitivas. A través de las pruebas neuropsicológicas determinamos el perfil neuropsicológico, incluyendo el nivel intelectual, y evaluamos la memoria declarativa de estos pacientes. Elegimos la memoria declarativa como uno de los objetos del estudio, dado que se ha visto que la formación de un recuerdo declarativo requiere de la participación del hipocampo, el cuál, a su vez, contiene una gran concentración de receptores para los glucocorticoides, lo que lo hace vulnerable al efecto de éstas hormonas. Más aun, diferenciamos las alteraciones en la memoria declarativa de un probable déficit cognoscitivo general.

Con este trabajo pretendemos contribuir al estudio de las características cognoscitivas de la HAC y aportar el conocimiento al área de Neurociencias que abarca la relación entre las funciones cognoscitivas y las hormonas.

A continuación describiremos la forma en que se organizó el contenido del presente trabajo:

- Primera sección: se incluyen los antecedentes teóricos de la investigación, específicamente los capítulos de Hiperplasia Adrenal Congénita y memoria humana. En el primero se describen cuáles son los mecanismos de producción de la HAC, su incidencia, etiología y patogénesis, así como, las características físicas, cognoscitivas y comportamentales de los pacientes con esta enfermedad. También se menciona acerca del tratamiento que reciben pacientes con HAC y el efecto del cortisol sobre funciones cognoscitivas, particularmente la memoria declarativa. En el segundo capítulo se habla sobre los tipos de memoria, las estructuras cerebrales involucradas en la memoria

declarativa y mecanismos celulares que subyacen el efecto tóxico de corticosteroides sobre el SNC.

- Segunda sección: se plantea el problema a investigar, los objetivos, las hipótesis, las variables y el tratamiento estadístico que se aplicó para analizar los resultados. Se describe la metodología y se presentan los resultados.
- Tercera sección: se expone la discusión, posible explicación y conclusiones de los resultados obtenidos. Así mismo, se plantean algunas preguntas que quedaron pendientes.

Sección 1

Antecedentes

I. Hiperplasia Adrenal Congénita

II. Memoria humana

I. HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA

I.1 Definición y mecanismos de producción de la hiperplasia adrenal congénita.

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un desorden genético autosómico recesivo asociado a una alteración en los genes responsables de la síntesis de alguna de las cinco enzimas que intervienen en la síntesis de hormonas de la corteza de la glándula suprarrenal (glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales).

Se distinguen seis formas de HAC dependiendo del tipo de enzima que se encuentre afectada. El mecanismo de producción de esta enfermedad es común para las seis formas de la HAC y consiste en un déficit en la síntesis de mineralocorticoides y/o glucocorticoides. La síntesis insuficiente de cortisol está ligada a una secreción excesiva de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) secretadas por el hipotálamo y la hipófisis, respectivamente. La sobreproducción de estas hormonas estimula la corteza de la glándula suprarrenal y conlleva a un incremento en la síntesis de los precursores de las hormonas (en la gran mayoría de los casos son precursores de los esteroides sexuales) que no requieren de la presencia de la enzima afectada. Los precursores de los esteroides sexuales se convierten a andrógenos más activos – testosterona y dihidrotestosterona y en un menor grado a los estrógenos – estrona y estradiol fuera de la glándula suprarrenal (Speiser, 2001). En la figura I.1 se muestran las rutas metabólicas de conversión de colesterol a las hormonas de la glándula suprarrenal. En el caso de alteración de las enzimas marcadas con los números románicos (I-VI) se produce uno de los seis tipos de la HAC. El déficit en las enzimas 21 α -hidroxilasa /P450c21/ (I y II) y 11-hidroxilasa /P450c11B/ (III) bloquea las rutas metabólicas hacia la aldosterona y el cortisol dando paso a la síntesis de los andrógenos. El déficit en la enzima IV elimina mineralocorticoides y en la VI bloquea completamente las tres rutas de conversión de colesterol, mientras que la alteración en la enzima V

obstruye el paso hacia el cortisol y los andrógenos dejando libre la vía hacia los mineralocorticoides.

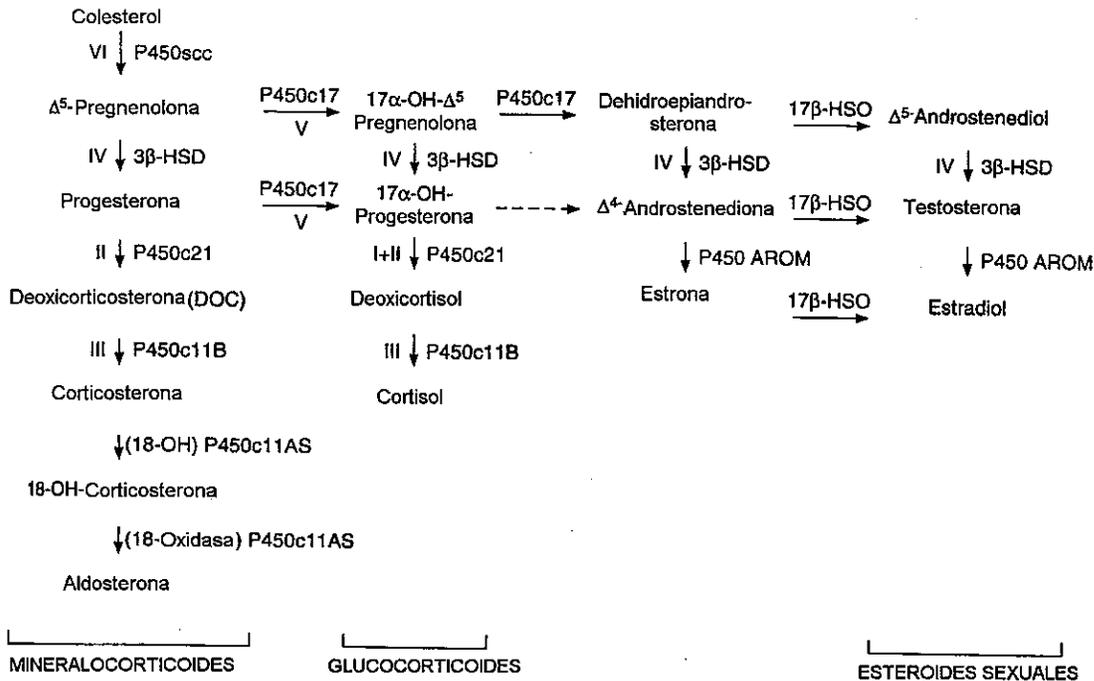


Figura 1.1. La representación en diagrama de las rutas metabólicas de la síntesis de las hormonas suprarrenales. I-VI se refiere a las enzimas cuya deficiencia provoca la HAC: (I y II - P450c21 /21-hidroxilasa/, III - P450c11B /11-hidroxilasa/, IV - 3 beta-HSD /3 beta-hidroxisteroid dehidrogenasa/, V - P450c17 /17-hidroxilasa/, VI - P450scc /). (Conte F.A., Grumbach M.M. Abnormalities of sexual determination and differentiation. En: *Básic and Clinical Endocrinology*. Greenspan y Strewler (eds.), Appleton & Lange: 1997.

La forma más común de la HAC en la clínica (forma clásica de HAC) se caracteriza por la falta de síntesis de 21α-hidroxilasa, enzima involucrada en la síntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides. Se considera que el locus del gen que determina la síntesis de la 21α-hidroxilasa se encuentra en los brazos cortos del cromosoma 6 (Greenspan y Strewler, 1997). La forma clásica de HAC se divide en dos tipos. El primer tipo implica una insuficiencia leve de la 21α-hidroxilasa y deficiencia en la producción de los glucocorticoides, y el segundo tipo se caracteriza por la ausencia completa o casi completa de la enzima 21α-hidroxilasa y por un decremento significativo en la producción de tanto glucocorticoides como mineralocorticoides. El primer tipo de HAC debido a la falta de 21α-hidroxilasa se

llama virilización de genitales simple y el otro - virilización de genitales con pérdida de sal.

La forma clásica de HAC (deficiencia de 21α -hidroxilasa) se presenta en el 95% de los casos de HAC (Greenspan y Strewler, 1997). La incidencia de la HAC debida a deficiencia de la 21α -hidroxilasa se calcula entre 1:14 000 (New, 1995) y 1:15 000 (Speiser, 2001) recién nacidos vivos. Así mismo, Speiser y cols. (1985) reportan que la HAC debida a la deficiencia de la 21α -hidroxilasa se estima en 0.1% de la población general, manifestándose con distinta frecuencia en diferentes naciones. Los mismos autores mencionan que en hispanos y yugoslavos se manifiesta entre 1 y 2% de la población, mientras que en los europeos del este entre 3 y 4%.

1.2 Características físicas, cognoscitivas y comportamentales de los pacientes con HAC.

1.2.1 Características físicas.

La Hiperplasia Adrenal Congénita se caracteriza, como lo habíamos mencionado anteriormente, por una deficiencia de enzimas que intervienen en el metabolismo del colesterol conllevando a una disminución en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, una sobreproducción de andrógenos y un incremento en niveles de CRH y ACTH. Debido a la síntesis excesiva de andrógenos, las niñas con esta enfermedad presentan diferentes grados de androgenización tanto física como cognoscitiva. La androgenización física propicia un grado de virilización variable de los genitales, lo que permite que en la mayoría de los casos ellas sean diagnosticadas al nacimiento. En cambio, los varones rara vez son diagnosticados al nacimiento dado que sus genitales no manifiestan cambios evidentes (New, 1995).

La HAC producida por deficiencia de la enzima 21α -hidroxilasa de tipo I está asociada a un déficit moderado de esta enzima y por lo tanto, presenta alteración solamente en la ruta metabólica de conversión de progesterona a cortisol. Los pacientes con este tipo de HAC producen una cantidad suficiente de aldosterona para prevenir los signos y síntomas de la deficiencia de mineralocorticoides. Los

niveles fetales de andrógenos altos antes de las 12 semanas de gestación provocan diferentes grados de fusión labioescrotal y alargamiento del clítoris en los fetos femeninos. La exposición a los andrógenos después de las 12 semanas de gestación induce solamente clitoromegalia. En los fetos masculinos no se observan anormalidades en los genitales externos al nacimiento. En los pacientes no tratados la virilización continúa después del nacimiento. Entre otras características físicas se observan el crecimiento y la maduración acelerada de la masa ósea, acné, seborrea, incremento en el desarrollo muscular y aparición prematura del vello púbico y axilar (Greenspan y Strewler, 1997).

La HAC de tipo II (con pérdida de sal) se presenta aproximadamente en el 75% de los pacientes con HAC e involucra un déficit más severo de la 21 α -hidroxilasa que se asocia no solamente con una alteración en la conversión de progesterona a cortisol, sino también en la conversión de progesterona a aldosterona (New, 1995). La ausencia de secreción de cortisol y de aldosterona provoca un déficit en electrolitos y flujo de líquidos después del quinto mes de vida y como consecuencia hiponatremia, hipercalcemia, acidosis y deshidratación. La masculinización de los genitales externos en las mujeres afectadas con HAC de tipo II tiende a ser más severa que en las pacientes con HAC de tipo I. Los varones afectados pueden presentar macrogenitosomia. De manera semejante a los pacientes de tipo I, los del tipo II manifiestan el crecimiento y la maduración acelerada de la masa ósea, incremento en el desarrollo muscular y maduración sexual prematura, así como la presencia de acné y seborrea (Greenspan y Strewler, 1997).

La función reproductiva de las mujeres con HAC está afectada y los problemas relacionados con ésta empiezan a manifestarse desde la adolescencia. Los problemas en la función reproductiva se relacionan por una parte, con trastornos en el desarrollo psicosexual y la presencia de los genitales ambiguos, y por otra, con la especificidad del perfil hormonal. La edad del inicio de la menarquía en las niñas con HAC es más tardía que en las niñas sanas (Helleday y cols., 1993). Las mujeres y las niñas con HAC con frecuencia presentan síntomas clínicos del síndrome de ovarios poliquísticos incluyendo quistes múltiples de ovarios, ciclos anovulatorios,

sangrados irregulares y síntomas hiperandrogénicos (Speiser, 2001). Así mismo, en su perfil hormonal se observa un incremento en los niveles de la hormona luteinizante (LH) (Ghizzoni y cols., 1996; Shima y cols., 2000) y de estradiol (Levin y cols., 1991) al compararlas con sus controles sanas (LH) como respuesta a niveles altos de la GnRH. Los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) se encuentra en las mismas concentraciones que en las niñas sanas. Mientras que la relación FSH/LH es más baja comparada con el grupo control femenino y no difieren del grupo control masculino, igual que los niveles de la LH (Belgorosky y cols., 1996).

Los resultados sugieren que la androgenización fetal y perinatal afectan la secreción de la LH, aún cuando los niveles de andrógenos están disminuidos por el tratamiento.

1.2.2 Características cognoscitivas.

1.2.2.a Introducción.

Se ha observado en múltiples estudios que existe una relación estrecha entre el efecto de las hormonas, incluyendo los andrógenos, y cambios comportamentales. En animales, la androgenización durante el desarrollo temprano se ha relacionado con alteraciones permanentes en la organización estructural y funcional de distintas regiones cerebrales sensibles a la acción de los esteroides. Como consecuencia, estos cambios en las hembras promueven un patrón masculino en el comportamiento y en la organización cerebral (c.f. Bachevalier y Hagger, 1991; Gorski y Jacobson, 1981; Roof y Havens, 1992). Además, los niveles altos de andrógenos durante el periodo crítico del desarrollo temprano facilitan las habilidades para el procesamiento de la información espacial. Las habilidades espaciales en varias especies de mamíferos incluyendo al humano, se consideran como habilidades sexualmente dimórficas, los machos generalmente ejecutan mejor que las hembras tareas que comprenden procesamiento y memorización de la información espacial tales como el aprendizaje de rutas en un ambiente desconocido (Beatty, 1984; Williams y Meck, 1991).

En los humanos, el efecto de los andrógenos o de otros esteroides sobre el SNC durante el desarrollo temprano puede influir en la orientación sexual, tipo de

juego en la infancia y en la manifestación de la conducta agresiva (Hampson y Kimura, 1992). Además, existen evidencias de que los andrógenos juegan un papel muy importante en el desarrollo de las habilidades espaciales. Grimshaw y cols. (1995) reportaron una correlación positiva entre los niveles de testosterona en el líquido amniótico y las capacidades de rotación mental en las niñas de edad escolar.

Así, en pacientes con HAC tanto las condiciones fisiológicas como el tratamiento que reciben, pueden determinar la especificidad de las características cognoscitivas. Los trabajos dedicados al estudio de estas características por lo general abordan aspectos parciales del perfil cognoscitivo. Principalmente se han estudiado los niveles del cociente intelectual (CI), frecuencia y tipo de problemas de aprendizaje y de lenguaje, lateralización hemisférica, variaciones en los niveles de atención y las características relacionadas con la masculinización de las niñas con HAC por la acción de los andrógenos.

1.2.2.b Nivel intelectual

En la literatura existe discrepancia en los hallazgos relacionados con el CI total. Al comparar pacientes con HAC de ambos sexos con las normas de población, algunos autores (Money y Lewis, 1966; Perlman, 1973; Baker y Ehrhardt, 1974; McGuire y cols., 1975; Wenzel y cols., 1978) reportan un incremento en el CI total, sin embargo en los 4 primeros reportes asocian este incremento a un CI total también elevado en los hermanos y/o padres de los pacientes integrantes de sus muestras, sugiriendo la presencia de un factor hereditario que interviene en el incremento del nivel intelectual de estos pacientes. Otros autores encuentran un decremento en el CI total. Por ejemplo, Helleday y cols. (1994) compararon el CI de 22 mujeres con HAC de 17 a 34 años de edad con un grupo control constituido por 22 mujeres sanas pareadas por edad y región del nacimiento. Finalmente, Hampson y cols. (1998), Sinforiani y cols. (1994), Kelsco y cols. (1999) reportan ausencia de diferencias significativas en el CI total al comparar el grupo con HAC con un grupo control formado por los hermanos sanos de los pacientes (Hampson y cols., 1998), o

bien, con los sujetos controles seleccionados de la población abierta (Sinforiani y cols., 1994; Kelsco y cols., 1999).

En cuanto al CI verbal y de ejecución, determinados a través de la escala de Wechsler, Kelsco y cols. (1999, 2000) reportan un CI verbal significativamente más bajo y un CI de ejecución significativamente más alto en pacientes con HAC comparados con sus controles. Además, la comparación entre los puntajes de ambas escalas ha evidenciado una discrepancia significativa entre el CI verbal y el de ejecución tanto en niñas como en varones a favor del segundo (Kelsco y cols., 1999, 2000; Nass y Baker, 1991a).

Algunos autores han observado que los sujetos con HAC de tipo II - perdedora de sal, tienen un CI más bajo comparados con los pacientes con la forma virilizante simple (tipo I) (Helleday y cols., 1994, Baker y Ehrhardt, 1974; Money y Lewis, 1966; Nass y Baker, 1991b; Wenzel y cols., 1978). Sin embargo, estos resultados pueden deberse a crisis de hiponatremia que son frecuentes en el tipo II de HAC y que se ha señalado que la hiponatremia prolongada tiene un efecto negativo sobre el funcionamiento del SNC y de manera indirecta altera el funcionamiento cognoscitivo (Nass y Baker, 1991a).

Con base en estos resultados es evidente una discrepancia importante entre los datos en cuanto al nivel intelectual de los pacientes con HAC.

1.2.2.c Funciones cognoscitivas.

Lenguaje

El lenguaje es uno de los más complejos procesos cognoscitivos en el ser humano, el cual los neuropsicólogos relacionan con las áreas perisilvianas del hemisferio izquierdo (HI) (Luria, 1986). En pacientes con HAC se ha reportado una mayor prevalencia de problemas de lenguaje que en los niños sanos (Helleday y cols., 1994; Plante y cols., 1996). Estos problemas se han asociado con malformaciones neuroanatómicas en la zona perisilviana del HI a consecuencia de la exposición temprana a los andrógenos. De acuerdo con la teoría de Geschwind y Galaburda (1985), la testosterona durante la vida prenatal tiene un efecto diferencial sobre el desarrollo de los dos hemisferios cerebrales (retrasa el desarrollo del

izquierdo y acelera el del derecho (HD)). En el caso de los pacientes con HAC, la sobreexposición androgénica durante el desarrollo temprano puede retrasar el desarrollo, o incluso, producir alteraciones neuroanatómicas en el HI. Así mismo, Sinforiani y cols. (1994) evaluaron a 15 pacientes con HAC a través de la MRI, y en 4 de ellos encontraron alteraciones en la distribución de la materia blanca en distintas zonas cerebrales predominantemente en el HI y además una atrofia cortical difusa. Nass y cols. (1997) encontraron una alta prevalencia de anomalías en la materia blanca cerebral y atrofia del lóbulo temporal en pacientes con HAC en comparación con los controles. Plante y cols. (1996) observaron un patrón invertido en la asimetría hemisférica ($HI \leq HD$) principalmente en las regiones perisilvianas en los sujetos con HAC, mientras que en los sujetos controles $HI > HD$. En este mismo estudio se reportó un sujeto con HAC con signos de alteración en la migración neuronal en las zonas posteriores del hemisferio izquierdo. Estos hallazgos se han relacionado con una prevalencia más alta de la presencia de problemas de lenguaje en pacientes con HAC que en sus controles. Además, los mismos autores señalan dificultades en el lenguaje en 4 de los 11 pacientes que conforman su muestra. En cambio en el grupo control ningún participante presentó problemas en el lenguaje. Las dificultades de los pacientes fueron detectadas a través de la prueba de evaluación clínica de los fundamentos de lenguaje – revisada (Clinical Evaluation of Language Fundamentals – Revised) que es una prueba usada ampliamente en Estados Unidos para evaluar habilidades tanto del lenguaje expresivo como receptivo en niños de 5 a 15 años con trastornos del aprendizaje. Por otro lado, Helleday y cols. (1994) realizaron un estudio donde determinaron el perfil cognoscitivo de 22 mujeres con HAC de 17 a 34 años de edad. Las sujetas fueron evaluadas con tareas relacionadas con funciones verbales, visuo-espaciales, visuo-motoras, de dependencia del campo, aritméticas y de razonamiento lógico-inductivo. No observaron diferencias significativas entre el grupo con HAC y el grupo control en ninguna tarea aplicada, sin embargo, al comparar el nivel de ejecución de las mujeres con HAC entre sus habilidades verbales y las otras habilidades evaluadas (visuales, aritméticas y lógicas) encontraron un desempeño significativamente más bajo en las habilidades verbales.

Los autores sugieren que los pacientes con HAC muestran una inferioridad de las habilidades verbales vs. las no verbales.

Por lo expuesto, podemos concluir que los pacientes con HAC presentan una prevalencia más alta de problemas del lenguaje que los niños sanos. Los problemas del lenguaje se han asociado con alteraciones hormonales de estos pacientes y como consecuencia de modificaciones del SNC.

Trastornos de aprendizaje

El interés para el estudio de los trastornos de aprendizaje en sujetos con HAC es relativamente reciente y se basó en dos diferentes perspectivas. La primera se relaciona con las condiciones fisiológicas de los pacientes con HAC. Dado que estos con frecuencia pueden presentar crisis hiponatémicas, hipotensión, hipoglucemia y desequilibrio de electrolitos por falta de la síntesis de mineralocorticoides, y como consecuencia manifestar alteraciones del SNC, disminución en el CI total y problemas cognoscitivos. La segunda perspectiva se deriva de la hipótesis de Geschwind y Galaburda acerca del efecto de los andrógenos sobre el desarrollo de los hemisferios cerebrales. La exposición temprana a niveles altos de andrógenos puede retrasar el desarrollo del HI e inducir problemas en el lenguaje y el aprendizaje de tipo verbal, así como invertir la dominancia manual en pacientes con HAC (Berenbaum, 2001).

Hemos encontrado tres estudios donde se apoya la presencia de una incidencia más alta para la manifestación de problemas de aprendizaje de tipo verbal en pacientes con HAC comparados con los sujetos sanos (Donaldson y cols., 1994; Nass y Baker, 1991b; Plante y cols., 1996). Donaldson y cols., (1994) relacionan los problemas de aprendizaje con la severidad de la enfermedad, por lo tanto, su impacto sobre el desarrollo del SNC y la calidad del tratamiento. Nass y Baker, (1991b) para determinar la frecuencia de manifestación de problemas de aprendizaje en pacientes con HAC, tomaron como medida la discrepancia entre el CI verbal y el CI de ejecución. Los autores encontraron que 18 mujeres con HAC presentaron una discrepancia (CI verbal < CI de ejecución) significativamente más grande que el grupo control formado por 27 mujeres sanas. Además, los pacientes con la forma

virilizante simple manifestaron una incidencia de trastornos de aprendizaje significativamente más alta y un CI total significativamente más alto que los pacientes con la forma perdedora de sal. Estos hallazgos podrían ser contradictorios con lo que se esperaría, sin embargo, los autores los interpretan en el sentido de que los pacientes con pérdida de sal sufren una mayor afectación del SNC y presentan un déficit cognoscitivo general en comparación con los sujetos con la forma virilizante simple. Finalmente, Plante y cols. (1996) relacionan la presencia de los problemas, tanto de lenguaje como de aprendizaje de tipo verbal, con un patrón atípico de la asimetría cerebral en las regiones perisilvianas en la mayoría de los pacientes evaluados. En los sujetos del grupo con HAC el hemisferio izquierdo era del mismo tamaño o incluso más chico que el derecho, mientras que en los sujetos controles el hemisferio izquierdo era más grande que el derecho.

Por otro lado, existen estudios donde no se encontró la presencia de los trastornos del aprendizaje en sujetos con HAC (Perlman, 1973; Sinforiani y cols., 1994). Sinforiani y cols., (1994) evaluaron a 19 pacientes con HAC con distintos instrumentos. De acuerdo con los reportes de los maestros de los participantes, estos no presentan dificultades académicas en escuela, ni tampoco discrepancia entre el CI verbal y el CI de ejecución según la Escala de Inteligencia de Wechsler.

Lateralización cerebral

Como lo habíamos mencionado anteriormente, Geschwind y Galaburda (1987) propusieron que la exposición temprana a la testosterona puede tener un impacto significativo sobre la organización funcional y estructural del cerebro, principalmente con relación a la lateralización hemisférica. Con este enfoque se han realizado estudios sobre la dominancia manual y lateralización hemisférica en pacientes con HAC. Kelsco y cols. (1999) al evaluar 13 pacientes con HAC (6 hombres y 7 mujeres) de 10 a 23 años de edad con el Inventario de Lateralidad de Edimburgo (*Edinburgh Handedness Inventory*), reportaron que los pacientes presentan un coeficiente de lateralidad significativamente más bajo que sus controles, indicando una alta incidencia de dominancia izquierda en estos sujetos. Un año más tarde Kelsco y cols. (2000) repitieron el estudio utilizando la prueba de detección auditiva

(*Gap detection task*) con 17 pacientes con HAC. Los autores obtuvieron los mismos resultados que en el estudio anterior. Los pacientes presentaron una incidencia significativamente más alta de dominancia izquierda que sus controles. De la misma manera, Tirosh y cols. (1993) evaluaron la lateralidad manual y otras funciones cognitivas en 25 pacientes con HAC. Su ejecución la compararon con la de controles zurdos y controles diestros pareados por edad. Los autores observaron que la dominancia izquierda fue evidente en los sujetos con HAC. Además, la ejecución en tareas viso-motoras, de escucha dicótica y fluidez de lectura fue más parecida a la ejecución de los controles zurdos y significativamente diferentes de la ejecución de los controles diestros.

Por otro lado, Helleday y cols. (1994) con el mismo objetivo aplicaron el Test de Escucha Dicótica (*Dichotic Listening Test*), el Inventario de Lateralidad de Edimburgo (*Edinburgh Handedness Inventory*) y Prueba de Destreza Digital (*Finger Tapping Test*) a 33 mujeres con HAC. Los autores reportaron que en el grupo con HAC fueron incluidos 2 ambidiestros y 2 zurdos a diferencia del grupo control donde se incluyeron solamente 2 zurdos. El coeficiente de lateralidad fue ligeramente más bajo en el grupo con HAC en comparación con el grupo control (60.8 vs. 74.9) sin diferencias significativas, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las pruebas aplicadas.

Habilidades espaciales

En humanos, como en otras especies, el comportamiento y las diferencias sexuales del SNC son influenciados por la acción de los andrógenos durante el desarrollo temprano (Kimura y Hampson, 1994). Se ha visto que los hombres tienen una mayor facilidad que las mujeres en el razonamiento matemático y la orientación espacial, especialmente en rotación tridimensional, mientras que las mujeres son mejores que los hombres en habilidades verbales (principalmente en fluidez), memoria, velocidad de percepción visual y reconocimiento de emociones (Berenbaum, 2001). Por lo tanto, la masculinización prenatal es una razón para esperar que las habilidades cognitivas sexualmente dimórficas pueden estar modificadas en pacientes con HAC. Así mismo, Hampson y cols. (1998) analizaron el

desempeño de un grupo de pacientes con HAC (7 niños y 5 niñas) de 8 a 12 años de edad en tareas de orientación espacial y de velocidad de percepción visual. Los autores observaron un desempeño significativamente más alto en la tarea de orientación espacial por parte de las niñas con HAC comparadas con las niñas sanas. Los varones con HAC en la misma tarea obtuvieron los puntajes más bajos que los niños controles. El desempeño de los varones con HAC en esta tarea resultó ser más parecido al desempeño de las niñas controles que al de los niños, aunque las diferencias no resultaron ser significativas. Con relación a las tareas que implican velocidad de percepción visual, Hampson y cols. (1998) encontraron que tanto los niños como las niñas con HAC obtuvieron puntajes más bajos que sus controles sanos. Sin embargo, solo en el caso de las niñas, la diferencia llegó a ser significativa. Los resultados de esta investigación indican que las niñas con HAC muestran un patrón del funcionamiento cognoscitivo masculinizado, dado que su desempeño en tareas sexualmente dimórficas es parecido al desempeño de los varones sanos. Los niños con HAC presentan cierta tendencia hacia la desmasculinización, sin embargo, las diferencias entre los grupos no resultaron significativas. Los resultados de Hampson y cols. coinciden con los obtenidos por Resnick y cols. (1986) donde se observó un desempeño significativamente más alto por parte de las adolescentes con HAC en tareas del Test de Patrones Escondidos (*Hidden Patterns Test*) y de la Prueba de Rotación de Tarjetas y de Rotación Mental (*Card Rotations* y *Mental Rotations*) comparadas con sus hermanas y primas sanas.

Por otro lado, existen otros estudios donde no se encontraron diferencias significativas entre las pacientes con HAC y sus controles en tareas de orientación espacial (c.f. Baker y Ehrhardt, 1974; Helleday y cols., 1994; McGuire, 1975).

Los resultados positivos obtenidos en esta área de estudio indican una masculinización del perfil cognoscitivo de las mujeres con HAC y una tendencia hacia la desmasculinización de los hombres con HAC debida al efecto hormonal como parte de las características fisiológicas de los pacientes con HAC.

Atención

El proceso de atención es un aspecto poco estudiado en pacientes con HAC. Sin embargo, esta área merece un estudio detallado dado que se ha visto que los

niveles altos de ACTH pueden incrementar la atención selectiva visual (Sandman y cols., 1975, 1977). Así mismo, como lo habíamos mencionado anteriormente, los pacientes con HAC presentan los niveles de ACTH elevados debido a la falta de la síntesis de las hormonas de la glándula suprarrenal y por lo tanto, al desequilibrio en la vía de retroalimentación negativa hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal. Por lo tanto, se podría esperar una modificación en procesos de atención en estos pacientes. Hemos encontrado solamente un trabajo con relación a la atención en HAC. Veith y cols., (1985) observaron un decremento significativo en el tiempo de reacción manteniendo la calidad de ejecución en tareas que requieren de atención visual en 6 pacientes adultos con HAC a quienes se suspendió el tratamiento con glucocorticoides 36 horas antes de la evaluación. Los niveles de ACTH de los pacientes se correlacionaron positivamente y de manera significativa con su ejecución. Los resultados obtenidos en esta área indican que puede haber una relación importante entre el perfil hormonal y procesos de atención en pacientes con HAC.

Otras habilidades cognoscitivas

Además de las habilidades cognoscitivas descritas anteriormente, se han estudiado otras funciones cognoscitivas en pacientes con HAC en las que no se ha observado diferencias significativas entre el grupo con HAC y el grupo control. Así mismo, se han evaluado habilidades viso-motoras y viso-perceptuales (Helleday y cols., 1994; Sinforiani, 1994); dependencia del campo, habilidades matemáticas y lógico-inductivas (Helleday y cols., 1994); así como, la memoria verbal y viso-espacial (Sinforiani y cols., 1994).

Es evidente que las condiciones fisiológicas de los pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita determinan un funcionamiento cognoscitivo propio para esta patología, caracterizado por incremento o decremento en el nivel intelectual, discrepancia entre el CI verbal y el CI de ejecución, una incidencia mayor de problemas de lenguaje y de aprendizaje de tipo verbal, un incremento en el proceso de atención y una masculinización de las habilidades cognoscitivas sexualmente

dimórficas. Sin embargo, muchos de estos hallazgos no son contundentes dado que existe discrepancia entre los resultados reportados. Por lo tanto este campo requiere de mayor estudio.

I.2.2.d Características comportamentales.

Se ha reportado que la androgenización durante el periodo del desarrollo temprano, además de influir sobre el funcionamiento cognoscitivo hacia la masculinización o desmasculinización, afecta el comportamiento durante la infancia y/o la adolescencia. Se sabe que el juego en la infancia tiene un papel muy importante en el desarrollo del niño. Las niñas y los niños generalmente presentan diferentes tipos de juegos lo que posteriormente determina la orientación sexual y social de cada individuo. Así mismo, el juego maternal y la conducta de cuidado de los menores se consideran como comportamientos típicos femeninos. En un estudio de Leveroni y Berenbaum (1998) se analizó la conducta de cuidado de los menores en niñas con HAC. Los autores aplicaron cuestionarios a los padres de niños con HAC (23 niñas y 16 niños) sobre su interés por los menores. Se comparó la información recabada en estos cuestionarios con la de sus hermanos (22 niños y 12 niñas). La comparación entre los niños y las niñas controles muestra que las niñas sanas tienen un interés por los menores significativamente mayor que los niños, lo que demuestra que esta conducta es típica del sexo femenino. Al comparar las respuestas a los mismos cuestionarios de las niñas con HAC con las de sus hermanas sanas se reveló una diferencia significativa a favor de las segundas y ausencia de diferencia entre el grupo de los niños con HAC y sus hermanos sanos. Este hallazgo apoya la hipótesis propuesta por los autores de que la influencia de los andrógenos durante el desarrollo temprano puede reprimir algunos aspectos de la conducta femenina.

En un estudio posterior, Berenbaum y cols. (2000) con 23 niñas con HAC de 3 a 12 años de edad, estudiaron el efecto de los niveles altos de andrógenos en el periodo prenatal o postnatal sobre la masculinización y la desfemenización del comportamiento. Los autores encontraron que la presencia de conductas sexualmente atípicas en las niñas (juego con juguetes de niños, presencia de una

respuesta agresiva ante una provocación) se asoció significativamente a la influencia de los andrógenos durante el periodo prenatal. Así mismo, Berenbaum y Resnick (1997) a través de escalas de autoreporte para evaluar la presencia de agresividad en adolescentes y mujeres adultas con HAC reportaron un incremento significativo de la conducta agresiva y relacionaron este dato con la exposición temprana a andrógenos.

El dibujo, igual que el juego, es una actividad importante en el proceso del desarrollo de un niño. De la misma manera, en el dibujo infantil se han reconocido diferencias sexuales en cuanto a los motivos, colores, composición y expresión. Los niños tienden a dibujar los objetos móviles y mecánicos con colores oscuros y fríos utilizando composiciones panorámicas. Mientras que las niñas, prefieren dibujar humanos (especialmente niñas y mujeres), flores y mariposas con colores claros y cálidos (Minamoto, 1985; Mikami, 1995 (citado por Iijima y cols., 2001)). Iijima y cols., (2001) compararon los dibujos realizados por 8 niñas con HAC de 5 años de edad con 12 niños y 17 niñas sanas de la misma edad empleando los índices de masculinización y feminización de dibujos basados en motivos, colores, composición y expresión propios para cada género. Los autores reportan un dimorfismo sexual claro entre los niños y las niñas sanas en cuanto a los índices de masculinización y feminización al no encontrar en sus dibujos características del sexo opuesto, mientras que las niñas con HAC mostraron muchas características masculinas en sus dibujos. El índice de feminización fue significativamente más bajo y el índice de masculinización significativamente más alto en las niñas con HAC al compararlas con los de las niñas sanas. Además, el grupo de las niñas con HAC y el de los niños sanos no fueron significativamente diferentes en el índice de masculinización. Los autores concluyen que la exposición a los andrógenos durante la vida fetal contribuye de manera importante en la formación de las características masculinas en los dibujos infantiles.

Otro punto de interés es la orientación sexual de adolescentes y mujeres con HAC. Se ha observado que mujeres y adolescentes con HAC muestran con mayor frecuencia una tendencia hacia la homosexualidad que las adolescentes y mujeres sanas (Dittman y cols., 1992; Zucker y cols., 1996; Hughes, 1998). Dittman y cols.

(1992) realizaron una entrevista estructurada a 34 adolescentes y mujeres con HAC de 11 a 41 años de edad y a sus 14 hermanas sanas sobre su desarrollo psicosexual y orientación sexual. Los autores reportaron una prevalencia significativamente mayor de fantasías y experiencias bisexuales y homosexuales en mujeres con HAC a diferencia de sus hermanas sanas. Así mismo, encontraron que las hermanas sanas han reportado una incidencia significativamente mayor que las participantes con HAC de las relaciones de noviazgo y experiencias sexuales con parejas hombres. Así como, 20% de las pacientes y 0% de las hermanas sanas mayores de 21 años de edad han tenido experiencias homosexuales. Zucker y cols. (1996) coinciden con los resultados obtenidos por Dittman y cols., (1992) en cuanto a la tendencia de las mujeres con HAC hacia la homosexualidad. Además, observan que las pacientes con HAC se identifican más con el papel masculino en la sociedad que con el femenino, e incluso reportan que durante la infancia no se sentían cómodas con los aspectos de "feminidad" que les asignaban los padres. Continuando con el papel social de las pacientes con HAC, Dittmann y cols. (1990a) a través de una entrevista a las madres de las pacientes y a ellas mismas determinaron que las participantes con HAC reportan con menor frecuencia deseos para tener hijos y prefieren ser profesionistas que amas de casa comparadas con sus hermanas sanas. De la misma manera, Berenbaum (1999) observó que las muchachas con HAC (9 – 19 años de edad) mostraron un incremento en el interés por actividades y carreras típicas masculinas y una disminución en el interés por actividades y carreras típicas femeninas comparadas con sus hermanas y hermanos sanos.

Cabe mencionar que las participantes con la forma perdedora de sal mostraron mayores diferencias con el grupo control que las participantes con la forma virilizante simple en los aspectos tanto de orientación sexual (Dittmann y cols., 1992; Zucker y cols., 1996) como en el papel social (Dittmann y cols., 1990b).

Las manifestaciones comportamentales en pacientes con HAC han sido más estudiadas que las funciones cognoscitivas. Los autores asocian las características comportamentales, que hemos descrito, con los cambios hormonales particularmente con el efecto de sobre exposición a andrógenos durante el desarrollo prenatal, evidenciando una relación estrecha entre los esteroides sexuales y la conducta.

I.3 Tratamiento.

En los pacientes con HAC el tratamiento generalmente se realiza con los agonistas de gluco- o mineralocorticoides tales como prednisona, dexametasona y fludrocortisona. El tratamiento difiere según se encuentre el paciente en una fase aguda o crónica. En la crisis adrenal aguda la deficiencia de cortisol y de aldosterona puede producir hipoglucemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipovolemia, acidosis y shock. En las primeras 24 horas de crisis, dependiendo de los síntomas que presenta el paciente, se le administra la hidrocortisona, fludrocortisona, glucosa y/o solución salina a través de una infusión en dosis elevadas.

Una vez que el paciente se ha estabilizado y se ha establecido el diagnóstico definitivo, se continúa su manejo a través de un tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides que permite el crecimiento, el desarrollo y la maduración de la masa ósea normales. La dosis de la hidrocortisona tiene que ser específica para cada paciente dependiendo de los niveles de los esteroides en plasma y orina, el crecimiento lineal, la maduración de la masa ósea y la virilización de genitales (Greenspan y Strewler, 1997). Los pacientes que presentan HAC del tipo II con pérdida de sal, además del tratamiento con glucocorticoides, necesitan tratamiento con mineralocorticoides por lo que se les administra fludrocortisona (0.05-0.2 mg/d) y se adiciona sal en la dieta (1-3 g/d). La dosis de mineralocorticoides se ajusta dependiendo de la concentración de electrolitos, de la presión sanguínea y de la actividad renal.

Los pacientes con genitales externos ambiguos pueden ser sometidos a cirugía plástica antes de 1 año de vida.

Desde 1986 es posible diagnosticar en útero la HAC a través de la detección de una deficiencia de la 21-hidroxilasa en el líquido amniótico. Ante un diagnóstico temprano, el tratamiento con dexametasona se inicia en la décima semana de gestación o aún antes y se aplica tanto a la madre como al feto. Carlson y cols., (1999) observaron una disminución significativa de la virilización en los bebés femeninos al nacimiento después de administrar prenatalmente dexametasona. Los bebés tratados no diferían en peso, talla ni perímetro cefálico al compararlos con los no afectados. En las madres de estos bebés tampoco se notaron alteraciones por el

tratamiento aplicado, indicando que el tratamiento prenatal con dexametasona podría ser un método efectivo para disminuir los síntomas de la HAC.

Sin embargo, a pesar de que los pacientes con HAC reciben un tratamiento óptimo y vital con cortisol, Berenbaum (2001) considera que estos pueden estar expuestos a un exceso de glucocorticoides dado que es difícil imitar la ritmicidad fisiológica de la producción del cortisol a través de la administración exógena.

I.4 Efecto de corticoides sobre el comportamiento animal y funciones cognoscitivas en humanos.

I.4.a Efecto de corticoides sobre el comportamiento animal.

Se sabe que el hipocampo es una estructura que juega un papel crítico en la actividad mnésica, por lo tanto, se sugiere que la modulación de la actividad del hipocampo por la acción de corticosteroides pudiera tener un efecto sobre los procesos de aprendizaje y memoria en los animales.

El efecto de los esteroides adrenales sobre el sustrato neurológico y la cognición en los animales se ha estudiado tomando en cuenta tres aspectos principales: 1) la modulación del proceso de potenciación a largo plazo (PLP) del hipocampo; 2) estudio del aprendizaje asociativo y 3) exploración de la memoria y orientación espacial que son sensibles a las lesiones en el hipocampo. (Lupien y McEwen, 1997).

En varias investigaciones (c.f. Dubrovsky y cols., 1987; Filipini y cols., 1991) se ha reportado que la inducción de la PLP se bloquea con la administración de corticosteroides. Bennett y cols. (1991) reportaron la existencia de una correlación negativa entre la magnitud de la PLP en la región CA1 del hipocampo y los niveles circulantes de corticosteroides. Un año más tarde, Diamond y cols. (1992) demostraron que la relación entre corticosteroides y PLP muestra un comportamiento en forma de U invertida y no lineal negativo; es decir que para una PLP adecuada se necesita una concentración de hormona óptima, en tanto que para niveles bajos o muy elevados, la PLP se modifica.

En estudios sobre el aprendizaje asociativo en animales se destaca la influencia de los corticosteroides. Por ejemplo, la administración aguda de corticosterona o dexametasona en las ratas acelera la respuesta condicionada para

evitar el shock (Bohus, 1970; Bohus y De Kloet, 1981; Roozendaal y McGaugh, 1996).

En investigaciones acerca de la memoria espacial en ratas también se ha reportado la existencia de un efecto modulador de los corticosteroides. La administración aguda de corticosterona restituye el déficit en la memoria espacial producido al practicar una adrenalectomía en ratas adultas (McCormick y cols., 1995). Sin embargo, la administración de corticosterona a ratas jóvenes provoca un deterioro en esta función (Dachir y cols., 1993). Así mismo, De Quervain y cols., (1998) demostraron que la combinación de glucocorticoides y estrés agudo afectan no solamente los procesos de adquisición y consolidación de la memoria sino también los mecanismos de recuperación de la memoria espacial.

Se ha observado que los corticosteroides también se relacionan con los cambios neuroanatómicos. Se ha reportado que niveles elevados de corticosteroides facilitan la atrofia de las dendritas de las neuronas piramidales de la región CA3 del hipocampo (McEwen, 1994) y promueven una disminución en el número de neuronas piramidales durante el envejecimiento y el estrés crónico (Weiner, 1992).

Es evidente que el efecto de los corticoides sobre los procesos de aprendizaje y memoria en animales está íntimamente relacionado con la concentración circulante de esta hormona, el tiempo de su administración y en el caso de la memoria espacial, con la edad del sujeto.

1.4.b Efecto de los esteroides adrenales sobre procesos cognoscitivos en humanos.

En humanos se ha estudiado ampliamente el efecto de cortisol sobre varios procesos cognoscitivos. Los estudios realizados se han enfocado principalmente al estudio de memoria y atención.

El interés sobre la influencia de los corticosteroides sobre la memoria comenzó a manifestarse después del descubrimiento de los receptores para estas hormonas en el hipocampo.

Uno de los estudios que se realizó en este campo fue hecho por Beckwith y cols. (1986). Los autores midieron el efecto de la administración exógena de

hidrocorticoesterona a una dosis de 5, 10, 20 y 40 mg sobre la memoria. Después de 60 min. de administración oral de la hormona a sujetos se les presentaban varias veces listas cortas de palabras para memorizar seguidas de la evocación de cada lista. Los resultados de este estudio revelaron que la hidrocorticoesterona tiene un efecto sobre la memoria que depende de la dosis y la cantidad de ensayos practicados en cada lista de palabras. Todas las dosis aplicadas facilitaron la evocación de las palabras durante la primera presentación de las listas, mientras que los sujetos quienes recibieron la dosis de 40 mg mostraron además, una facilitación en las presentaciones posteriores con mayor cantidad de palabras. La dosis de 5 mg retrasa la ejecución al incrementar la cantidad de ensayos de práctica. Parecería que los resultados de este estudio demuestran que la acción de los corticosteroides provoca un incremento en la ejecución en las tareas de memoria; sin embargo, los autores interpretan estos resultados relacionándolos más bien con el nivel de motivación o de alertamiento de los sujetos que con el incremento en la capacidad de memoria.

En estudios más recientes se han reportado resultados distintos a los que obtuvieron Beckwith y cols (1986). Kirschbaum y cols. (1996) señalan que la administración oral de 10 mg de hidrocortisona está asociada a un decremento en la memoria declarativa, mientras que la memoria no declarativa permanece sin cambios. Estos autores relacionan el decremento específico en la memoria declarativa a una modificación en el funcionamiento del hipocampo y sugieren que el cortisol interactúa con las neuronas hipocampales para inducir este déficit.

Lupien y McEwen (1997) señalan que la discrepancia entre el estudio de Beckwith y el estudio de Kirschbaum tal vez se debe a que Beckwith usó glucosa como placebo y a que en la condición de tratamiento, se administró hidrocortisona junto con glucosa. Dado que en varias investigaciones (Benton y cols., 1994; Korol y cols., 1995; Parker y Benton, 1995) se ha reportado un incremento en la eficiencia del desempeño cognoscitivo después de la administración de glucosa, este hecho podría explicar el efecto positivo sobre la memoria que obtuvieron Beckwith y cols (1996).

Fehm-Wolfsdorf y cols. (1993) en un estudio preliminar habían observado que el tratamiento con placebo se relacionaba con un desempeño cognoscitivo alto en la mañana, cuando los niveles del cortisol endógeno se encuentran en su pico máximo, comparado con el de la noche, cuando el cortisol está en su concentración mínima. Posteriormente, los mismos autores midieron el efecto de la administración oral por la mañana y por la noche de 50 mg. de hidrocortisona sobre una tarea de recuperación libre en adultos jóvenes y no observaron la diferencia en el desempeño cognoscitivo al comparar las ejecuciones de los sujetos en la mañana y en la noche. En este estudio, los niveles de cortisol endógeno aunados a la dosis exógena elevan la concentración hormonal hasta un umbral tal que produce un decremento significativo en la memoria cuando son suministrados por la mañana, mientras que en la noche, cuando los niveles endógenos son bajos, la administración exógena no tuvo ningún efecto dado que la concentración de cortisol no llega al umbral crítico para provocar una alteración. Este hecho apoya que el decremento en la memoria depende directamente de la concentración de cortisol en la sangre y de sus ritmos circadianos.

Además del efecto inmediato de los glucocorticoides sobre la memoria que hemos descrito, en la literatura se ha reportado un efecto diferido. Wolkowitz y cols., (1990, 1993) observaron un déficit en la memoria en adultos sanos después de administrarles durante 5 días una dosis alta de prednisona (80 mg diarios). Una semana antes de la administración del fármaco, se les presentó a los sujetos una lista de palabras relacionadas semánticamente y se les pidió recuperar esta lista inmediatamente. Un día después de la administración de dicho fármaco a los sujetos se les presentó nuevamente la misma lista de palabras a la que se le incluyeron palabras que no estaban anteriormente en ella. Los participantes tenían que reconocer las palabras presentadas antes del tratamiento. Los resultados demostraron que la prednisona está asociada a un incremento en el número de errores. Los autores relacionan El déficit cognoscitivo presentado con una inhabilidad relativa para discriminar información relevante previamente presentada de la información irrelevante en una tarea de reconocimiento. Ellos concluyen que la administración exógena de corticosteroides puede disminuir la capacidad para

codificar los estímulos relevantes y afectar la atención selectiva, que a su vez reduce la habilidad para discriminar la información relevante de la irrelevante.

También, se ha observado un efecto diferido sobre el desempeño cognoscitivo con la administración de dexametasona. Newcomer y cols., (1994) aplicaron dexametasona durante 4 días a adultos sanos y reportaron un déficit en la memoria declarativa solamente al cuarto día de la administración. No obstante, no se observó ningún efecto sobre la memoria no declarativa o sobre la atención selectiva. Estos resultados nuevamente apoyan la postura de que el hipocampo está involucrado directamente en el déficit cognoscitivo asociado a los corticoides.

Lupien y cols. (1995) observaron un efecto diferido del suministro de una infusión aguda de hidrocortisona sobre la memoria declarativa diferida. A cada uno de los integrantes de cuatro grupos de adultos jóvenes se les aplicó una infusión durante 100 min.; al primer grupo, compuesta por una solución salina y a los otros tres con una de tres dosis de hidrocortisona (40 microg/kg, 300 microg/kg, 600 microg/kg). Las muestras de sangre se tomaron antes, durante y después del suministro de la infusión y se evaluó el desempeño en las tareas de memoria declarativa a través de una tarea de recuperación de pares de palabras. En esta tarea, a los sujetos se les presentó dos listas de 12 pares de palabras, 6 de ellas semánticamente pareadas y las otras no. Los sujetos tenían que recuperar la palabra par del estímulo presentado. La primera lista de palabras se presentó durante la infusión y la segunda 4 horas después. Cuatro días después del tratamiento a los jóvenes se les solicitó de nuevo recuperar las palabras de la primera y de la segunda lista. Los resultados obtenidos muestran un decremento significativo en la recuperación diferida de las palabras presentadas durante el suministro de la infusión y además, se observó que los sujetos que recibieron mayores dosis de hidrocortisona presentaron mayores dificultades en la ejecución. Estos resultados sugieren que el efecto de los corticosteroides sobre la memoria puede ser diferido y depende de la dosis.

El efecto de los glucocorticoides también se ha estudiado en la memoria de trabajo.

Lupien y cols. (1999) analizaron el efecto de diferentes dosis de hidrocortisona (40 microg/kg/hr; 300 microg/kg/hr; 600 microg/kg/hr o placebo) sobre la memoria de trabajo. Durante el suministro de la hormona a cuatro grupos de adultos jóvenes se les solicitó realizar una tarea de memoria de trabajo donde los sujetos tenían que reconocer y comparar series de estímulos presentados en la pantalla de una computadora. Los resultados de esta investigación revelan que solamente la dosis de 600 microg/kg/hr de hidrocortisona tiene un efecto negativo sobre el tiempo de reacción en la tarea de memoria de trabajo. Estos resultados permiten a los autores inferir que la memoria de trabajo es sensible al efecto agudo de la hidrocortisona y esta sensibilidad depende de la concentración de la hormona en la sangre.

Young y cols. (1999) encontraron un déficit en la memoria visuoespacial de trabajo al administrar hidrocortisona (20 mg/dos veces al día) durante 10 días a un grupo de sujetos sanos. El déficit en este tipo de memoria se manifestó a través de un incremento en el número de errores en el grupo experimental comparado con el grupo control, relacionado con una imposibilidad para elegir la estrategia adecuada. Los autores señalan que los resultados de esta investigación indican que la administración crónica de hidrocortisona está asociada a un déficit en ciertas funciones cognoscitivas que son sensibles a una disfunción de los lóbulos frontales.

El efecto de los glucocorticoides sobre la cognición humana se ha estudiado no solamente en sujetos sanos en condiciones experimentales, sino también en distintos tipos de pacientes quienes tienen que tomar el cortisol como parte de su tratamiento, o bien, en ancianos cuyos niveles basales de cortisol se incrementan por causas fisiológicas.

En pacientes con depresión mayor, Van Londen y cols., (1998) observaron una correlación positiva entre niveles de cortisol y la puntuación en CI general de Memoria en la Escala de Memoria de Wechsler. En ancianos Lupien y cols., (1998) registraron un deterioro en la memoria declarativa y Kalmijn y cols. (1998) un déficit cognoscitivo general, asociados a un incremento en los niveles basales de cortisol. Bentson y cols. (1978) reportaron la presencia de atrofia cerebral en pacientes

jóvenes quienes estuvieron bajo un tratamiento prolongado con corticosteroides debido a enfermedades somáticas.

En cuanto a los procesos de atención, la literatura reporta que el cortisol puede tener un efecto negativo sobre los procesos de atención. Kopell y cols. (1970) observaron que una infusión aguda de cortisol (3mg/kg de peso corporal) incrementa la latencia en potenciales evocados visuales. Los autores concluyeron que el cortisol puede disminuir el nivel de alerta (arousal) y decrementar la habilidad de los sujetos en la atención selectiva. Posteriormente, los mismos hallazgos se confirmaron en estudios utilizando potenciales evocados auditivos (Beckwith y cols., 1983, Born y cols., 1988) y en paradigmas de detección gustativa (Fehm-Wolfsdorf y cols., 1989).

Al integrar la información sobre el efecto de los corticoides en el comportamiento animal y en el funcionamiento cognoscitivo en los humanos podemos concluir que el cortisol a una concentración elevada tiene un efecto tóxico sobre el SNC conllevando a alteraciones conductuales y cognoscitivas. En animales, los niveles elevados de corticoides provocan alteraciones neuroanatómicas principalmente en el hipocampo, que a su vez se relacionan con afectaciones en la potenciación a largo plazo y la memoria espacial, y modificación del proceso del aprendizaje asociativo. En humanos, el incremento en los niveles de cortisol produce un decremento en la ejecución en tareas de memoria declarativa inmediata y diferida (incluyendo la memoria de trabajo) y disminución en el nivel de alertamiento y atención selectiva.

II. MEMORIA HUMANA

II.1 Definición y clasificación.

Desde hace siglos el ser humano empezó a estudiar la memoria y por lo tanto, trató de contestar la pregunta ¿qué es la memoria? No hay duda que la memoria es un proceso cognoscitivo complejo que se utiliza para guardar en la mente un registro de nuestras acciones, experiencias y aprendizajes. Por lo tanto, podemos definir la memoria como un sistema de almacenamiento y recuperación de información.

Actualmente, existen varias clasificaciones de la memoria. En psicología la división más frecuente con respecto a tres categorías temporales es: 1) memoria sensorial (permite percibir el estímulo y dura fracciones de segundo); 2) memoria a corto plazo (de duración de segundos, hasta no más de un minuto), incluye la memoria de trabajo u operativa; 3) memoria a largo plazo (dura más de 60 segundos) (Schunk, 1997). Otra clasificación muy utilizada que se refiere a los aspectos generales y conceptuales de la memoria es la debida a Squire y Zola-Morgan (citada en Gumá, 2001). Ellos dividen la memoria en declarativa y no declarativa. La memoria declarativa se divide a su vez en la episódica y semántica. La categoría declarativa corresponde a la memoria consciente, explícita para acontecimientos (episódica, ya sea autobiográfica o no) y de conceptos (semántica: el almacén de conocimientos generales de una persona). Como proceso implica la organización sistemática de la información que permita hacer generalizaciones e inferencias a partir del conocimiento adquirido. La memoria declarativa es a la que se refiere el lenguaje coloquial con los términos memoria y recuerdo, la que tiene que ver con el recuerdo de textos, escenas, rostros, etc.; adjetivo "declarativa" significa que accede a la conciencia y que su contenido puede ser formalmente "declarado" o enunciado.

La categoría no declarativa corresponde a habilidades u operaciones aprendidas que no son necesariamente conscientes. Lo único que tienen en común las distintas variedades de este tipo de memoria es que no son declarativas sino implícitas. Ejemplos este tipo de memoria pueden ser *priming*, el aprendizaje de

habilidades motoras, perceptuales y cognitivas, formación de hábitos, condicionamiento clásico, etc. (Gumá, 2001).

Schunk (1997) señala que en el proceso de adquisición de un recuerdo se distinguen tres fases principales: la codificación, el almacenamiento y la recuperación de la información. La codificación es el primer paso en el camino hacia la formación de un recuerdo. En esta fase ocurre la colocación de nueva información en el sistema de procesamiento y su preparación para el almacenamiento. En la fase de almacenamiento la información es representada en la memoria a largo plazo. Finalmente, la fase de recuperación permite el acceso y la evocación de la información almacenada.

El estudio de memoria de trabajo (MT) o memoria operativa (MO) dio su comienzo recientemente. Baddeley (1999) considera que la MT es un tipo de memoria a corto plazo que permite retener y manipular información temporalmente como parte de una amplia serie de tareas cognitivas esenciales, como el aprendizaje, el razonamiento y la comprensión. De acuerdo con Baddeley la MT es un proceso complejo constituido por varios componentes: 1) un sistema ejecutivo central que actúa como controlador de los recursos de atención y que coordina la información procedente de sistemas y subsistemas independientes, además de controlar la adjudicación de los recursos cuando se trata de una tarea novedosa o cuando hay que resolverla mediante la omisión de hábitos preestablecidos que ya resultan ineficientes; 2) un sistema esclavo articulatorio o fonológico, para el mantenimiento de la información verbal, formado por un almacén verbal a corto plazo (un par de segundos) y un controlador de la articulación (para reciclar la información en un almacén fonológico), este componente desempeña una función esencial en la adquisición del lenguaje; y 3) un sistema esclavo visoespacial para mantener y manipular información visoespacial mediante un almacén a corto plazo y un controlador para reciclarla.

II.2. Sistemas cerebrales involucrados en la memoria.

II.2.a Sistemas cerebrales en la memoria declarativa.

La memoria declarativa o explícita, como lo habíamos mencionado anteriormente, se refiere al almacenamiento y recuperación concientes de información tanto de acontecimientos específicos como de conceptos y conocimientos. Gumá (2001) señala que este grupo de sistemas consta de un componente común o general que incluye las estructuras de la región hipocámpica del lóbulo temporal medial (hipocampo, cortezas parahipocámpica, perrinal y entorrinal), la corteza prefrontal y el lóbulo parietal medial (cortezas retrosplenial y cuneal). Estas estructuras tienen conexiones recíprocas (aférentes y eférentes) con otros componentes de los distintos sistemas sensoriales.

La región del hipocampo es muy importante para el almacenaje inicial o codificación conciente de todo tipo de información, ya que esta dotada de la variante plástica de la PLP que es apta para la asociación rápida de diferentes estímulos y cómo su interacción con las áreas neocorticales específicas permite la consolidación del engrama en estas últimas.

La corteza prefrontal participa en la movilización de los recursos de atención consciente que permite enviar y extraer información de los almacenes especializados en donde se guarda ésta en función de su modalidad. Así mismo, las regiones prefrontales desempeñan una función activadora de las representaciones sensorio-perceptuales en las estructuras específicas ubicadas en áreas corticales posteriores.

El lóbulo parietal medial se activa durante la evocación de acontecimientos (variedad episódica de la memoria declarativa) pero no durante la evocación de material semántico.

Finalmente, los recuerdos se almacenan y se extraen de las representaciones neuronales corticales de acuerdo a la modalidad sensorial de la información.

II.2.b Sistemas cerebrales de memoria no declarativa.

La memoria no declarativa es un tipo de memoria implícito, no consciente y contiene la memoria para hábitos, aprendizajes motores, aprendizajes por condicionamiento y efecto de *priming* entre otros. La diferencia principal entre los sistemas cerebrales implicados en la memoria declarativa y no declarativa es que en los últimos no está involucrado el hipocampo dando lugar a la participación de otras estructuras corticales y subcorticales.

En lo que respecta a los hábitos motores son importantes las conexiones recíprocas de los ganglios basales (núcleo caudado y putamen) con la corteza cerebral. En el condicionamiento clásico de reflejos donde participa la musculatura esquelética o voluntaria, el sistema de memoria involucrado incluye al cerebelo, y el desarrollo de una habilidad perceptual visual es dependiente de un sistema de memoria que integra al área neocortical visual y a núcleos grises basales del neostriado (como el caudado). El efecto de *priming* en su variedad perceptual depende de la operación de sistemas de representación perceptual presemánticos independientes de los sistemas de memoria declarativa y localizados en áreas corticocerebrales que procesan y representan la información sobre forma y estructura, pero no sobre el significado ni sobre otras propiedades asociativas de palabras y objetos (Gumá, 2001).

Como podemos observar en la formación de los recuerdos no declarativos una participación amplia pertenece a los ganglios basales, cerebelo, algunas regiones neocorticales, pero no al hipocampo.

II.3 Acción de los corticosteroides sobre las estructuras cerebrales involucradas en la memoria declarativa.

La acción de las hormonas de la glándula suprarrenal en el organismo es muy importante. Entre otras funciones los esteroides suprarrenales regulan el almacenamiento de energía y ayudan a mantener el balance de electrolitos. En el cerebro alteran la excitabilidad de las células nerviosas al final del ciclo diurno y durante el estrés (Lupien y McEwen, 1997).

La acción de los corticosteroides en el cerebro se realiza mediante dos tipos de receptores para estas hormonas (tipo I y tipo II). Estos dos tipos de receptores se distinguen por su afinidad para diferentes corticosteroides, su localización en el SNC (McEwen y cols., 1986) y su respuesta a diferentes concentraciones de las hormonas circulantes (Evans y Arriza, 1989). De acuerdo con Evans y Arriza (1989), los receptores de tipo I tienen una alta afinidad para los glucocorticoides y responden a los niveles bajos de la hormona circulante, mientras que los receptores de tipo II tienen una alta afinidad para los mineralocorticoides y baja afinidad para los glucocorticoides, por lo tanto, los receptores de tipo II responden a bajas concentraciones de mineralocorticoides y a niveles altos de glucocorticoides. En el cerebro los receptores del tipo I están representados principalmente en el sistema límbico y en algunos núcleos motores del tallo cerebral. Mientras que los receptores de tipo II tienen una expresión en el cerebro más amplia y se localizan en el sistema límbico, tallo cerebral, núcleos paraventriculares, otros núcleos hipotalámicos y la corteza cerebral (Reul y De Kloet, 1985) (ver cuadro II.1). El hipocampo es la estructura del sistema límbico que contiene a ambos tipos de receptores y por lo tanto es más susceptible que otras estructuras al efecto de glucocorticoides mediado a través de sus receptores. Se sabe que el hipocampo está implicado en numerosas formas de aprendizaje y memoria (Lupien y McEwen, 1997), así como en la evaluación de la naturaleza de los estímulos que entran al SNC para dar una respuesta adecuada al estrés (Gray y McNaughton, 1983). La respuesta fisiológica de las neuronas del hipocampo a la administración de los esteroides adrenales muestra una diversidad de efectos incluyendo neurogénesis, maduración y muerte neuronal (Gould y cols., 1991). Sin embargo, el proceso de muerte neuronal se exagera ante dosis altas de las hormonas cuando ambos tipos de receptores están activados. Así mismo, Haynes y cols. (2003) reportaron niveles de apoptosis elevados y daño subletal en el núcleo estriado y en el hipocampo en las regiones del giro dentado, CA1 y CA3 después de la administración de dosis altas de dexametasona. De la misma manera, Sekita-Krzak y cols. (2002) observaron una disminución en la inmunoreactividad de las células nerviosas de la región CA3 del hipocampo ante las dosis elevadas de la dexametasona.

Se han descrito dos mecanismos de acción celular de los glucocorticoides. El primero es el mecanismo de acción genómica como resultado de los acontecimientos que se desarrollan lentamente y se manifiestan en la conducta dentro de horas, días o semanas (Joëls y De Kloet, 1994). Durante este mecanismo se activa la expresión genética de las células. Sin embargo, se sabe que en muchas conductas la acción de los glucocorticoides es más rápida. Existen evidencias experimentales que demuestran que la influencia de estas hormonas sobre conductas como agresividad (Brain y Haug, 1992; Hayden-Hixon y Ferris, 1991), actividad locomotora en campo abierto (Sandi y cols., 1996), conducta sexual (Kubli-Garfias, 1990; Moore y Orchinik, 1994) entre otras, se manifiesta entre 3 y 15 minutos. Por lo tanto, el segundo mecanismo de acción de los glucocorticoides es un mecanismo rápido. A pesar de que existen muchas evidencias sobre la acción rápida de los glucocorticoides, se sabe relativamente poco sobre el mecanismo subyacente. Por un lado, pareciera que la acción genómica no está involucrada en el mecanismo rápido, dado que las fases de transcripción, traducción, síntesis y transportación de proteínas son de larga duración. Por el otro, no se puede descartar por completo la acción genómica en este mecanismo, dado que hay datos acerca de la síntesis muy rápida de proteínas. Por ejemplo, Stocco y Clark (1996) reportaron que la proteína de la regulación esteroideogénica (StAR) se sintetiza en el término de varios minutos. En cuanto a los mecanismos de acción no genómicos de los glucocorticoides se conoce lo siguiente. Orchinik y cols. (1991) demostraron la existencia de las proteínas-acopladoras a receptores membranales de glucocorticoides en anfibios, y en 1994 Orchinik y cols. propusieron que a través de estos receptores probablemente se afecta la neurotransmisión GABAérgica. A pesar de que no se ha encontrado la presencia de las proteínas similares en mamíferos, se sabe que la corticosterona puede afectar rápidamente el acoplamiento de la calmodulina a la membrana sináptica y el funcionamiento de los canales de calcio dependientes de voltaje en ratas (Sze y Iqbal, 1994 a y b). La acción de los glucocorticoides sobre los canales de calcio, a su vez, ejerce un efecto rápido sobre la liberación de vasopresina (Liu y cols., 1995). Qiu y cols., (2003) descubrieron en mamíferos un mecanismo de acción celular rápida no transcripcional de 17-beta-estradiol, que puede alterar neurotransmisión de

opioides y de GABA en el hipotálamo. Suponemos, que siendo esteroide y participando en las mismas funciones homeostáticas (ej. respuesta al estrés), el cortisol puede tener un mecanismo semejante al de 17-beta-estradiol en el SNC. El mecanismo consiste en lo siguiente, el 17-beta-estradiol acoplándose al receptor membranal, a través de una cascada de eventos, reduce rápidamente la potencia de beclofen – agonista del receptor GABA B – para activar la proteína acopladora G, modificando la funcionalidad de canales de potasio dentro de la célula. Este mecanismo, finalmente, reduce la capacidad de GABA y beta-endorfinas para inhibir la excitabilidad de las neuronas hipotalámicas, o bien, aumenta la capacidad del glutamato para incrementar esta excitabilidad. Varios autores han mencionado sobre la importancia de la participación del glutamato en la modificación del funcionamiento celular. Sapolsky (1990, 1992) reportó que el efecto destructivo de los glucocorticoides se manifiesta a través de la acción de ciertos neurotransmisores (particularmente de los aminoácidos excitatorios) sobre las neuronas del hipocampo, modificando su expresión genética. Se ha visto que las células piramidales del hipocampo son particularmente sensibles a la acción del glutamato. Angulo y cols. (2004) han demostrado que el glutamato liberado espontáneamente por las células gliales, tiene un efecto sobre el hipocampo activando los receptores NMDA de las células piramidales y así sincronizando la actividad neuronal hipocampal.

El mecanismo de la citotoxicidad de los glucocorticoides sobre las células nerviosas aún no se conoce bien. Nosotros no hemos encontrado datos contundentes acerca el tema. Sin embargo, podemos concluir que el hipocampo es una estructura sumamente vulnerable a la acción de los glucocorticoides en concentraciones elevadas. El cortisol en concentraciones altas puede producir un daño morfológico y/o fisiológico en las neuronas hipocampales, que a su vez repercute sobre las funciones cognitivas y el comportamiento tanto en humanos como en animales.

Cuadro II.1. Distribución y grado de afinidad de los receptores para glucocorticoides en el SNC y sus agonistas.

Tipo de receptor:	Distribución:	Agonistas:
Tipo I	<ul style="list-style-type: none"> - Sistema límbico incluyendo el hipocampo - Núcleos motores del tallo cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona (+) - Corticosterona, cortisol (+++) - Aldosterona (+++)
Tipo II	<ul style="list-style-type: none"> - Sistema límbico incluyendo hipocampo - Núcleos del tallo cerebral - Núcleos paraventriculares - Núcleos hipotalámicos - Corteza cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona (+++) - Corticosterona, cortisol (+++) - Aldosterona (+)

Tomado parcialmente de Lupien y McEwen (1997).

Nota: "+" muestra grado de afinidad de los receptores con el agonista.

Sección 2

Trabajo

Experimental

III. Planteamiento del problema

IV. Metodología

V. Resultados

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la gran mayoría de los estudios sobre funciones cognitivas en pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita, los autores relacionan la modificación de éstas con el efecto androgénico durante el desarrollo temprano y por lo tanto reportan la masculinización del perfil cognoscitivo y conductual. Sin embargo, no hemos encontrado evidencias acerca de la influencia del tratamiento permanente con cortisol, que reciben estos pacientes, sobre el perfil cognoscitivo. Por otra parte, se sabe que el cortisol en concentraciones elevadas, o en condiciones de administración que no corresponden a las necesidades fisiológicas del organismo puede ser citotóxico para el SNC, particularmente para el sistema límbico incluyendo el hipocampo. Por lo tanto, es posible que estos pacientes puedan presentar alteraciones en los procesos cognoscitivos relacionados con estas áreas cerebrales, como es la memoria declarativa.

HIPÓTESIS:

Los pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita presentan alteraciones en la memoria declarativa tanto inmediata como diferida.

Los pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita presentarán un perfil neuropsicológico específico y no un déficit cognoscitivo general.

Las alteraciones en la memoria declarativa de pacientes con HAC formarán parte de este perfil neuropsicológico específico.

OBJETIVOS:

1. Determinar posibles alteraciones en la memoria declarativa.
2. Determinar el perfil neuropsicológico general en pacientes con HAC.
3. De existir las alteraciones en la memoria declarativa diferenciarlas de un déficit cognoscitivo general.

IV. METODOLOGÍA

IV.1 Sujetos

Se identificaron 14 niñas con Hiperplasia Adrenal Congénita (**Grupo con Hiperplasia Adrenal Congénita - GHAC**) de 6 a 16 años de edad, diagnosticadas a través del análisis clínico y pruebas bioquímicas en la consulta externa del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuatro de las 14 niñas tienen un diagnóstico de HAC de tipo I y el resto de tipo II. Todas las pacientes se encuentran bajo tratamiento con corticoides. Trece de ellas reciben este tipo de tratamiento desde su primer año de vida y una lo inició a los 4 años de edad. Todas ellas son controladas por un endocrinólogo de manera periódica. Las pacientes con el diagnóstico de HAC de tipo I están siendo manejadas farmacológicamente con prednisona o dexametasona, las de tipo II, con prednisona o dexametasona y fludrocortisona. Una niña que tuvo un diagnóstico inicial de HAC tipo II estuvo manejada durante 4 años con prednisona y fludrocortisona y a partir de 1999 este último fue suspendido debido a que finalmente fue diagnosticada con la HAC de tipo I. Al cuestionar a los padres sobre la consistencia en la toma del medicamento, éstos reportan olvidos a lo largo del tratamiento (ver cuadro 4.a). A las 14 niñas con HAC y a sus controles se les aplicaron el WISC-RM y la ENI con el propósito de determinar el perfil neuropsicológico de ellas.

Posteriormente, de la muestra de 14 sujetos fueron excluidas 3 niñas por presentar un CI total por debajo de 90 puntos y sus controles. A las 11 participantes con HAC y sus controles se les administraron las pruebas de memoria declarativa: TOMAL y prueba de memoria de trabajo.

Un **Grupo Control (GC)** fue conformado posteriormente por 14 niñas sanas pareadas con las del GHAC por edad, grado escolar y tipo de escuela (pública o privada) (ver cuadro 4.b).

Para poder ser seleccionadas y participar en el estudio tanto las niñas del GHAC como del GC tenían que cumplir además, con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- ser alumnas asiduos de una escuela de enseñanza regular;
- tener una agudeza visual y auditiva adecuadas de manera natural o corregida;
- ausencia en su historia clínica de antecedentes personales de traumatismo craneoencefálico, enfermedades del SNC y/o antecedentes psiquiátricos;
- para la segunda parte del estudio, tener un cociente intelectual total igual o superior a 90 puntos de acuerdo al WISC-RM;
- para el GHAC ser diagnosticadas con HAC y estar bajo tratamiento con cortisol;
- para los sujetos del GC no tener antecedentes de problemas de aprendizaje de acuerdo al criterio del maestro.

Exclusión:

- evaluación incompleta por cualquier causa;

Cuadro 4.a. Características de los sujetos con HAC.

# de sujeto	Tipo de HAC	Inicio del tratamiento	Medicamento	Dosis*	Reporte de olvido
1.	I	nacimiento	Dexametasona	0.5mg – 0.25mg	No toma la dosis vespertina
2.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	2.5mg – 2.5mg 0.1 mg/d	Muy raro
3.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	3.75mg – 1.25mg 0.05mg – 0.05mg	No se reporta
4.	I	nacimiento	Prednisona	3.75mg – 1.25mg	Muy raro
5.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	3.75mg – 1.25mg 0.05mg – 0.05mg	Aprox. 1 vez/semana
6.	II	nacimiento	Dexametasona Florinef	1día - 0 – 0.375mg 2día - 0 – 0.125mg 0.05mg – 0.05mg	Aprox. 1 vez en 15 días
7.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	6mg – 2mg 0.05mg – 0.05mg	Muy raro
8.	I	4 años	Prednisona	3.75mg – 1.25mg	Con frecuencia
9.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	2.5mg – 2.5mg 0 - 0.1mg	Muy raro
10.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	3.75mg – 1.25mg 0.05mg – 0.05mg	En caso de olvido, la toma en la tarde
11.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	3.375mg - 1.125mg 0.025mg – 0.025mg	Muy raro
12.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	5mg – 1.25mg 0.025mg – 0.025mg	Muy raro
13.	I	nacimiento	Prednisona Florinef	2.5mg – 2.5mg 0.1mg (dejó desde el 1999)	Muy raro
14.	II	nacimiento	Prednisona Florinef	2.5mg – 2.5mg 0.05mg – 0.05mg	Aprox. 1 vez al mes

Nota: *se muestra la dosis diaria de cada medicamento y su distribución en la toma matutina y vespertina.

Cuadro 4.b. Características de la muestra.

# de par	CI total GHAC	CI total GC	Edad (años)	Grado escolar	Tipo de escuela
1.	105	128	16	2 preparatoria	pública
2.	91	103	11	6 primaria	pública
3.	91	117	11	6 primaria	pública
4.	114	133	10	5 primaria	pública
5.	90	120	10	5 primaria	pública
6.	137	148	9	5 primaria	pública
7.	105	128	8	3 primaria	pública
8.	129	122	8	3 primaria	pública
9.	107	109	8	3 primaria	pública
10.*	78	130	8	3 primaria	pública
11.	122	127	7	2 primaria	privada
12.*	88	105	7	2 primaria	pública
13.*	64	94	7	1 primaria	pública
14.	104	109	6	1 primaria	pública

Nota: * pares excluidos de la segunda parte del estudio.

IV.2 Pruebas

1. Escala de Inteligencia Wechsler para Niños de Edad Escolar Revisada en México - WISC-RM (Wechsler, 1949)

La Escala de Inteligencia Wechsler es una prueba ampliamente conocida en México y en el resto del mundo que permite determinar el nivel de inteligencia general, evaluar las habilidades cognitivas y apreciar las aptitudes educacionales (Wechsler, 1984) en niños de 6 a 16 años 11 meses. En 1984 Gómez-Palacios y cols., elaboraron una revisión en México y ésta se utiliza frecuentemente en el país tanto en el área de investigación como en la clínica.

Como variables dependientes se tomaron los tres Cocientes Intelectuales: el total (CIT), el verbal (CIV) y el de ejecución (CIE), así como la puntuación normalizada de las 12 subescalas, 6 de la escala verbal: información, semejanzas, aritmética, vocabulario, comprensión y retención de dígitos; y 6 de la escala de ejecución: figuras incompletas, ordenación de dibujos, diseño con cubos, rompecabezas, claves y laberintos. El CIV se calcula con la suma de los puntajes estándar de las primeras cinco subescalas de la escala verbal; el CIE de las primeras cinco de la escala de ejecución, y el CIT se calcula a partir de la suma del CIV y el CIE.

2. Evaluación Neuropsicológica Infantil - ENI (Matute, Rosselli, Ardila y Ostrosky, 2004)

La prueba de Evaluación Neuropsicológica Infantil se desarrolló en el laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, tomando en cuenta factores culturales e idiomáticos de los niños mexicanos, con el fin de tener un instrumento confiable para evaluar en niños hispanohablantes de 5 a 16 años de edad diversas funciones cognoscitivas y ejecutivas así como detectar la presencia de signos neurológicos blandos. A través de ella es posible determinar el perfil neuropsicológico general de cada niño evaluado. La prueba comprende cuatro instrumentos principales uno de ellos es para evaluar las funciones cognoscitivas, otro destinado a la evaluación de las funciones ejecutivas, uno más para detectar la presencia de signos neurológicos blandos y finalmente, el cuestionario para padres utilizado con el propósito de realizar la historia clínica y registrar los antecedentes familiares y personales relevantes para este tipo de evaluación. El instrumento relacionado con las funciones cognoscitivas está constituido por 12 dominios, que a su vez comprenden 26 áreas y 77 diferentes tareas (ver el cuadro 4.c). Para la evaluación de las funciones ejecutivas se incluyen 3 tareas y 13 mediciones (ver el cuadro 4.d). El instrumento para evaluar los signos neurológicos blandos comprende 10 tareas (ver el cuadro 4.e) que evalúan: la motricidad fina y gruesa, integridad sensorial, procesamiento fonológico y discriminación izquierda-derecha. El cuestionario para padres permite registrar los antecedentes familiares y personales, entre los que se incluyen la historia de salud y de fracasos escolares, así como características comportamentales.

Como variables dependientes en esta prueba se consideraron el número de aciertos obtenidos en cada tarea o medida y las sumas de ellos por áreas. En las áreas de velocidad de lectura y escritura como variables dependientes se tomaron en cuenta el número de palabras leídas por minuto y en las áreas de longitud de producción oral o escrita – el número de palabras producidas.

Cuadro 4.c. ENI, tareas relacionadas con las Funciones Cognoscitivas.

Dominio/Áreas	Tareas	Dominio/Áreas	Tareas	Dominio/Áreas	Tareas
1. Habilidades constructivas			Recobro de la figura compleja		Dictado de palabras
<i>Construcción con palillos</i>		5. Lenguaje			Dictado de no palabras
<i>Habilidades gráficas</i>		<i>Repetición</i>			Dictado de oraciones
Copia de figuras			Sílabas	<i>Velocidad de copiado</i>	
Dibujo de la figura humana			Palabras	<i>Longitud de la expresión escrita</i>	
Copia de la figura compleja			No palabras	<i>Coherencia narrativa</i>	
			Oraciones	9. Cálculo	
2. Memoria (codificación)		<i>Expresión</i>			Conteo
<i>Verba- Auditiva</i>			Denominación		Lectura de cantidades
Lista de palabras			Coherencia Narrativa		Dictado de cantidades
Recuperación de un texto			<i>Longitud de expresión oral</i>		Comparación de números
<i>Visual</i>		<i>Comprensión</i>			Ordenamiento de cantidades
Lista de figuras			Denominación de imágenes		Serie directa (1+3)
3. Habilidades perceptuales			Seguimiento de instrucciones		Serie inversa (100-3)
<i>Táctil</i>			Comprensión del discurso		Cálculo mental
Mano derecha		6. Habilidades metalingüísticas			Cálculo escrito
Mano izquierda			Síntesis fonémica	10. Habilidades espaciales	
<i>Visual</i>			Conteo de sonidos		Comprensión izquierda-derecha
Figuras sobrepuestas			Deletreo		Expresión izquierda-derecha
Imágenes borrosas			Conteo de palabras		Dibujos desde ángulos diferente
Cierre visual		7. Lectura			Orientación de líneas
Expresiones faciales		<i>Precisión</i>			Orientación en coordenadas
Integración de objetos			Sílabas	11. Atención	
<i>Auditiva</i>			Palabras	<i>Visual</i>	
Notas musicales			No palabras		Cancelación de dibujos
Sonidos ambientales			Oraciones		Cancelación de letras
Percepción fonémica		<i>Comprensión</i>		<i>Auditiva</i>	
4. Memoria (evocación diferida)			Oraciones		Dígitos progresivos
<i>Verbal- Auditiva</i>	Lista de palabras:		Lectura en voz alta		Dígitos inversos
	Recuperación espontánea		Lectura en silencio	12. Habilidades conceptuales	
	Recuperación por claves	<i>Velocidad</i>			Semejanzas
	Reconocimiento verbalauditivo		Lectura en voz alta		Matrices
	Recuperación de un texto		Lectura en silencio		Problemas aritméticos
<i>Visual</i>	Lista de figuras:	8. Escritura			
	Recobro espontáneo	<i>Precisión</i>			
	Recobro por claves		Dictado de sílabas		
	Reconocimiento				

Cuadro 4.d. ENI, tareas relacionadas con las Funciones Ejecutivas.

Tareas	Mediciones
Fluidez	
Verbal	Semántica Fonológica
Gráfica	Semántica No verbal
Planeación y Organización (Pirámide de México)	Aciertos Total de Movimientos Aciertos movimientos y diseño
Flexibilidad Cognoscitiva (Categorización de tarjetas)	Ensayos administrados Respuestas correctas Errores Categorías completadas Incapacidad para mantener la organización Respuestas perseverativas

Cuadro 4.e. ENI, signos neurológicos blandos.

Tareas
Marcha
Agarre del lápiz
Articulación
Agudeza visual
Agudeza auditiva
Discriminación derecha-izquierda
Seguimiento visual
Extensión táctil
Extensión auditiva
Extensión visual
Disdiadococinesis
Movimientos de oposición digital
Lateralidad

3. Prueba de Memoria y Aprendizaje - TOMAL (Reynolds y Bigler, 1994).

El "Test of Memory and Learning" (TOMAL) de Reynolds C.R. y Bigler E.D. fue traducido y adaptado en el Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. El TOMAL permite explorar los procesos de memoria declarativa y aprendizaje con base en el conocimiento actual sobre el funcionamiento de la memoria y el aprendizaje en los niños y adolescentes.

Esta prueba está compuesta por 8 subpruebas verbales: memoria para historias, recuerdo selectivo de palabras, recuerdo de objetos, dígitos progresivos, recuerdo de pares, letras progresivas, dígitos inversos, letras inversas; y 6 subpruebas no verbales: memoria para rostros, recuerdo selectivo visual, memoria visual abstracta, memoria visual secuencial, memoria espacial, imitación manual. A partir de estas subpruebas es posible calcular 4 índices de memoria y 5 índices complementarios. El Índice de Memoria Verbal (IMV) se calcula a partir de la suma de los puntajes normalizados de las cinco primeras subpruebas verbales y el Índice de Memoria no Verbal (IMNV) de aquellos correspondientes a las primeras cinco de tipo no verbal. El Índice de Memoria Compuesto (IMC) se obtiene a través de la suma de los puntajes normalizados de las subpruebas utilizadas para obtener los IMV y IMNV. Las subpruebas de memoria para historias, recuerdo selectivo de palabras, memoria de rostros y recuerdo selectivo visual se aplican tanto para la recuperación inmediata, como diferida. La suma de las puntuaciones normalizadas de la recuperación diferida permite obtener el cuarto índice de memoria, el de Recuerdo Diferido (IRD). Los índices complementarios se calculan a partir de la suma de puntuaciones normalizadas obtenidas en subpruebas específicas; así, el Índice de Atención y Concentración se calcula a partir de las subpruebas de Dígitos Progresivos, Dígitos Inversos, Letras Progresivas, Letras Inversas y Imitación Manual; el Índice de Recuperación Secuencial se obtiene de las de Memoria Visual Secuencial, Dígitos Progresivos, Letras Progresivas, Imitación Manual; para el Índice de Recuperación Libre se utilizan las de Memoria Facial, Recuerdo de Objetos, Memoria Visual Abstracta, Memoria Espacial; el Índice de Recuperación Asociativa con las de Memoria para las Historias, Recuerdo de Pares; y el Índice de Aprendizaje está constituido por las de Recuerdo Selectivo de Palabras, Recuerdo Selectivo Visual, Recuerdo de Objetos, Recuerdo de Pares. (ver cuadro 4.f)

Como variables dependientes se tomaron en cuenta los puntajes normalizados de las 14 subpruebas en la fase de recuperación inmediata, las 4 de la fase de recuperación diferida y la puntuación normalizada de los nueve índices.

Cuadro 4.f. Contenido de la prueba TOMAL.

Subpruebas/Índices	
<i>Subpruebas Verbales</i>	<i>Subpruebas para el Recuerdo Diferido</i>
Memoria de historias	Memoria para historias diferida
Recuerdo selectivo de palabras	Memoria de rostros diferida
Recuerdo de objetos	Recuerdo selectivo de palabras diferido
Dígitos progresivos	Recuerdo selectivo visual diferido
Recuerdo de pares	<i>Índices de Memoria</i>
Letras progresivas	Memoria verbal
Dígitos inversos	Memoria no verbal
Letras inversas	Memoria compuesto
<i>Subpruebas No Verbales</i>	Recuerdo diferido
Memoria de rostros	<i>Índices Complementarios</i>
Recuerdo selectivo visual	Atención y Concentración
Memoria visual abstracta	Recuerdo Secuencial
Memoria secuencial visual	Recuerdo Libre,
Memoria espacial	Recuerdo Asociativo
Imitación manual	Aprendizaje

4. Prueba de memoria de trabajo (Gumá Díaz y Gómez Velásquez, 1999)

Esta prueba fue desarrollada en el laboratorio de "Psicofisiología de la Memoria" del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Ella permite evaluar la memoria operativa. Como estímulos se utilizan palabras de dos o tres sílabas que se presentan de manera consecutiva y aleatoria en la pantalla de una computadora (en nuestra investigación se utilizó una computadora portátil) a través del programa Mind Tracer (1992). La prueba está dividida en tres partes. En la primera parte, el sujeto debe contar el número de vocales en cada una de las palabras (la cantidad máxima es tres). En la segunda parte, se presentan primero tres palabras, de una por una; cada una pertenece a una de tres categorías semánticas (nombre de persona, objeto y animal), la cuarta palabra coincide con la categoría semántica de una de las tres palabras y el sujeto debe determinar la posición en la que fue presentada la palabra de la misma categoría semántica (1º, 2º o 3º). La tercera parte de esta prueba es una combinación de las dos primeras, es decir, el sujeto tiene que contar las vocales en cada una de las primeras tres palabras presentadas y a la vez recordar la categoría semántica de cada una de ellas para posteriormente determinar la posición de la palabra cuya categoría semántica coincide con la de la cuarta palabra. Las respuestas son dadas presionando una

tecla específica para el conteo de vocales después de cada palabra y, otra para la categorización después de la cuarta palabra.

Cada parte de la prueba se compone de 3 bloques de 12 ensayos cada uno. Tiene una duración aproximada de 18 min. Los ensayos se presentan consecutivamente de manera automática. El inicio de cada uno de ellos es precedido por un estímulo auditivo, consistente en un tono de 1000Hz, con duración de 100ms. Las palabras se presentan en color blanco sobre fondo negro, el tamaño de las letras es de 1.5 cm. El sujeto se coloca a una distancia de 60 cm de la pantalla. El tiempo de presentación de cada palabra estímulo es de 600ms con un intervalo inter-estímulo de 3500ms.

Para el análisis de los resultados se toma en cuenta el número de aciertos, errores y tiempo de reacción (TR).

5. Cuestionario para padres

Además del cuestionario de la ENI, a través de un cuestionario estructurado se indagó con los padres de las niñas con HAC, tipo, dosis e inicio del tratamiento, reportes de olvido de tomas del mismo, edad a la emisión del diagnóstico, inicio y regularidad de monarquía y observaciones comportamentales.

En todas las niñas se registró la talla y el peso.

IV.3 Procedimiento

Con el fin de localizar a los sujetos candidatos a ser incluidos en la muestra, en primer lugar se revisaron las listas de consulta externa de endocrinología del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social de un periodo de un año y se seleccionaron los nombres y números de expedientes de todas las niñas con el diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congénita. Posteriormente, se localizaron los expedientes de estas niñas y se revisaron. Todos los sujetos que reunían los criterios de inclusión fueron contactados. Solamente fueron incluidos aquellos en los que se obtuvo el consentimiento de los padres para participar en la evaluación, y

seguido se procedió con la aplicación de las pruebas. El WISC-RM y la ENI se aplicaron a todos los sujetos para determinar el CI y el perfil neuropsicológico. Las niñas con el CI total mayor a 89 puntos además fueron evaluadas con las pruebas de memoria.

En cuanto al orden de la aplicación de las pruebas, para todos los sujetos se aplicó en primer lugar el WISC-RM en una sola sesión. Posteriormente se aplicaron las demás pruebas en orden aleatorio. La ENI se aplicó en dos sesiones, el TOMAL y la prueba de memoria de trabajo en una misma sesión. Cada sesión tuvo una duración aproximada de dos horas. Los padres contestaron los cuestionarios (el de la ENI y acerca del tratamiento) en una de las sesiones de trabajo con su hija. Las niñas del GC se reunieron de escuelas de enseñanza regular. Se eligieron las que cumplieron con los criterios de inclusión y de pareamiento.

IV.4 Análisis estadístico.

Para el análisis de las puntuaciones obtenidas en la evaluación de los signos neurológicos blandos se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para el resto de los resultados se utilizó la prueba t para grupos independientes de dos colas. Los datos se analizaron a través del programa computarizado de análisis estadístico SPSS. Las diferencias entre los grupos se consideraron significativas, cuando la p fue igual o menor a 0.05.

V. RESULTADOS

Como lo habíamos mencionado anteriormente, dividimos el estudio en dos partes. El objetivo de la primera parte fue determinar el perfil neuropsicológico de las pacientes con HAC evaluado a través del WISC-RM y la ENI. En esta parte participaron todos los sujetos con HAC localizados independientemente del cociente intelectual (CI) total. En la segunda parte del estudio participaron solamente los sujetos con un CI total por arriba de 89 puntos. Aquí se volvieron a analizar los resultados obtenidos en el WISC-RM y en la ENI con 11 sujetos en cada grupo con el propósito de determinar si el CI total influye sobre la expresión del perfil neuropsicológico de los sujetos. Además, se analizaron los datos obtenidos en la prueba de aprendizaje y memoria (TOMAL) y la prueba de memoria de trabajo.

Los resultados obtenidos se representan en dos partes. En la primera se compara la ejecución del GHAC y del GC en el WISC-RM y la ENI con 14 sujetos en cada grupo. En la segunda parte se muestran los resultados obtenidos en la ENI, WISC-RM, TOMAL y la prueba de memoria de trabajo por GHAC y GC con 11 sujetos en cada grupo después de excluir a los sujetos con el CI bajo.

V.1 Parte 1.

V.1.1 Resultados del WISC-RM

En la figura V.1 se muestran las puntuaciones estándar obtenidas en el CI total, verbal y de ejecución en el WISC-RM por ambos grupos. El GHAC presentó las medias de las puntuaciones estándar de los tres CI dentro del rango "normal". Las medias del CI total y CI de ejecución del GC se ubican en el rango "arriba de lo normal" y el CI verbal en el rango "superior". Las puntuaciones obtenidas en los tres CI por el GHAC resultaron significativamente menores que las del GC. No se observó una discrepancia entre el CI verbal y de ejecución en ninguno de los dos grupos.

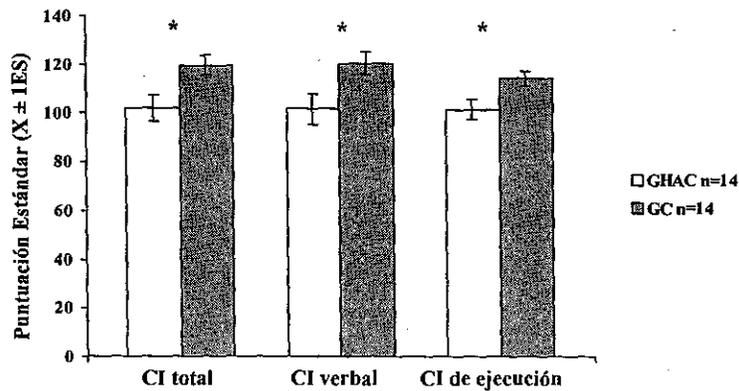


Figura V.1. Medias \pm 1ES de la puntuación estándar del CI total, CI verbal y CI de ejecución del WISC-RM. * $p < 0.05$.

En la figura V.2 se presentan las medias de las puntuaciones estándar de cada una de las subpruebas del WISC-RM, tanto de la escala verbal como de la de ejecución. El puntaje obtenido por el GHAC es más bajo que del GC en todas las subpruebas del WISC-RM. En todas las subpruebas, el GC obtiene puntuaciones por arriba de la media estimada para la población en general, mientras que el GHAC presenta dos de ellas (información y rompecabezas) 1 Desviación Estándar (DE) por debajo de la media. Se observa una diferencia significativa entre las medias de los grupos observa en las subpruebas de semejanzas, retención de dígitos, ordenación de dibujos, diseño con cubos y rompecabezas.

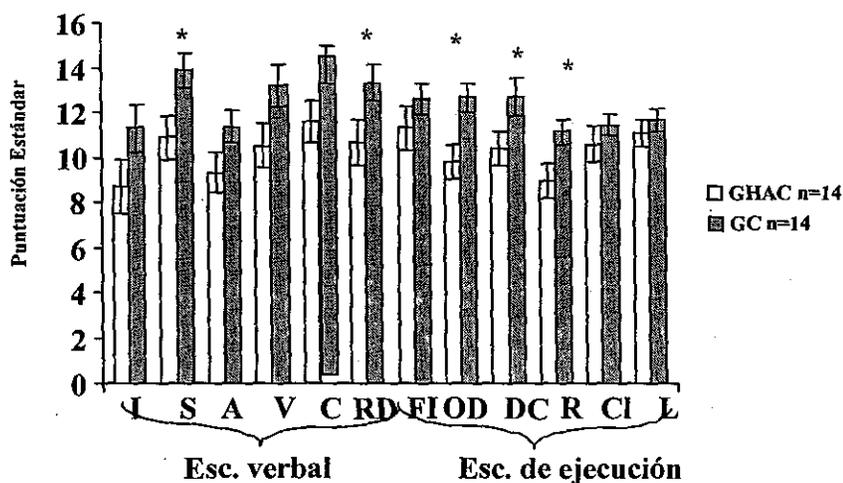


Figura V.2. Medias \pm 1ES de la puntuación estándar de las subpruebas del WISC-RM. I – información, S – semejanzas, A – aritmética, V – vocabulario, C – comprensión, RD – retención de dígitos, FI – s incompletas, OD – ordenación de dibujos, DC – diseño con cubos, R – rompecabezas, CI – claves, L – laberintos. * $p \leq 0.05$.

En la figura V.3 se presenta la distribución del CI total del GHAC y del GC y su comparación con la curva de distribución teórica normal. Podemos observar que el GHAC presenta una curva de distribución muy semejante a la curva teórica de distribución normal. Mientras que la distribución del CI total del GC está desplazada hacia la derecha.

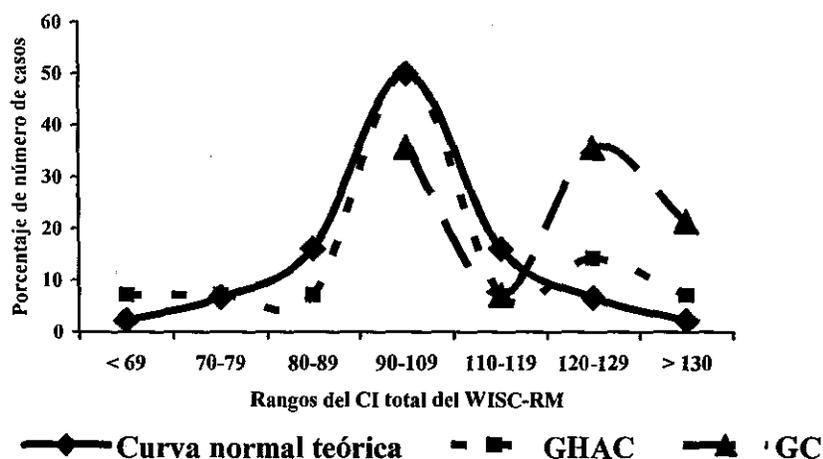


Figura V.3. Representación de la distribución del CI total medido a través del puntaje estándar del WISC-RM. Curva de distribución normal teórica y curvas calculadas a partir del porcentaje de número de casos en el GHAC y en el GC.

V.1.2 Resultados de la ENI.

En el cuadro 5.a se pueden apreciar los resultados representados en porcentajes de aciertos de las medidas para cada una de las tareas incluidas en la ENI, así como del total por dominio cognoscitivo. En la mayoría de estas tareas, el GHAC presentó una media más baja que el GC con excepción de las medidas de percepción táctil (total, mano derecha y mano izquierda), percepción auditiva (total, percepción de notas musicales y de sonidos ambientales), lectura de no palabras y las medidas de orientación en líneas y en coordenadas incluidas en el área de funciones espaciales. Diferencias significativas entre los grupos, a favor del GC, se observaron en algunas de las medidas relacionadas con la memoria verbal-auditiva (recuperación inmediata y diferida de un texto y de la figura compleja); con la repetición oral (total y de oraciones); con la lectura (lectura total, comprensión total, comprensión de oraciones escritas y de un texto leído en voz alta); la escritura (longitud de la expresión escrita y coherencia narrativa); las habilidades

metalingüísticas (síntesis fonémica y deletreo), así como en la de comprensión izquierda-derecha incluida en el área de habilidades espaciales.

Cuadro 5.a. ENI. Medias de porcentajes y palabras por minuto (X), desviación estándar (DS) y nivel de significancia (p) en las tareas que evalúan las Funciones Cognoscitivas.

Dominios/Áreas/Tareas	GHAC (n=14) ^b		GC (n=14) ^b		p
	X	DS	X	DS	
1. Habilidades construccionales	66.00	14.77	76.00	13.32	.072
Construcción con palillos	66.00	21.94	73.00	21.04	.397
Habilidades gráficas	67.00	15.18	78.00	12.24	.051
Copia de figuras	66.00	19.74	74.00	18.33	.258
Dibujo de la figura humana	61.00	14.57	71.00	14.44	.080
Copia de la figura compleja	72.00	17.41	82.00	14.22	.095
2. Memoria (codificación)	53.00	13.29	62.00	16.83	.127
Verbal-Auditiva	57.00	11.85	65.00	17.44	.140
Lista de palabras	59.00	9.94	63.00	15.71	.415
Recuperación de un texto	39.00	19.43	60.00	24.73	.019*
Visual	52.00	17.48	62.00	17.98	.150
Lista de figuras	53.00	19.44	61.00	18.76	.235
Recobro de la figura compleja (3 min)	62.00	16.26	75.00	14.96	.029*
3. Habilidades perceptuales	78.00	10.05	80.00	8.52	.556
Táctil	99.00	3.47	98.00	3.67	.753
Mano derecha	98.00	4.54	98.00	4.54	1.000
Mano izquierda	99.00	3.34	98.00	4.54	.558
Visual	67.00	12.81	72.00	10.32	.279
Figuras sobrepuestas	67.00	21.95	73.00	14.17	.414
Imágenes borrosas	79.00	15.12	83.00	11.39	.405
Cierre visual	56.00	22.33	58.00	17.41	.815
Expresiones faciales	83.00	16.70	88.00	13.40	.358
Integración de objetos	47.00	19.10	54.00	19.26	.396
Auditiva	83.00	11.84	82.00	9.81	.891
Notas musicales	63.00	27.06	60.00	17.11	.680
Sonidos ambientales	76.00	15.08	73.00	14.59	.637
Percepción fonémica	93.00	9.35	94.00	10.54	.707
4. Memoria (evocación diferida)	63.00	16.63	74.00	17.94	.093
Verbal-Auditiva	61.00	20.49	75.00	18.32	.069
Recuperación espontánea de las palabras	56.00	22.97	67.00	26.68	.265
Recuperación por claves de las palabras	54.00	25.08	68.00	25.24	.156
Reconocimiento verbal-auditivo de las pal.	73.00	28.29	86.00	16.48	.159
Recuperación de un texto	37.00	17.83	55.00	24.20	.033*
Visual	74.00	15.9	84.00	16.09	.118
Recobro espontáneo de las figuras	61.00	24.07	74.00	24.06	.162
Recobro por claves de las figuras	61.00	23.73	71.00	26.16	.303

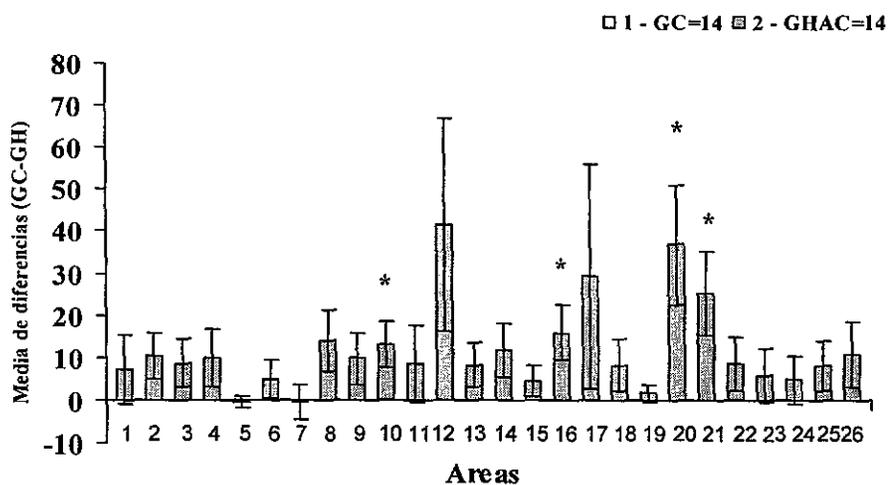
Reconocimiento de las figuras	84.00	14.94	87.00	17.32	.665
Recuperación de la figura compleja	58.00	21.93	74.00	16.55	.043*
5. Lenguaje	69.00	17.04	79.00	11.5	.083
Repetición	76.00	18.5	86.00	7.81	.023*
Sílabas	83.00	19.37	93.00	8.08	.092
Palabras	90.00	19.72	97.00	5.32	.202
No palabras	82.00	22.31	95.00	8.08	.059
Oraciones	46.00	22.7	69.00	17.51	.007*
Expresión	59.00	23.23	67.00	24.02	.342
Denominación	62.00	23.04	71.00	22.43	.328
Coherencia Narrativa	51.00	27.86	59.00	30.10	.463
Longitud de la expresión oral ^a	84.00	65.12	125.00	68.92	.113
Recepción	70.00	16.07	78.00	11.19	.132
Denominación de imágenes	93.00	17.73	98.00	7.12	.410
Seguimiento de instrucciones	76.00	16.43	79.00	14.39	.587
Comprensión del discurso	37.00	18.16	49.00	19.55	.121
6. Habilidades metalingüísticas	53.00	16.53	65.00	14.09	.076
Síntesis fonémica	36.00	22.9	63.00	16.86	.004*
Conteo de sonidos	71.00	28.87	79.00	18.72	.410
Deletreo	58.00	20.18	75.00	15.99	.035*
Conteo de palabras	63.00	21.98	68.00	17.24	.525
7. Lectura	74.00	16.02	86.00	3.51	.027*
Precisión	91.00	12.35	96.00	3.2	.244
Sílabas	97.00	7.77	100.00	.000	.177
Palabras	95.00	9.91	99.00	3.61	.185
No palabras	92.00	13.41	91.00	9.42	.828
Oraciones	83.00	21.46	93.00	8.88	.150
Comprensión	56.00	21.16	72.00	6.48	.027*
Oraciones	67.00	23.09	88.00	7.54	.007*
Lectura en voz alta	49.00	27.64	76.00	11.25	.005*
Lectura en silencio	43.00	26.36	51.00	24.11	.428
Velocidad ^a	167.00	65.19	196.00	59.11	.282
Lectura en voz alta ^a	85.00	32.93	95.00	28.75	.444
Lectura en silencio ^a	76.00	39.34	98.00	36.66	.180
8. Escritura	71.00	18.6	82.00	11.04	.098
Precisión	74.00	18.23	82.00	10.61	.189
Dictado de sílabas	85.00	13.93	96.00	8.14	.036*
Dictado de palabras	69.00	15.54	71.00	21.54	.788
Dictado de no palabras	71.00	20.87	76.00	14.56	.486
Dictado de oraciones	72.00	25.52	83.00	11.74	.164
Velocidad de copiado ^a	11.00	5.57	13.00	5.23	.480
Calidad de copiado	81.00	15.16	87	10.78	.191
Longitud de la expresión escrita	61.00	37.00	98.00	32.14	.016*

Coherencia narrativa	55.00	25.77	80.00	23.17	.020*
9. Cálculo	64.00	15.08	72.00	16.02	.182
Conteo	77.00	22.92	84.00	10.32	.297
Lectura de cantidades	53.00	21.47	67.00	27.56	.138
Escritura de cantidades	60.00	20.9	64.00	20.72	.575
Comparación de números	70.00	26.89	83.00	26.83	.230
Ordenamiento de cantidades	81.00	36.73	90.00	25.47	.525
Serie directa (1 + 3)	91.00	12.06	93.00	8.36	.628
Serie inversa (100-3)	72.00	30.68	84.00	18.56	.240
Cálculo mental	79.00	34.38	93.00	40.7	.339
Cálculo escrito	49.00	24.69	67.00	43.74	.235
10. Habilidades espaciales	77.00	18.08	83.00	15.56	.361
Comprensión izquierda-derecha	65.00	16.39	79.00	19.98	.049*
Expresión izquierda-derecha	67.00	27.12	84.00	21.04	.076
Dibujos desde ángulos diferente	76.00	27.00	77.00	23.95	.926
Orientación en líneas	78.00	24.6	76.00	24.25	.848
Orientación en coordenadas	96.00	10.32	96.00	13.52	.846
11. Atención	37.00	12.23	43.00	16.05	.361
Visual	36.00	12.61	40.71	17.01	.399
Cancelación de dibujos	55.00	22.14	59.00	23.98	.594
Cancelación de letras	26.00	9.18	31.00	14.12	.315
Auditiva	50.00	18.07	58.00	11.18	.167
Dígitos progresivos	54.00	17.97	63.00	10.36	.088
Dígitos inversos	46.00	20.34	52.00	18.25	.410
12. Habilidades conceptuales	38.00	17.11	49.00	22.83	.172
Semejanzas	30.00	17.37	44.00	26.11	.100
Matrices	46.00	25.68	53.00	26.93	.535
Problemas aritméticos	46.00	17.41	54.00	19.37	.211

Nota: ^a palabras por minuto; ^b en tareas de lectura, escritura y cálculo n=12 en ambos grupos; *p < 0.05.

En la figura V.4 se observa el perfil neuropsicológico de los dos grupos representado a través de las medias de diferencias de los porcentajes obtenidos en 26 áreas de la ENI. Podemos observar que por lo general, la diferencia entre los grupos es pequeña con excepción de las siguientes áreas: longitud de la expresión oral, velocidad de la lectura, longitud de la producción escrita y coherencia narrativa. En las áreas de longitud de la producción escrita, coherencia narrativa, así como, en la repetición oral y comprensión de la lectura las diferencias entre los grupos llegan a ser significativas, a favor del GC, marcando estas áreas como bajas en el perfil neuropsicológico del GHAC. En las áreas de la longitud de la expresión oral y la

velocidad de la lectura, a pesar de una diferencia grande entre los grupos, ésta no es significativa. Probablemente debido a una variabilidad grande dentro de los grupos determinada, a su vez, por un rango amplio de edad de sujetos.



*p<.05

Figura V.4. Perfil Neurocognoscitivo de los grupos. Media de diferencias de los porcentajes de aciertos (1-11, 13-16, 18,19, 21-26), la cantidad de palabras producidas (12, 20) y palabras leídas por minuto (17, 19). 1-habilidades constructivales, 2-habilidades gráficas, 3-memoria auditiva inmediata, 4-memoria visual inmediata, 5-percepción táctil, 6-percepción visual, 7-percepción auditiva, 8-memoria auditiva diferida, 9-memoria visual diferida, 10-repetición, 11- expresión oral, 12-longitud de la expresión oral, 13- recepción oral, 14-habilidades metalingüísticas, 15-precisión lectora, 16-comprensión de la lectura, 17-velocidad de la lectura, 18-precisión de la escritura, 19-velocidad de copiado, 20-longitud de la producción escrita, 21-coherencia narrativa, 22-cálculo, 23-habilidades espaciales, 24-atención visual, 25-atención auditiva, 26-habilidades conceptuales.

En el cuadro 5.b se presentan los resultados obtenidos en las tres pruebas de la ENI que evalúan las funciones ejecutivas. En todas las mediciones de estas tareas el GC obtuvo una mayor cantidad de aciertos y un menor número de errores que el GHAC. La diferencia significativa entre los grupos, a favor del GC, se observó solamente en la prueba de fluidez verbal semántica.

Cuadro 5.b. ENI, medias de puntuaciones y medias de porcentajes (X), desviación estándar (DS) y nivel de significancia (p) en las tareas que evalúan las Funciones Ejecutivas.

Tareas/Mediciones	GHAC (n=14)		GC (n=14)		p
	X	DS	X	DS	
<i>Fluidez</i>					
<i>Verbal^a</i>	13.00	6.60	19.00	8.12	.063
Semántica ^a	8.00	3.41	11.00	4.18	.047*
Fonológica ^a	5.00	3.75	8.00	4.50	.133
<i>Gráfica^a</i>	12.00	9.06	21.00	7.75	.756
Semántica ^a	11.00	6.67	13.00	4.46	.533
No verbal ^a	7.00	3.79	8.00	4.50	.502
<i>Flexibilidad Cognoscitiva (Categorización de tarjetas)</i>					
Ensayos administrados ^b	94.00	9.58	89.00	15.14	.316
Respuestas correctas ^b	67.00	14.02	71.00	17.50	.556
Errores ^b	33.00	14.02	29.00	17.50	.549
Respuestas perseverativas ^b	29.00	18.60	27.00	18.80	.719
Categorías completadas ^b	72.00	22.09	77.00	30.35	.637
Incapacidad para mantener la organización ^a	.0714	.2672	.0000	.0000	.327
<i>Planeación y Organización (Pirámide de México)</i>					
Aciertos ^b	85.00	18.04	95.00	6.87	.070
Total de Movimientos ^a	67.00	10.9	60.00	6.48	.103
Aciertos movimientos y diseño ^b	50.00	22.48	65.00	18.48	.066

^a Medias de puntuación obtenida; ^b Medias de porcentajes; *p < 0.05

En el cuadro 5.c se puede apreciar los resultados obtenidos en tareas de la ENI relacionadas con los signos neurológicos blandos. Al comparar el GHAC con el GC se observan diferencias significativas (el GHAC > el GC) en las medidas de la marcha y en la de disdiadococinesis (realización de los movimientos alternos con ambas manos) la cual se relaciona con la capacidad para mantener una secuencia motora.

Cuadro 5.c. ENI, rangos de medias, valor de U y nivel de significancia en tareas relacionadas con signos neurológicos blandos.

Tareas	GHAC (n=14)	GC (n=13)	U	p
Marcha	16.93	10.85	50	.021*
Agarre del lápiz	13.96	14.04	90.5	.957
Articulación	14.89	13.04	78.5	.325
Agudeza visual	12.93	15.15	76.00	.312
Agudeza auditiva	15.14	12.77	75.00	.286
Discriminación derecha-izquierda	14.79	13.15	80.00	.536
Seguimiento visual	14.89	13.04	78.5	.325
Extensión táctil	14.46	13.5	84.5	.335
Extensión auditiva	14.61	13.35	82.5	.543
Extensión visual	14.93	13.00	78.00	.165
Disdiadococinesis	16.64	11.15	54.00	.038*
Movimientos de oposición digital	15.71	12.15	67.00	.176
Lateralidad	14.5	12.33	70.00	.422

* p < 0.05

V.2 Parte 2.

En la segunda parte del estudio presentamos los resultados tanto del perfil neuropsicológico como de la memoria de los once pares de sujetos con el CI total por arriba de 89 puntos.

V.2.1 Resultados del WISC-RM.

En la figura V.5 se muestran las puntuaciones estándar obtenidas en el CI total, verbal y de ejecución del WISC-RM por ambos grupos. Si bien, la media del CI total es significativamente más baja en el GHAC que en el GC, en el CI verbal y el CI de ejecución no se observan diferencias significativas entre los grupos.

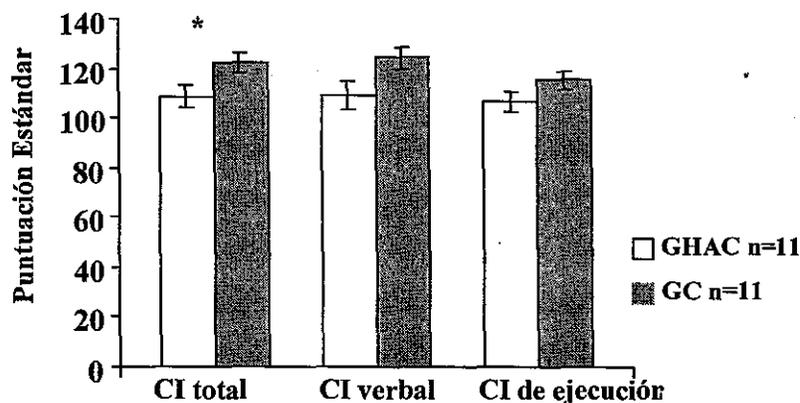


Figura V.5. Medias \pm 1ES de la puntuación estándar del CI total, CI verbal y CI de ejecución del WISC-RM. * $p < 0.05$

En la figura V.6 se presentan las puntuaciones estándar de las subpruebas del WISC-RM. Las medias del puntaje obtenido en las subpruebas por ambos grupos se ubican en la media o por arriba de la media de las normas estandarizadas para la población en general del WISC-RM. Las puntuaciones del GHAC son inferiores a las del GC con excepción de la correspondiente a la subprueba de laberintos donde las medias de los grupos son iguales; sin embargo, solamente en la subprueba de ordenación de dibujos se observa una diferencia significativa entre los grupos a favor del GC.

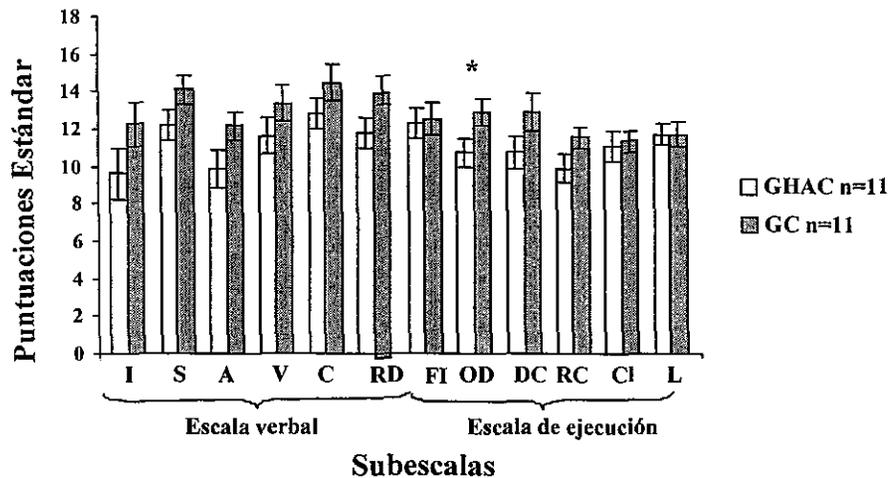


Figura V.6. Medias \pm 1ES de la puntuación estándar de las subpruebas del WISC-RM. I – información, S – semejanzas, A – aritmética, V – vocabulario, C – comprensión, RD – retención de dígitos, FI – s incompletas, OD – ordenación de dibujos, DC – diseño con cubos, R – rompecabezas, CI – claves, L – laberintos. * $p < 0.05$

V.2.2 Resultados de la ENI.

En el cuadro 5.d se pueden apreciar los resultados obtenidos en el área de funciones cognoscitivas de la ENI. Estos resultados están reportados en porcentaje de aciertos. En la mayoría de las tareas, el GHAC presentó una media más baja que el GC. No obstante, en las tareas de cierre visual de percepción visual, de percepción total verbal-auditiva, de notas musicales y de sonidos ambientales, de comprensión del lenguaje oral, denominación de imágenes, lectura de no palabras y en silencio, el GHAC mostró una media más alta que el GC. Diferencias significativas entre los grupos, a favor del GC, se observaron en las siguientes medidas: memoria auditiva inmediata y diferida total incluyendo la recuperación inmediata y diferida de un texto; repetición oral (total y de oraciones); puntuaciones del dominio de lectura (comprensión total, de oraciones escritas y de un texto leído en voz alta); la medida del dominio de escritura - longitud de la expresión escrita; la síntesis fonémica de las habilidades metalingüísticas, así como la comprensión izquierda-derecha incluida en el área de habilidades espaciales.

Cuadro 5.d. ENI. Medias de porcentajes y de palabras por minuto (X), desviación estándar (DS) y nivel de significancia (p) de las tareas que evalúan las Funciones Cognoscitivas.

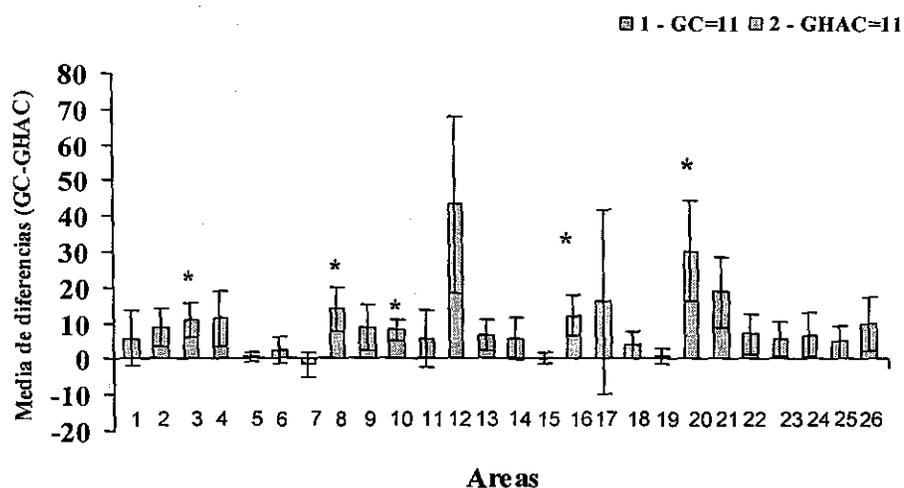
Dominios/Áreas/Tareas	GHAC (n=11) ^b		GC (n=11) ^b		p
	X	DS	X	DS	
1. Habilidades construccionales	70.00	10.88	79.00	12.41	.109
Construcción con palillos	71.00	17.86	76.00	18.23	.472
Habilidades gráficas	72.00	11.72	81.00	11.55	.088
Copia de figuras	70.00	17.62	79.00	18.01	.286
Dibujo de la figura humana	65.00	13.50	74.00	15.34	.156
Copia de la figura compleja	78.00	11.05	84.00	12.73	.296
3. Memoria (codificación)	56.00	12.48	67.00	14.43	.074
Verbal-Auditiva	61.00	9.43	72.00	13.17	.036*
Lista de palabras	61.00	9.48	69.00	11.60	.109
Recuperación de un texto	45.00	14.55	66.00	22.58	.018*
Visual	55.00	18.25	66.00	17.11	.153
Lista de figuras	56.00	20.39	67.00	16.80	.172
Recobro de la figura compleja (3 min)	65.00	16.76	77.00	14.88	.084
3. Habilidades perceptuales	81.00	6.57	82.00	6.30	.798
Táctil	99.00	3.62	99.00	1.81	.660
Mano derecha	99.00	3.77	99.00	3.77	1.000
Mano izquierda	99.00	3.77	100.00	.0000	.329
Visual	72.00	7.95	74.00	9.07	.523
Figuras sobrepuestas	77.00	12.84	77.00	10.18	.910
Imágenes borrosas	81.00	15.78	85.00	11.28	.446
Cierre visual	61.00	17.19	56.00	18.84	.469
Expresiones faciales	89.00	13.06	89.00	11.80	1.000
Integración de objetos	45.00	19.58	59.00	15.90	.088
Auditiva	86.00	9.44	84.00	5.59	.645
Notas musicales	66.00	30.15	61.00	17.18	.669
Sonidos ambientales	80.00	10.11	74.00	10.11	.239
Percepción fonémica	96.00	4.37	97.00	3.44	.426
4. Memoria (evocación diferida)	68.00	15.20	78.00	16.35	.127
Verbal-Auditiva	66.00	15.27	80.00	13.08	.033*
Recuperación espontánea de las palabras	62.00	17.72	73.00	17.85	.158
Recuperación por claves de las palabras	60.00	21.78	75.00	16.55	.091
Reconocimiento verbal-auditivo de las pal.	78.00	21.32	89.00	14.56	.188
Recuperación de un texto	42.00	14.32	61.00	23.00	.032*
Visual	78.00	13.72	87.00	16.29	.181
Recobro espontáneo de las figuras	61.00	26.19	80.00	22.01	.085
Recuerdo por claves de las figuras	63.00	24.68	78.00	22.60	.169
Reconocimiento de las figuras	88.00	13.16	87.00	19.22	.943
Recuperación de la figura compleja	65.00	16.39	74.00	16.25	.233

5. Lenguaje	76.00	8.81	82.00	9.18	.094
Repetición	82.00	5.74	90.00	7.72	.011*
Sílabas	88.00	9.68	94.00	6.53	.067
Palabras	97.00	5.84	98.00	5.06	.631
No palabras	88.00	11.18	95.00	8.43	.074
Oraciones	57.00	10.25	73.00	17.52	.017*
Expresión	67.00	16.44	73.00	21.40	.503
Denominación	70.00	17.48	75.00	20.46	.557
Coherencia Narrativa	61.00	21.28	68.00	26.41	.533
Longitud de la expresión oral ^a	103.00	59.24	146.00	56.66	.095
Recepción	75.00	11.25	81.00	8.34	.137
Denominación de imágenes	100.00	.0000	99.00	2.01	.329
Seguimiento de instrucciones	81.00	10.44	83.00	11.70	.705
Comprensión del discurso	41.00	17.58	54.00	18.59	.115
6. Habilidades metalingüísticas	59.00	8.79	65.00	15.56	.343
Síntesis fonológica	41.00	22.09	63.00	17.68	.029*
Conteo de fonemas	80.00	20.58	80.00	20.58	1.000
Deletreo	65.00	12.91	75.00	17.68	.166
Conteo de palabras	70.00	13.44	73.00	14.19	.691
7. Lectura	81.00	7.46	86.00	3.26	.053
Precisión	96.00	4.40	96.00	2.42	1.000
Sílabas	100.00	.0000	100.00	.0000	
Palabras	99.00	3.95	100.00	.0000	.331
No palabras	95.00	10.54	91.00	8.44	.391
Oraciones	92.00	7.89	94.00	9.66	.618
Comprensión	61.00	16.95	73.00	6.73	.050*
Oraciones	74.00	17.13	89.00	5.68	.017*
Lectura en voz alta	54.00	23.61	76.00	10.94	.014*
Lectura en silencio	50.00	22.05	49.00	25.31	.908
Velocidad ^a	179.00	52.79	196.00	62.26	.541
Lectura en voz alta ^a	91.00	26.67	97.00	30.94	.621
Lectura en silencio ^a	89.00	28.01	98.00	38.21	.543
8. Escritura	78.00	7.42	84.00	10.13	.143
Precisión	81.00	6.78	85.00	9.3	.310
Dictado de sílabas	90.00	9.86	96.00	8.44	.145
Dictado de palabras	74.00	10.94	74.00	22.4	1.000
Dictado de no palabras	76.00	18.11	81.00	8.84	.443
Dictado de oraciones	82.00	10.81	86.00	11.01	.369
Velocidad de copiado ^a	13.00	4.5	13.00	5.46	.758
Calidad de copiado	82.00	16.68	88.00	10.92	.302
Longitud de la expresión escrita	72.00	29.73	102.00	3.19	.046*
Coherencia narrativa	63.00	19.25	82.00	24.3	.073
9. Cálculo	69.00	9.76	76.00	14.45	.220

Conteo	83.00	14.00	85.00	10.92	.676
Lectura de cantidades	58.00	19.58	76.00	21.98	.054
Escritura de cantidades	66.00	18.62	69.00	18.84	.674
Comparación de números	79.00	17.73	86.00	24.62	.444
Ordenamiento de cantidades	96.00	11.86	96.00	8.44	1.000
Serie (1 + 3)	93.00	12.08	95.00	6.45	.571
Serie (100-3)	76.00	21.61	84.00	19.59	.427
Cálculo mental	86.00	31.85	98.00	42.14	.484
Cálculo escrito	54.00	24.33	75.00	42.9	.190
10. Habilidades espaciales	82.00	12.45	88.00	9.76	.244
Comprensión izquierda-derecha	71.00	12.84	85.00	14.6	.020*
Expresión izquierda-derecha	74.00	20.5	89.00	16.25	.076
Figuras de diferentes ángulos	82.00	23.29	81.00	23.96	.911
Orientación en líneas	85.00	19.22	85.00	15.63	1.000
Orientación en coordenadas	99.00	3.77	99.00	3.77	1.000
11. Atención	40.00	11.89	47.00	14.67	.275
Visual	38.00	13.01	45.00	15.78	.288
Cancelación de dibujos	58.00	23.65	65.00	22.91	.475
Cancelación de letras	28.00	9.26	34.00	12.93	.210
Auditiva	56.00	10.42	58.00	10.18	.286
Dígitos progresivos	59.00	9.83	66.00	9.83	.119
Dígitos inversos	53.00	14.41	56.00	18.58	.718
12. Habilidades conceptuales	44.00	13.24	54.00	21.05	.205
Semejanzas	36.00	13.06	50.00	23.22	.105
Matrices	53.00	23.11	58.00	26.97	.676
Problemas aritméticos	51.00	14.2	59.00	18.62	.273

Nota: ^a palabras por minuto; ^b en tareas de lectura, escritura y cálculo n=10 en ambos grupos; *p < 0.05

En la figura V.7 se representa el perfil neuropsicológico de los dos grupos a través de las medias de diferencias de los porcentajes obtenidas en 26 áreas de las funciones cognitivas de la ENI. En la gráfica podemos apreciar que se mantiene el mismo patrón de diferencias entre los grupos que en el análisis con 14 pares, conservando prácticamente las mismas áreas altas y bajas en el perfil neuropsicológico del GHAC. Al excluir a los sujetos con el CI bajo las diferencias significativas entre los grupos se observaron en las siguientes áreas: memoria auditiva inmediata y diferida, repetición oral, comprensión de lectura y la longitud de la recuperación escrita.



*p<.05

Figura V.7. Perfil Neurocognoscitivo de los grupos. Media de diferencias de los porcentajes de aciertos (1-11, 13-16, 18,19, 21-26), la cantidad de palabras producidas (12, 20) y palabras leídas por minuto (17, 19). 1-habilidades constructivas, 2-habilidades gráficas, 3-memoria auditiva inmediata, 4-memoria visual inmediata, 5-percepción táctil, 6-percepción visual, 7-percepción auditiva, 8-memoria auditiva diferida, 9-memoria visual diferida, 10-repetición, 11- expresión oral, 12-longitud de la expresión oral, 13- recepción oral, 14-habilidades metalingüísticas, 15-precisión lectora, 16-comprensión de la lectura, 17-velocidad de la lectura, 18-precisión de la escritura, 19-velocidad de copiado, 20-longitud de la producción escrita, 21-coherencia narrativa, 22-cálculo, 23-habilidades espaciales, 24-atención visual, 25-atención auditiva, 26-habilidades conceptuales.

Los resultados obtenidos en las funciones ejecutivas son parecidos a los obtenidos en el análisis con 14 pares de sujetos y se muestran en el cuadro 5.e. En todas las mediciones de las tres tareas que evalúan las funciones ejecutivas, el GC obtuvo una mayor cantidad de aciertos y un menor número de errores que el GHAC. La diferencia significativa entre los grupos, a favor del GC, se observó solamente en la prueba de fluidez verbal semántica.

Cuadro 5.e. ENI, medias de puntuación obtenida y porcentajes (X), desviación estándar (DS) y nivel de significancia (p) en las tareas relacionadas con las Funciones Ejecutivas.

Tareas/Mediciones	GHAC (n=11)		GC (n=11)		p
	X	DS	X	DS	
<i>Fluidez</i>					
Verbal ^a	15.36	5.46	20.64	6.93	.061
Semántica ^a	9.36	2.5	12.27	3.58	.039*
Fonológica ^a	6.00	3.66	8.36	3.98	.163
<i>Gráfica^a</i>					
Semántica ^a	22.18	8.49	22.55	7.94	.918
No verbal ^a	12.64	7.00	13.64	4.59	.696
	7.73	3.5	8.91	4.78	.516
<i>Flexibilidad Cognoscitiva</i>					
Ensayos administrados ^b	93.00	10.31	86.00	15.94	.289
Respuestas correctas ^b	72.00	8.95	75.00	16.03	.572
Errores ^b	28.00	8.95	25.00	16.03	.572
Respuestas perseverativas ^b	25.00	12.87	25.00	19.74	.920
Categorías completadas ^b	79.00	16.44	85.00	22.68	.492
Incapacidad para mantener la organización ^a	.0909	.3015	.0000	.0000	.329
<i>Planeación y Organización (Pirámide de México)</i>					
Aciertos ^b	87.00	15.4	96.00	6.25	.085
Total de Movimientos ^a	67.00	10.9	60.00	6.48	.103
Aciertos movimientos y diseño ^b	51.00	24.49	69.00	17.42	.070

^a Medias de puntuación obtenida; ^b Medias de porcentajes; *p<.05

V.2.3 Resultados del TOMAL

En la figura V.8 se presentan los resultados de los índices de memoria de la prueba TOMAL. El GHAC obtuvo una puntuación más baja que el GC en los cuatro índices de memoria (compuesto, memoria verbal, no verbal y diferida); las diferencias entre los grupos alcanzan un nivel de significancia estadística en los índices compuesto y de memoria verbal.

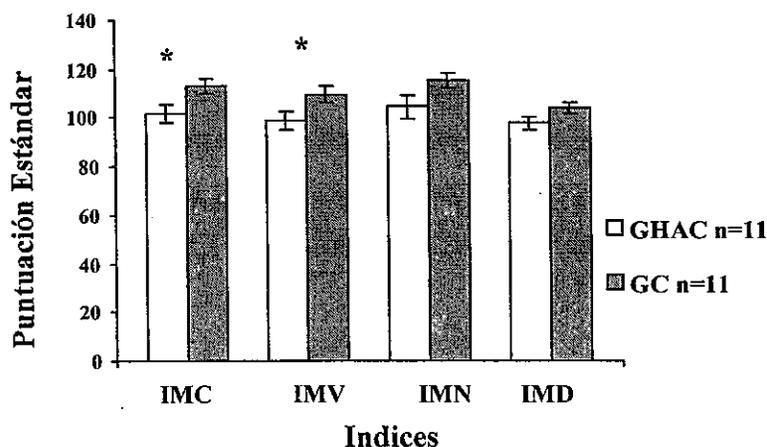


Figura V.8. Medias \pm 1ES de la puntuación estándar de los índices: IMC - Índice de Memoria Compuesto; IMV - Índice de Memoria Verbal; IMN - Índice de Memoria no Verbal; IMD - Índice de Memoria Diferida *p < 0.05.

En la figura V.9 se muestran los resultados de los cinco índices complementarios de la prueba TOMAL: atención y concentración, recuerdo secuencial, recuerdo libre, recuerdo asociativo y de aprendizaje. En todos los índices el GHAC obtuvo una puntuación menor que el GC y la diferencia llega a ser significativa en el índice de aprendizaje.

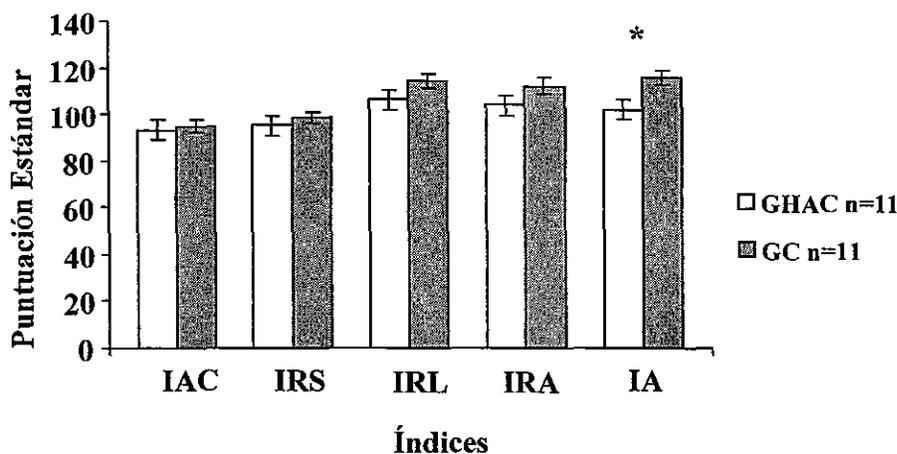


Figura V.9 Medias \pm 1ES de la puntuación estándar de los índices complementarios: IAC – Índice de Atención y Concentración, IRS – Índice de Recuerdo Secuencial, IRL – Índice de Recuerdo Libre, IRA – Índice de Recuerdo Asociativo, IA – Índice de Aprendizaje, * $p < 0.05$.

En la figura V.10 se observan las medias de las puntuaciones estándar obtenidas por ambos grupos en las tareas del TOMAL que evalúan la memoria verbal. El GC obtuvo una mayor puntuación que el GHAC en todas las tareas con excepción de la de dígitos progresivos en la cual los dos grupos presentaron el mismo puntaje. Una diferencia significativa entre los grupos se observó solamente en la tarea de recuerdo selectivo de palabras.

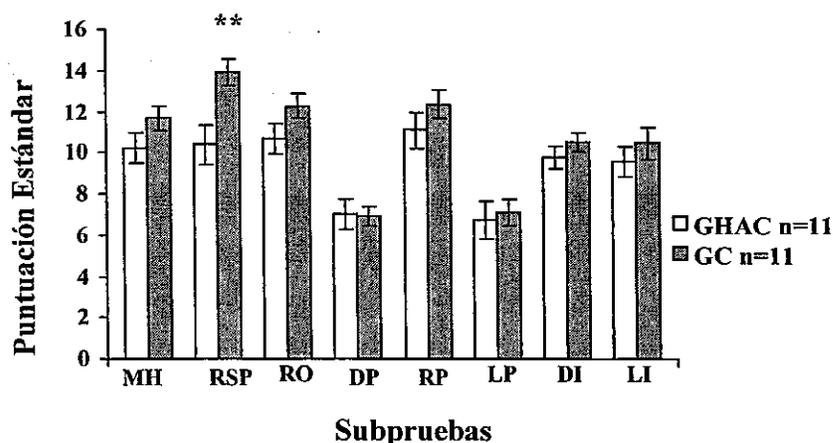


Figura V.10. Medias \pm 1ES de la puntuación estándar de las subpruebas de la escala de memoria verbal: MH - Memoria para Historias; RSP - Recuerdo Selectivo de Palabras; RO - Recuerdo de Objetos; DP - Dígitos Progresivos; RP - Recuerdo de Pares; LP - Letras Progresivas; DI - Dígitos Inversos; LI - Letras Inversas, ** $p < 0.01$.

En la figura V.11 se pueden apreciar las medias de las puntuaciones estándar obtenidas por ambos grupos en tareas del TOMAL que evalúan la memoria no verbal. El GC obtuvo una mayor puntuación que el GHAC en todas las tareas con excepción de memoria para rostros, en la cual el GHAC obtuvo un puntaje ligeramente más alto que el GC. Una diferencia significativa entre los grupos se observa solamente en la tarea de memoria secuencial visual.

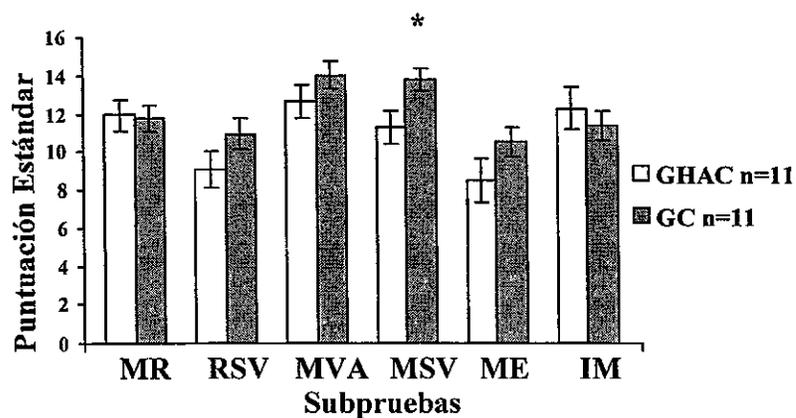


Figura V.11. Medias \pm 1ES de la puntuación estándar de las subpruebas de la escala de memoria no verbal: MR-Memoria de Rostros; RSV-Recuerdo Selectivo Visual; MVA- Memoria Visual Abstracta; MSV-Memoria Secuencial Visual; ME-Memoria Espacial; IM-Imitación Manual, * $p < 0.05$

En cuatro tareas que evalúan la memoria diferida no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

V.2.4 Resultados de la prueba de Memoria de Trabajo.

En la figura V.12 se representan la media de aciertos y de errores, así como el tiempo de reacción de ambos grupos en la parte 1 de la prueba de memoria de trabajo, la cual requiere del conteo de vocales. Ambos grupos obtuvieron el mismo número de aciertos y errores. El GHAC presentó un tiempo de reacción más alto tanto en aciertos como en errores comparado con el GC, sin que las diferencias entre los grupos llegaron a ser significativas.

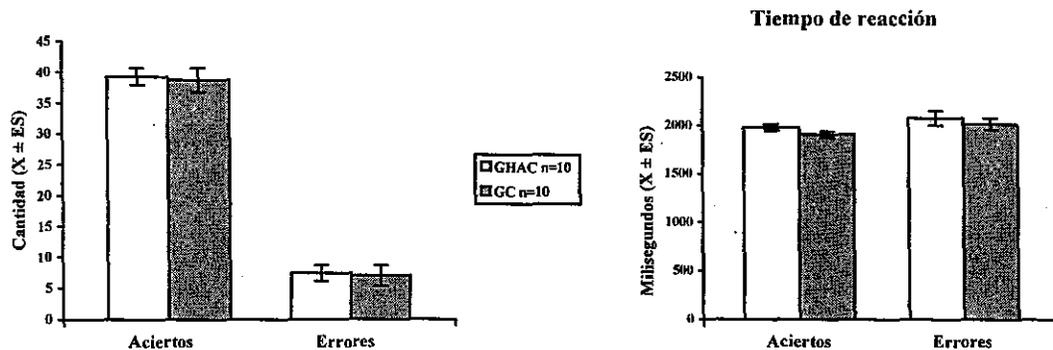


Figura V.12 Medias \pm 1ES de la cantidad de aciertos y errores y de tiempo de reacción en msg. de la primera parte de la prueba de memoria de trabajo.

En la figura V.13 se observan el número de aciertos, de errores y el tiempo de reacción de los dos grupos en la segunda parte de la prueba de memoria de trabajo relacionada con la categorización semántica de palabras. En esta subprueba, el GHAC obtuvo un menor número de aciertos y una mayor cantidad de errores con un tiempo de reacción ligeramente más alto que el GC sin embargo, las diferencias no fueron significativas entre los grupos.

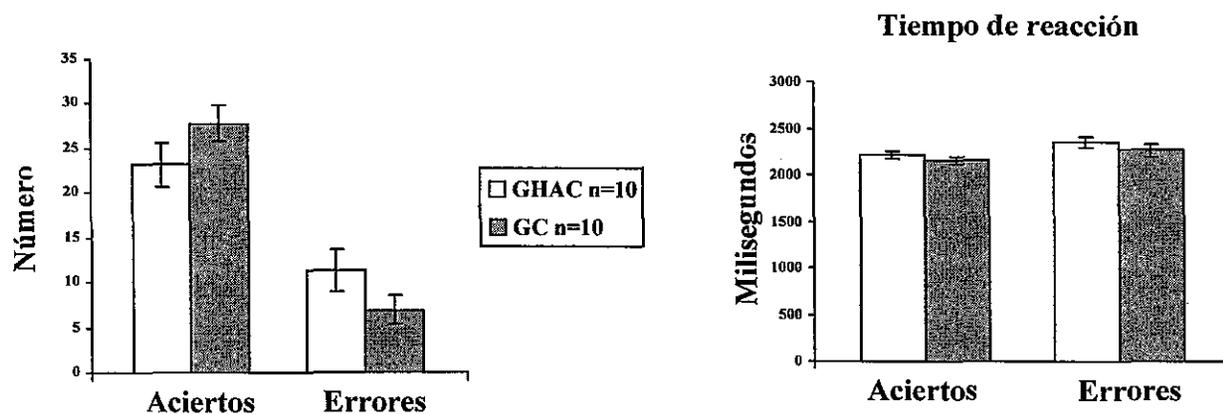


Figura V.13. Medias \pm 1ES del número de aciertos y errores así como del tiempo de reacción expresado en msg. de la segunda parte de la prueba de memoria de trabajo

En las figuras V.14 y V.15 se representan resultados de la tercera parte de la prueba de memoria de trabajo, la cual a su vez está constituida por dos tareas: conteo de vocales y categorización. En la figura V.14 se muestran los resultados de la tarea de conteo de vocales donde el GHAC obtuvo un número de aciertos ligeramente mayor y la misma cantidad de errores que el GC, sin embargo, se observó un tiempo de reacción significativamente más alto comparado con el del GC tanto en los aciertos como en los errores.

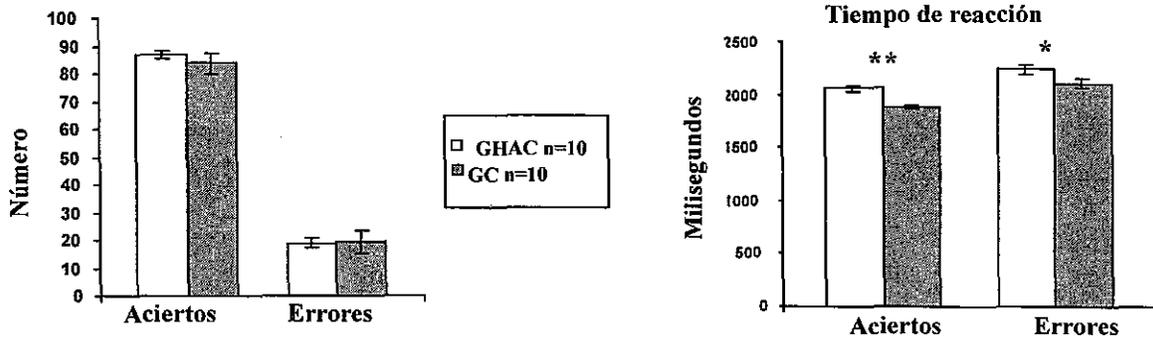


Figura V.14. Medias \pm 1ES del número de aciertos y errores, así como del tiempo de reacción expresado en msg., en la tarea de conteo de vocales de la tercera parte de la prueba de memoria de trabajo. * $p < .05$; ** $p < .001$

En la figura V.15 se observan los resultados de la tarea de categorización de la misma parte de la prueba de memoria de trabajo. El GHAC presentó un número significativamente menor de aciertos y un número significativamente mayor de errores que el GC. En el tiempo de reacción no hubo diferencias entre los grupos.

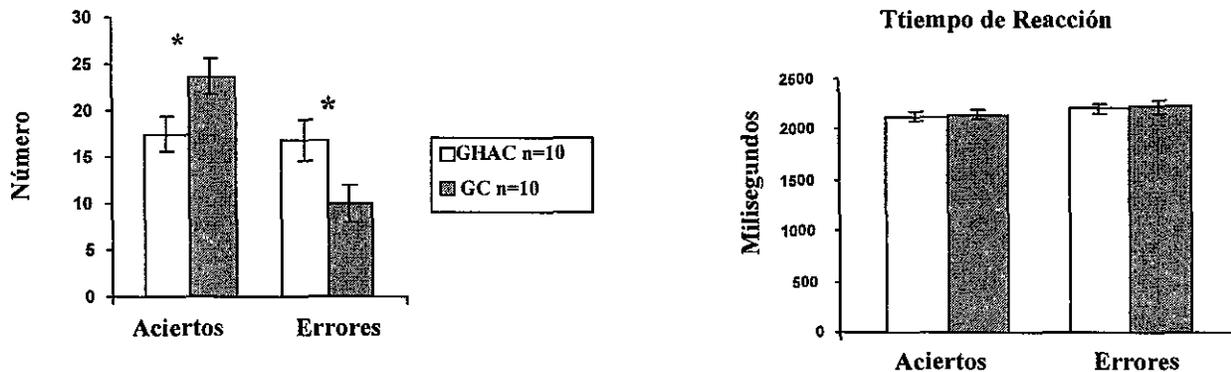


Figura V.15. Medias \pm 1ES del número de aciertos y errores, así como del tiempo de reacción expresado en msg., en la tarea de categorización semántica de palabras de la tercera parte de la prueba de memoria de trabajo. * $p < .05$

A continuación presentaremos un breve resumen de los resultados obtenidos en esta investigación.

En el WISC-RM el GHAC obtuvo un puntaje significativamente más bajo que el GC en los CI total, verbal y de ejecución, así como, en las subescalas de semejanzas, retención de dígitos, ordenación de dibujos, diseño con cubos y rompecabezas. Al eliminar 3 sujetos con HAC con el CI total bajo y sus controles, la diferencia significativa entre los grupos, a favor del GC, se mantuvo en el CI total y en la subescala de ordenación de dibujos.

En la ENI el GHAC presentó un número de aciertos significativamente más bajo que el GC en las siguientes medidas: la memoria verbal-auditiva (recuperación inmediata y diferida de un texto y de la figura compleja); la repetición del lenguaje oral (total y de oraciones); la lectura (lectura total, comprensión total, comprensión de oraciones escritas y de un texto leído en voz alta); la escritura (longitud de la expresión escrita y coherencia narrativa); las habilidades metalingüísticas (síntesis fonémica y deletreo), así como en la de comprensión izquierda-derecha incluida en el área de habilidades espaciales. En las funciones ejecutivas el GHAC generó una cantidad de palabras significativamente menor en la fluidez verbal semántica. En cuanto a los signos neurológicos blandos el grupo con HAC, al compararlo con el GC, mostró la presencia de éstos en marcha y disdiadococinesis. En la muestra con 11 sujetos las diferencias significativas entre el GHAC y GC, a favor del segundo, se observaron en las siguientes funciones cognitivas de la ENI: memoria auditiva inmediata y diferida total incluyendo la recuperación inmediata y diferida de un texto; repetición del lenguaje oral (total y de oraciones); puntuaciones del dominio de lectura (comprensión total, de oraciones escritas y de un texto leído en voz alta); la medida del dominio de escritura - longitud de la expresión escrita; la síntesis fonémica de las habilidades metalingüísticas y en la comprensión izquierda-derecha incluida en el área de habilidades espaciales. En las funciones ejecutivas se mantuvo la diferencia significativa entre los grupos en la fluidez verbal semántica.

En el TOMAL, el GC obtuvo una puntuación significativamente más baja en el índice de memoria compuesto, el índice de memoria verbal, el índice de aprendizaje,

así como, en tareas de recuerdo selectivo de palabras y de memoria secuencial visual.

En la tarea de memoria de trabajo, las diferencias significativas entre los grupos se observaron solamente en la tercera parte, donde los sujetos tenían que contar la cantidad de vocales y al mismo tiempo realizar la clasificación semántica. En la parte del conteo de vocales el GHAC presentó un tiempo de reacción tanto de aciertos como de errores más lento que el GC. En la parte de clasificación semántica el GC obtuvo un número de aciertos significativamente más alto y un número de errores significativamente más bajo que el GHAC, sin diferencias significativas entre los grupos en el tiempo de reacción.

Sección 3

Discusión y

Conclusiones

VI. DISCUSIÓN

VII. CONCLUSIONES

VI. DISCUSIÓN

Uno de los propósitos de nuestro estudio fue determinar el perfil neuropsicológico de los sujetos con HAC, entendiéndose éste como la determinación de las diferencias tanto en el patrón de los valores bajos y altos dentro de un grupo, como entre los grupos (Loring, 1999). Con el fin de llevar a cabo este objetivo nosotros utilizamos dos pruebas. La primera es la escala de Wechsler revisada en México (WISC-RM) la cual permite determinar el nivel de inteligencia general, evaluar las habilidades cognoscitivas y apreciar las aptitudes educacionales (Wechsler, 1984). La otra prueba que aplicamos es la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) que permite evaluar: lenguaje, memoria, procesos de percepción, atención, lectura, escritura, cálculo, habilidades espaciales, construccionales y metalingüísticas, así como las funciones ejecutivas. Los resultados obtenidos en estas dos pruebas, los analizamos tanto en una muestra con 14 pares de sujetos, que representó la muestra total, como quitando 3 sujetos con HAC cuyo CI era inferior a 90 puntos y sus correspondientes controles.

VI.1 Nivel intelectual.

Con relación al nivel intelectual de las niñas con HAC de nuestro estudio, encontramos que éstas presentan un CI total significativamente más bajo al compararlo con el del GC. Sin embargo, la media del CI total se ubica dentro del rango "normal". Más aún, al analizar la distribución de las puntuaciones del CI total que presentan las niñas de cada uno de los grupos y compararla con la curva normal teórica (ver figura V.3), observamos que el GHAC presenta una curva de distribución muy semejante a la curva teórica de distribución normal. Esto, refleja que el CI total de las niñas con HAC no se encuentra debajo de la población normal. El GC presenta una curva de distribución desplazada hacia la derecha con una media que se ubica en el rango "arriba de lo normal", con una puntuación mínima de 94 y la máxima de 148, mientras que la media del CI total del GHAC se encuentra en el rango "normal", con una puntuación mínima de 64 y la máxima de 137.

¿Cómo podríamos explicar el hecho de que, no obstante el GHAC presenta el CI total significativamente más bajo que el GC, se ubica dentro del rango "normal"? Al igual que en otros estudios, nuestro GC lo constituimos a partir de niñas escolarizadas, sanas, que cumplieron con las características de pareamiento con los sujetos con HAC, además que no tuvieran problemas de aprendizaje, emocionales, conductuales, etc., limitando de esta manera la representación aleatoria de la población abierta. Por lo tanto, la forma de selección del GC orilla a que en este grupo queden excluidas las niñas con CI bajo o algún otro problema que podría alterar su nivel intelectual. Mientras, que para formar el GHAC fueron incluidas todas aquellas niñas que contaban con el diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congénita, estaban bajo el tratamiento con glucocorticoides y que aceptaron participar en nuestro estudio. Por lo expuesto consideramos, que para determinar si el nivel de inteligencia de las pacientes con HAC se encuentra afectado, fue conveniente además compararlas con una muestra representativa completamente aleatoria tomada de la población abierta, o bien, con la curva teórica de distribución normal, como lo hicimos. De acuerdo a esta comparación, podemos concluir que el CI total de las pacientes con HAC no se observa disminuido, dado que se ubica dentro del rango "normal", al compararlo con la puntuación estándar de la población en general, y presenta la distribución normal, parecida a la curva teórica de distribución normal.

Se sabe, que existen varios factores que pueden influir y modificar las capacidades intelectuales. En el caso de las personas con HAC, uno de estos factores es el tipo de HAC que padece el paciente. Se ha descrito que los sujetos con HAC de tipo II - perdedora de sal tienen un CI más bajo comparados con los pacientes con la forma virilizante simple (tipo I) (Helleday y cols., 1994, Baker y Ehrhardt, 1974; Money y Lewis, 1966; Nass y Baker, 1991b; Wenzel y cols., 1978). Las crisis de hiponatremia son frecuentes en el tipo II de HAC. Se ha reportado que la hiponatremia prolongada tiene un efecto negativo sobre el funcionamiento del Sistema Nervioso Central y de manera indirecta altera el funcionamiento cognoscitivo (Nass y Baker, 1991a). En nuestro estudio, la distribución del CI total entre los sujetos de ambos tipos de HAC no apoya esta suposición. En la muestra de 14 niñas con HAC evaluadas, 10 tenían la forma de HAC perdedora de sal. El CI de una de

estas 10 niñas se encontraba dentro del rango "muy superior", otro en el rango "superior", 6 en el "normal", 1 en el "debajo de lo normal" y 1 más en el "límitrofe". Entre las cuatro niñas con HAC virilizante simple, 1 se ubicó en el rango "superior", 1 "arriba de lo normal", 1 en el "normal", y 1 en el rango "deficiente mental" (ver los cuadros 4.a y 4.b). Como podemos apreciar, en el grupo con HAC perdedora de sal, los sujetos presentan el CI desde el rango "muy superior" hasta el "límitrofe", mientras que las niñas con virilizante simple se encuentran entre el rango "superior" y el "deficiente mental", es decir, de acuerdo con nuestros resultados, las niñas con la HAC virilizante simple muestran un CI total inferior al de la HAC perdedora de sal, y por lo tanto no coinciden con los reportados en la literatura.

Otro factor que puede influir sobre las capacidades intelectuales es el nivel socioeconómico de la familia. Una de las características del nivel socioeconómico es el tipo de escuela al cual asiste el niño (pública o privada). Se ha observado que el hecho de asistir a una escuela pública o privada marca diferencias significativas en la ejecución de varias tareas que evalúan funciones ejecutivas. Los niños de las escuelas particulares obtienen un puntaje significativamente mayor que los niños de las escuelas públicas en tareas de fluidez verbal semántica y fonémica, gráfica semántica y no semántica, así como en similitudes, matrices, pirámide de México y en la tarea de sorteo de cartas (Ardila y cols., en revisión). Además, se ha reportado que el nivel cultural puede determinar la especificidad de los procesos cognoscitivos (Ardila, 1995; Ostrosky y cols., 1985, 1986). Por ejemplo, se ha visto que el nivel socioeconómico y el educativo pueden modificar la severidad de una patología del lenguaje como es la afasia y la recuperación después de ésta (Lecours y cols., 1987a, 1987b, 1988; Connor y cols., 2001), y tiene una influencia importante sobre la organización cerebral (Castro-Caldas y cols. 1995). En nuestro estudio, tratamos de controlar este factor pareando a los sujetos por el tipo de escuela a la cual asisten.

En la literatura existe discrepancia en los hallazgos relacionados con el nivel intelectual de estos pacientes. Algunos autores (Money y Lewis, 1966; Perlman, 1973; Baker y Ehrhardt, 1974; McGuire y Omenn, 1975; Wenzel y cols., 1978; Resnick y cols., 1982) reportan un incremento en el CI total, otros encuentran un decremento (Helleday y cols., 1994), o bien, ausencia de diferencias significativas

entre los grupos (Hampson y cols., 1998; Sinforiani y cols., 1994; Kelsco y cols., 1999). Nosotros consideramos que los resultados obtenidos en este estudio apoyan los hallazgos donde no se reportan diferencias significativas en el CI total entre los pacientes con HAC y los sujetos sanos.

VI.2 Perfil Neuropsicológico.

Con respecto al perfil neuropsicológico de las pacientes con HAC, consideramos como áreas bajas para el GHAC aquéllas donde este grupo obtiene puntuaciones significativamente más bajas a las del GC y son: lenguaje, lectura, escritura, habilidades metalingüísticas, habilidades espaciales y memoria. En la muestra con 11 pares, las diferencias entre los grupos se mantienen en las mismas áreas. Estos resultados sugieren que los pacientes con HAC presentan áreas bajas determinadas en su perfil neuropsicológico y no un déficit cognoscitivo general. La mayoría de las áreas bajas se relacionan con el manejo del material verbal. Así mismo, Helleday y cols., (1994) reportan una discrepancia significativa entre las habilidades verbales y no verbales, a favor de las segundas, en mujeres con HAC.

El bajo desempeño en tareas de tipo verbal puede estar asociado a un problema de lenguaje subyacente. En estudios previos se ha reportado la presencia de problemas de lenguaje en pacientes con HAC. Por ejemplo, Plante y cols. (1996) señalan dificultades en el lenguaje en 4 de los 11 pacientes que conforman su muestra, relacionando estas dificultades con las causas hereditarias, dado que en siete de nueve familias, de donde provinieron los participantes con HAC, se reportaron antecedentes familiares de problemas de lenguaje y trastornos de aprendizaje. En otro estudio (Nass y Baker, 1991b) reportan que las dificultades en el lenguaje en pacientes con HAC se asocian con la discrepancia entre el CI verbal y CI de ejecución, a favor del segundo.

Nosotros evaluamos el lenguaje a través de distintas tareas de la ENI que se relacionan con los procesos de expresión, recepción y repetición. Aún cuando en cada una de las tareas que integran esta área, el GC obtuvo un puntaje más alto que el GHAC, la diferencia significativa entre los grupos se observó solamente en la tarea

de repetición de oraciones. Si bien, la tarea de repetición de oraciones es una tarea de lenguaje, no podemos negar que ésta se relaciona con el proceso de memoria a corto plazo dado que el sujeto tiene que retener en la memoria la oración para poder repetirla correctamente. Por lo tanto, podemos suponer que el desempeño más bajo observado en las niñas con HAC, comparadas con el GC, puede relacionarse con dificultades en la memoria, las cuales discutiremos más adelante.

Otro punto importante a discutir es la presencia de los problemas de aprendizaje de tipo verbal en pacientes con HAC. Nosotros evaluamos a través de la ENI diferentes aspectos de la lectura y escritura y encontramos que el GHAC obtuvo un puntaje significativamente más bajo que el GC en la comprensión de la lectura particularmente de oraciones y de un texto leído en voz alta. En la escritura las diferencias significativas a favor del GC se presentaron en la longitud de la expresión escrita, la coherencia narrativa de la recuperación escrita, así como en las habilidades metalingüísticas que implican la síntesis fonémica y deletreo.

Para poder determinar si las niñas con HAC de nuestra muestra realmente tienen problemas de aprendizaje tomamos en cuenta los criterios del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995) y comparamos la puntuación obtenida por cada una de ellas en las tareas de lectura y escritura con las medias de un grupo aleatorizado aproximadamente de 30 niños de su edad. En este análisis participaron solamente 10 niñas mayores de 6 años de edad que tenían CI total por arriba de 89 puntos. Como resultados significativos se consideraron las puntuaciones 2 o más Desviaciones Estándar (DE) por debajo de la media. Tomamos 2DE como desviación de la norma dado a que en varias pruebas neuropsicológicas estandarizadas que revisamos se considera como resultado anormal el que se encuentre de 1.5 a 3 DS por debajo de la norma (c.f Wechsler Memory Scale – III, Tower of London). Nosotros encontramos que solamente 2/10 niñas presentaron puntuaciones que se ubican más de 2DE por debajo de la media. Una de ellas obtuvo esta puntuación en la comprensión de la lectura de oraciones y la otra en la tarea de deletreo. Basándonos en estos resultados no podemos afirmar la presencia de problemas de aprendizaje en nuestras niñas con HAC, a pesar de un desempeño significativamente más bajo del GHAC comparado con el GC en varias tareas de lectura y escritura. Por lo tanto,

nuestros resultados no coinciden con lo reportado en la literatura donde se ha descrito la presencia de problemas de aprendizaje de tipo verbal en sujetos con HAC (Donaldson y cols., 1994; Nass y Baker, 1991b; Plante y cols., 1996).

El perfil hormonal específico de los pacientes con HAC, que se caracteriza por niveles altos de andrógenos desde el desarrollo uterino, despierta una inquietud por estudiar habilidades cognitivas sexualmente dimórficas, como son las habilidades espaciales. La ENI permite evaluar las habilidades espaciales a través de las siguientes tareas: comprensión izquierda-derecha, expresión izquierda-derecha, figuras vistas de diferentes ángulos, orientación en líneas, orientación en coordenadas. Si bien las cinco tareas evalúan las habilidades espaciales, las primeras tres requieren además de las habilidades espaciales del manejo de las estructuras lógico-gramaticales del lenguaje (Inozemtseva y cols. 2002). En la tarea de comprensión izquierda-derecha se observó una diferencia significativa entre los grupos a favor del GC, y en la tarea de expresión la diferencia entre los grupos también es importante, aunque no llega a ser significativa ($p=0.07$). Por lo tanto, podemos suponer que los sujetos con HAC presentan dificultades en las habilidades espaciales cuando éstas implican el manejo de las estructuras lógico-gramaticales. Por otro lado, en dos tareas, que no implican el manejo del lenguaje (orientación en líneas y orientación en coordenadas), nosotros hubiéramos esperado un mejor desempeño por parte del GHAC comparado con el GC, de acuerdo a lo reportado en la literatura. Resnick y cols., (1986) y Hampson y cols., (1998) reportan que la exposición temprana a niveles altos de andrógenos en pacientes con HAC se ha asociado a un incremento en las habilidades espaciales en niñas comparadas con sus controles femeninos. Se ha visto que las funciones espaciales se relacionan más con el hemisferio derecho (HD) que con el izquierdo (HI) (Young, 1983). A su vez, la exposición temprana a la testosterona puede inducir el desarrollo del HD (Kelsco y cols., 2000) y retrasar el desarrollo del HI (Plante y cols., 1996), por lo tanto las niñas con HAC manifiestan un patrón cognoscitivo masculinizado asociado a un desempeño significativamente más alto en tareas de habilidades espaciales que sus controles. Sin embargo, en nuestro estudio no ocurre así. Los dos grupos obtuvieron prácticamente la misma cantidad de aciertos en las dos tareas, lo que apoya más

bien los resultados encontrados por Helleday y cols. (1994) donde no reportan diferencias significativas entre los pacientes con HAC y sus controles en tareas que miden las habilidades espaciales: diseño con cubos, identificación de figuras, rotación de figuras.

De acuerdo con nuestro planteamiento del problema, nosotros hubiéramos esperado dificultades por parte de los sujetos con HAC en tareas relacionadas con las funciones ejecutivas, dado que una gran cantidad de receptores para cortisol en el SNC se encuentra en el hipocampo, el sistema límbico y también en la corteza prefrontal (Lupien y McEwen, 1997) y esta última se relaciona con las funciones ejecutivas (Luria, 1986). Además, Young y cols. (1999) reportaron que dosis elevadas de cortisol en adultos jóvenes sanos producen dificultades en las funciones ejecutivas que se manifiestan a través de una disminución en el uso eficiente de una estrategia particular en la memoria de trabajo espacial. En nuestro estudio, no encontramos diferencias importantes entre los grupos con relación con su desempeño en las tareas relacionadas con esta área. La única diferencia significativa se observó en la prueba de fluidez verbal semántica que en cierta medida se relaciona no solamente con las funciones ejecutivas sino también con el lenguaje. Desde nuestro punto de vista la ausencia de los resultados significativos podría deberse a los aspectos de maduración del SNC. De acuerdo con Segalowitz y cols. (1992) los lóbulos prefrontales no logran su madurez funcional completa sino en la edad adulta temprana. En nuestra muestra 13/14 niñas tenían entre 6 y 12 años de edad y por lo tanto la ausencia de los resultados significativos en tareas de funciones ejecutivas podría deberse a la inmadurez funcional de éstas en la mayoría de los sujetos tanto controles como con HAC.

En cuanto a los procesos de atención no encontramos resultados significativos, aun cuando podríamos esperar su modificación, debido por una parte al tratamiento con cortisol y por la otra, a los niveles de ACTH. En la literatura reportan que el cortisol puede tener un efecto negativo sobre los procesos de atención. Kopell y cols. (1970) observaron que una infusión aguda de cortisol (3mg/kg de peso corporal) incrementa la latencia en potenciales evocados visuales. Los autores concluyeron que el cortisol puede disminuir el nivel de alerta (*arousal*) y

decrementar la habilidad de los sujetos en la atención selectiva. Posteriormente, los mismos hallazgos se confirmaron en estudios utilizando potenciales evocados auditivos (Beckwith y cols., 1983, Born y cols., 1988) y en paradigmas de detección gustativa (Fehm-Wolfsdorf y cols., 1989). Por otra parte, en pacientes con HAC se ha visto una mejoría en los procesos de atención. Veith y cols. (1985) observaron un decremento en el tiempo de reacción manteniendo la calidad de ejecución en tareas que requieren de atención visual asociados a niveles altos de ACTH en 6 pacientes adultos con HAC a quienes se suspendió el tratamiento con glucocorticoides al momento de la evaluación. En nuestro estudio los sujetos se encontraban bajo el tratamiento durante toda la evaluación, reduciendo los niveles de ACTH y presumiblemente impidiendo la modificación de la atención.

VI.3 Memoria.

Uno de los intereses de este trabajo fue evaluar la memoria declarativa en pacientes con HAC y detectar posibles alteraciones en este proceso. La memoria declarativa la evaluamos a través de tareas de la ENI, la prueba de aprendizaje y memoria TOMAL y la prueba de memoria de trabajo.

En las tareas de memoria de la ENI las diferencias significativas entre los grupos se observaron en el recuerdo de la historia y la figura compleja tanto en la recuperación inmediata como en la diferida a favor del GC.

En el TOMAL, el GHAC obtuvo un puntaje menor que el GC en todos los índices y subpruebas con excepción de las subpruebas de dígitos progresivos de la escala verbal, memoria de rostros e imitación manual de la escala no verbal. Las diferencias significativas se observaron en los índices: de memoria compuesto, de memoria verbal, de aprendizaje; en las subpruebas: recuerdo selectivo de palabras y memoria secuencial visual.

La prueba de memoria de trabajo consta de tres tareas y tiene tres niveles de dificultad que se incrementa progresivamente desde la primera tarea hasta la tercera. En la primera tarea, que implicó el conteo de vocales en palabras presentadas en computadora, el GHAC obtuvo un número de aciertos y errores ligeramente más alto

y un tiempo de reacción más largo que el GC sin diferencias significativas entre los grupos. La segunda tarea de esta prueba que requiere de asignación de cada cuarta palabra presentada en la pantalla a una categoría semántica a la cual pertenece una de las tres primeras palabras, el GHAC obtuvo una menor cantidad de aciertos y una mayor de errores aunados a un tiempo de reacción más largo que el GC sin diferencias significativas entre los grupos. Esta tarea es más complicada que la primera dado que requiere de una mayor demanda de los recursos de atención y concentración de los sujetos. La tercera tarea de la prueba es una combinación de las primeras dos, es decir, el sujeto tiene que contar las vocales y categorizar las palabras que vayan presentando. En esta tarea en su parte de conteo de vocales los resultados se asemejan a los obtenidos en la primera tarea en cuanto a la cantidad de aciertos y errores, el GHAC presentó una cantidad de aciertos ligeramente más alta y el mismo número de errores que el GC; sin embargo, en el tiempo de reacción el GHAC fue significativamente más lento que el GC. En la segunda parte de la tercera tarea, el GHAC presenta una cantidad considerablemente menor de aciertos y mayor de errores y de la misma manera se asemeja a los resultados de la segunda tarea, nada más que en esta ocasión el GHAC es significativamente diferente del GC tanto en la cantidad de aciertos como de errores sin diferencias significativas en el tiempo de reacción entre los grupos. Esta parte es la más complicada comparada con las dos anteriores, requiere de un esfuerzo máximo y una alta demanda de los procesos de atención y concentración.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las distintas tareas, consideramos que el GHAC presenta dificultades en la memoria declarativa como parte de su perfil cognoscitivo. No obstante, estas dificultades se manifiestan en ciertas tareas o bien, en los índices de memoria. Surge la pregunta ¿qué factores determinan que en ciertas tareas de memoria se presentan diferencias significativas entre los grupos y en otras no?

Uno de los factores que influyen sobre la calidad de la memorización puede ser el tipo de información a recordar: verbal o no verbal. La gran mayoría de las tareas donde se observaron las diferencias significativas entre los grupos a favor del GC son de tipo verbal, es decir, donde se requiere de memorización de la

información verbal: recuperación inmediata y diferida de la historia, repetición de las oraciones, índice de memoria verbal, recuerdo selectivo de palabras y la tercera tarea de la prueba de memoria de trabajo que también es una tarea que implica el manejo del material verbal. Las dificultades de los pacientes con HAC para memorizar la información de tipo verbal pueden estar asociadas con su desempeño bajo en tareas verbales tanto reportadas en la literatura como encontradas por nosotros en esta misma investigación.

Otro factor que podría influir sobre la manifestación de dificultades de la memoria es la dificultad de tarea. El constructo de memoria de trabajo comprende a ésta no solamente como una variante de memoria a corto plazo sino también como un tipo de funciones ejecutivas. La memoria de trabajo permite retener la información por un tiempo corto y además actúa como controlador de los recursos de atención y de la adjudicación de los recursos cognoscitivos cuando se trata de una tarea novedosa, además de la coordinación de la información procedente de distintos sistemas y subsistemas (Gumá, 2001). Por lo tanto, la memoria de trabajo es un proceso cognoscitivo de alta demanda de recursos cognoscitivos del sujeto. En la prueba de memoria de trabajo observamos que la calidad de ejecución del GHAC se decrementa en la medida en que se aumenta la dificultad de las tareas hasta llegar a ser significativamente diferente del GC en la tarea de la dificultad máxima. Incluso aquí, en la parte de conteo de vocales, que es más fácil que la de categorización dentro de la tercera tarea, logra mantener la misma calidad de ejecución que el GC pero a costo de la velocidad. Mientras que en la parte de categorización, el GHAC es significativamente más bajo en la calidad de ejecución que el GC independientemente del tiempo de reacción.

Schunk (1997) señala que en el proceso de adquisición de un recuerdo declarativo se distinguen tres fases principales: la codificación, almacenamiento y recuperación de la información. La codificación es el primer paso en el camino hacia la formación de un recuerdo. En esta fase ocurre la colocación de nueva información en el sistema de procesamiento y su preparación para el almacenamiento. En la fase de almacenamiento la información es representada en la memoria a largo plazo.

Finalmente, la fase de recuperación permite el acceso y la evocación de la información almacenada.

Cada una de las tres fases puede estar afectada independientemente de las otras dos. En estudios con animales se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides afecta de manera diferencial cada una de estas fases dependiendo del tipo de receptores involucrados. Se han descrito dos tipos de receptores para los corticosteroides en el organismo (c.f. Allen y Allen, 1974; Hollenberg y cols., 1985). Estos dos tipos de receptores se distinguen por su afinidad para diferentes corticosteroides, su localización en el SNC (McEwen y cols., 1986) y su respuesta a diferentes concentraciones de las hormonas circulantes (Evans y Arriza, 1989). De acuerdo con Evans y Arriza (1989), los receptores de tipo I tienen una alta afinidad para los glucocorticoides y responden a los niveles bajos de la hormona circulante, mientras que los receptores de tipo II tienen una afinidad baja para los glucocorticoides y responden solamente a los niveles altos de estas hormonas. Así mismo, Oitzl y de Kloet (1992) estudiaron el efecto de los corticosteroides sobre diferentes fases de la memorización y concluyeron que los receptores de tipo II del hipocampo están involucrados en el proceso de consolidación. Mientras que Sandi y Rose (1994) dos años más tarde, reportaron una relación entre los receptores de tipo I y el proceso de adquisición. Por lo tanto, podemos suponer que dependiendo de la dosis del medicamento administrado, éste puede actuar sobre los receptores de tipo I o de tipo II en el organismo, modificando distintas fases del proceso de formación de recuerdos.

Tomando en cuenta lo anterior, la siguiente pregunta que podemos plantear para entender la naturaleza de los problemas de memoria de nuestras pacientes es ¿en qué fase de adquisición del recuerdo las pacientes presentan una mayor dificultad? Para poder contestar la pregunta, nosotros tomamos como ejemplo la ejecución en la tarea de copia, recuperación inmediata y diferida de la figura compleja. El propósito de este análisis fue determinar si existen diferencias significativas entre la copia de figura compleja y la recuperación inmediata (después de 3 min.), entre la copia y recuperación diferida (después de 30 min.) y entre la recuperación inmediata y la diferida en ambos grupos. Hipotetizamos que si se

observa una diferencia significativa entre la copia y el recuerdo inmediato sin diferencia entre la recuperación inmediata y la diferida, la dificultad se presenta en la fase de codificación dado que el sujeto pierde gran parte de información al principio del proceso de adquisición del recuerdo. Por otro lado, si encontramos que la recuperación diferida es significativamente más baja que la copia y recuperación inmediata, esto nos permite inferir que el problema se encuentra en la fase de almacenamiento o recuperación. Al realizar el análisis no encontramos diferencias significativas entre las tareas en ninguno de los dos grupos. Se observó que el GHAC logra copiar una menor cantidad de estímulos que el GC pero sin diferencias significativas entre ellos. Posteriormente, los dos grupos pierden parte de la información codificada, sin embargo, el GHAC logra recuperar significativamente menor cantidad de información que el GC tanto en la recuperación inmediata como diferida. Por lo tanto, podemos concluir que las dificultades del GHAC se presentan al inicio de la formación del recuerdo, es decir durante los primeros 3 minutos. No obstante no podemos afirmar en que fase se acentúan más las dificultades, dado que tanto en la a lo largo de la adquisición del recuerdo declarativo sin acentuarse en ninguna de las tres fases y resultando con una pérdida de la información significativamente más alta que el GC al final del proceso.

En la prueba TOMAL además de los índices de memoria, es posible calcular índices complementarios, y uno de ellos es el índice de aprendizaje. Se sabe que los procesos de memoria y aprendizaje están muy relacionados entre sí. De acuerdo a la definición de Anderson (2001) el aprendizaje se refiere al proceso de adaptación del comportamiento a la experiencia; mientras que la memoria es el registro permanente que subyace en esta adaptación. En otras palabras, la memoria permite conservar el aprendizaje adquirido, por lo tanto los dos procesos se encuentran en una interdependencia directa. Con esta base nuestros resultados apoyarían que las dificultades en la memoria declarativa de las niñas con HAC afectan a su vez la capacidad para retener experiencias nuevas, dado que el índice de aprendizaje resultante de esta prueba fue significativamente más bajo en el GHAC.

Por otro lado, de acuerdo con el planteamiento del problema, también podemos relacionar las dificultades en la memoria declarativa encontradas con el

tratamiento con glucocorticoides que reciben estos pacientes. El desempeño significativamente más bajo en tareas de memoria en GHAC, comparado con el GC, sin duda es parte del perfil neuropsicológico de los pacientes con HAC y puede estar asociado tanto con el tratamiento como con las condiciones fisiológicas de la enfermedad.

La acción de los glucocorticoides sobre el SNC y como consecuencia la modificación de los procesos cognoscitivos y del comportamiento se ha estudiado ampliamente tanto en el modelo animal como en humanos. Lupien y McEwen (1997) señalan que el efecto de los corticosteroides sobre distintas estructuras cerebrales se determina por la localización y concentración de los receptores para estas hormonas. De acuerdo con McEwen y cols. (1986) la concentración máxima de los receptores de tipo I se observa en el sistema límbico y núcleos motores del tallo cerebral. Los receptores de tipo II se localizan principalmente en el sistema límbico, núcleos monoaminérgicos motores del tallo cerebral, núcleos talámicos, hipotalámicos y la corteza cerebral. Como podemos observar la estructura que contiene la mayor cantidad de receptores de ambos tipos es el sistema límbico particularmente el complejo hipocampal. Se sabe que el hipocampo está implicado en numerosas formas de aprendizaje y memoria (Lupien y McEwen, 1997), así como en la evaluación de la naturaleza de los estímulos que entran al SNC para dar una respuesta adecuada al estrés (Gray y McNaughton, 1983). La respuesta fisiológica de las neuronas del hipocampo a la administración de los esteroides adrenales muestra una diversidad de efectos incluyendo la neurogénesis, maduración y la muerte neuronal (Gould y cols., 1991). La muerte neuronal se exagera ante las dosis altas de las hormonas cuando ambos tipos de receptores están activados. Así mismo, Haynes y cols. (2003) reportaron niveles de apoptosis elevados y daño subletal en el núcleo estriado y en el hipocampo en las regiones del giro dentado, CA1 y CA3 después de la administración de dosis altas de dexametasona. De la misma manera, Sekita-Krzak y cols. (2002) observaron una disminución en la inmunoreactividad de las células nerviosas de la región CA3 del hipocampo ante las dosis elevadas de la dexametasona. El mecanismo de la citotoxicidad de los glucocorticoides todavía no está bien determinado. Se sabe que existen dos

mecanismos, uno de ellos es de acción genómica, durante el cual se activa la expresión genética, como resultado de los acontecimientos que se desarrollan lentamente y se manifiestan en la conducta dentro de horas, días o semanas (Joëls y De Kloet, 1994). El segundo mecanismo es de acción rápida dado que existen evidencias de modificaciones de conductas tales como agresividad (Brain y Haug, 1992; Hayden-Hixon y Ferris, 1991), actividad locomotora en campo abierto (Sandi y cols., 1996), conducta sexual (Kubli-Garfias, 1990; Moore y Orchinik, 1994) entre otras, en un lapso entre 3 y 15 minutos por la influencia de estas hormonas. En varios estudios se ha reportado que el mecanismo de acción rápida de los glucocorticoides puede estar relacionado con la afectación de la neurotransmisión GABAérgica a través de los receptores membranales (Orchinik y cols., 1994), la alteración del funcionamiento de los canales de calcio dependientes de voltaje (Sze y Iqbal, 1994 a y b) que a su vez ejercen un efecto rápido sobre la liberación de vasopresina (Liu y cols., 1995). Varios autores han mencionado sobre la importancia de la participación del glutamato en la modificación del funcionamiento celular. Sapolsky (1990; 1992) reportó que el efecto destructivo de los glucocorticoides se manifiesta a través de la acción de ciertos neurotransmisores (particularmente de los aminoácidos excitatorios) sobre las neuronas del hipocampo, modificando su expresión genética. Se ha visto que las células piramidales del hipocampo son particularmente sensibles a la acción del glutamato. Angulo y cols. (2004) han demostrado que el glutamato liberado espontáneamente por las células gliales, tiene un efecto sobre el hipocampo activando los receptores NMDA de las células piramidales y así sincronizando la actividad neuronal hipocampal.

El mecanismo de la citotoxicidad de los glucocorticoides sobre las células nerviosas aún no se conoce bien. Nosotros no hemos encontrado datos contundentes acerca el tema. Sin embargo, es evidente que el hipocampo es una estructura sumamente vulnerable a la acción de los glucocorticoides en concentraciones elevadas. El cortisol, en estas condiciones, puede producir un daño morfológico y/o fisiológico en las neuronas hipocampales, que a su vez repercute sobre las funciones cognoscitivas y el comportamiento tanto en humanos como en animales.

En los estudios con animales se ha visto que la administración de los corticosteroides bloquea la inducción de la Potenciación a Largo Plazo (PLP) en el hipocampo (Dubrovsky y cols., 1987; Filipini y cols., 1991) y decrementa el aprendizaje asociativo (De Kloet y cols., 1988; Veldhuis y cols., 1985; Mitchell y Meaney, 1991) y la memoria espacial (De Quervain y cols., 1998; McCormick y cols., 1995; Vicedomini y cols., 1986).

En numerosas investigaciones con humanos se ha reportado un decremento en la memoria declarativa ante dosis elevadas de glucocorticoides. Se ha demostrado que dosis elevadas de glucocorticoides en adultos jóvenes sanos producen un decremento significativo en el desempeño en tareas relacionadas con la recuperación de una lista de palabras (Kirschbaum y cols. 1996; Wolkowitz y cols., 1990, 1993; Newcomer y cols., 1994; Lupien y cols., 1995). En pacientes con depresión mayor, Van Londen y cols. (1998) observaron una correlación positiva entre los niveles de cortisol y la puntuación del CI de Memoria en la prueba de Escala de Memoria de Wechsler. En ancianos Lupien y cols. (1998) registraron un deterioro en la memoria declarativa y Kalmijn y cols. (1998) reportó un déficit cognoscitivo general, asociados a un incremento en los niveles basales de cortisol. Además, Newcomer y cols. (citado por Lupien y McEwen, 1997) demostraron que una dosis alta de dexametasona puede inducir un déficit inmediato en la memoria declarativa, pero el tratamiento continuo con el fármaco mantiene este déficit.

En nuestro caso, las pacientes con HAC reciben el tratamiento con corticosteroides de por vida. El tratamiento es prescrito por un médico endocrinólogo en dosis fisiológicas de acuerdo a los niveles de precursores del cortisol en el organismo y peso corporal del sujeto. Sin embargo, Berenbaum (2001) menciona que a pesar de que los pacientes con HAC reciben un tratamiento óptimo, pueden estar expuestos a un exceso de glucocorticoides dado que es difícil imitar la ritmicidad fisiológica de la producción del cortisol a través de la administración exógena.

Por lo tanto, la ejecución más baja en el GHAC que la del GC en algunas tareas de memoria declarativa la atribuimos por un lado al efecto del tratamiento, y por otro lado, no podemos deslindar este efecto del tratamiento de las condiciones

fisiológicas de las pacientes debidas a la HAC. En los capítulos anteriores hemos descrito que los pacientes con HAC presentan un perfil hormonal específico caracterizado por una deficiencia en la producción de gluco- y mineralocorticoides, incremento en los niveles de la LH y estradiol, niveles normales de la FSH, una sobreproducción de la CRH, ACTH y de andrógenos suprarrenales entre otras características. Se sabe que los esteroides sexuales tienen un papel importante en manifestaciones conductuales tanto en humanos como en animales. La acción de estas hormonas inicia desde el desarrollo uterino manifestando el papel organizador, durante el cuál ocurren cambios permanentes en el SNC anatómicos y en la sensibilidad hormonal (Phoenix y cols., 1959). En la adolescencia, las hormonas sexuales ya no pueden producir cambios permanentes en el cerebro, sin embargo, tienen un efecto activador sobre el SNC y por lo tanto, en la conducta. Se ha descrito la importancia del efecto activador para conductas no sexuales en diferentes especies, incluyendo al humano. Por ejemplo, los niveles circulantes de la testosterona se relacionan con agresividad (Olweus y cols., 1980) y las habilidades espaciales (Janowsky y cols., 1994). En el caso de pacientes con HAC, a pesar de que reciben un tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, siguen presentando niveles de testosterona más elevados que las niñas sanas. Por lo tanto, los sujetos con HAC son sensibles ante la acción tanto organizadora como activadora de los andrógenos manifestándose en sus aspectos físicos, conductuales y cognoscitivos descritos anteriormente. Por otro lado, se ha reportado que como consecuencia de niveles altos de la GnRH, las adolescentes y mujeres con HAC presentan niveles elevados de estradiol (Levin y cols., 1991). Phillips y Sherwin (1992) y Resnick y cols. (1997) reportaron que los estrógenos facilitan el proceso de memoria, estudiado en mujeres posmenopáusicas, donde las participantes, quiénes tomaban suplemento estrogénico, presentaron desempeño significativamente más alto que las mujeres sin suplemento en tareas de memoria. También, se ha visto que los estrógenos son importantes para otros aspectos de las funciones cognoscitivas, particularmente articulación y funciones motoras (c.f. Kimura y Hampson, 1994).

Sin duda, otro aspecto relevante es la interacción entre las hormonas suprarrenales y los esteroides sexuales, que también puede influir sobre las

manifestaciones conductuales y cognoscitivas en pacientes con HAC. Por ejemplo, en los sujetos sanos se ha descrito la existencia de un dimorfismo sexual en cuanto a respuesta al estrés (Roelfsema y cols., 1993). Las mujeres manifiestan la respuesta al estrés fisiológicamente más intensa que los hombres (Whitnall, 1993). Estas diferencias sexuales se relacionan con la interacción entre los esteroides gonadales y CRH involucrando la expresión genética (Beyer y cols., 1988). Esta interacción parece estar implicada en algunas psicopatologías tales como la depresión mayor y la anorexia nerviosa. Estas patologías se caracterizan por un incremento en los niveles de CRH debido a la cantidad insuficiente de los glucocorticoides circulantes, el cual es considerado como factor patogénico ligado a los síntomas comportamentales y desregulación del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (Chrousos y Gold, 1992).

Otro aspecto que podría contribuir a un desempeño específico por parte de los pacientes con HAC en tareas cognoscitivas son las diferencias sexuales en la morfología y el funcionamiento del hipocampo. Dado que se ha observado (Patchev y cols., 1995, 1996) que el hipocampo es un órgano blanco para el efecto tanto organizador como activador de los esteroides sexuales.

Todo lo anterior nos lleva a pensar que el perfil hormonal específico y el tratamiento crónico sustitutivo en pacientes con HAC contribuyen a la manifestación de sus características cognoscitivas y conductuales.

VII. CONCLUSIONES

Tomando en cuenta los aspectos expuestos anteriormente, podemos concluir que las pacientes con HAC presentan alteraciones en áreas específicas y no un déficit cognoscitivo general. Las áreas bajas dentro de su perfil neuropsicológico se relacionan con las funciones verbales: manejo de las relaciones lógico-gramaticales, comprensión de la lectura de oraciones y en voz alta, longitud de la expresión escrita, coherencia narrativa y habilidades metalingüísticas, así como en la memoria verbal. Cabe mencionar que las dificultades presentadas por las pacientes con HAC son independientes del nivel del CI total de los sujetos. El CI total de las pacientes con HAC a pesar de que es significativamente más bajo que el CI de sus controles, se encuentra dentro del rango "normal" y presenta una distribución normal. Consideramos que nuestras pacientes presentan dificultades en la memoria declarativa que se manifiestan a través de una mayor pérdida de información durante el proceso de recuerdo. Estas dificultades se asocian con varios factores, entre los cuales podemos mencionar la complejidad de tarea, tipo de información que se tiene que memorizar, condiciones fisiológicas de los sujetos (el tratamiento y la enfermedad).

Consideramos que la presente investigación pretendió dar respuesta a una cuestión importante en el área de las neurociencias tratando de establecer relación entre las funciones cognoscitivas superiores y las condiciones fisiológicas. Sin embargo, quedan preguntas abiertas que requieren de una respuesta en futuras investigaciones. Una de ellas estaría encaminada a indagar sobre el procesamiento de emociones en este tipo de pacientes. Ya que por una parte, existen diferencias sexuales en el procesamiento de emociones y debido a la masculinización prenatal de las mujeres con HAC se podría modificar el patrón genérico de su manifestación. Por otra parte, el tratamiento con corticosteroides podría afectar este proceso cognoscitivo dado la alta concentración de receptores para los corticosteroides en el sistema límbico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Allen, J.P. & Allen, C.F. (1974). Role of the amygdaloid complexes in the stress-induced release of ACTH in the rat. *Neuroendocrinology*, 15, 220-230.
2. Anderson, J.R. (2001). *Aprendizaje y Memoria. Un enfoque integral*. México: Mc Graw Hill.
3. Angulo, M.C., Kozlov A.S., Charpak S. & Audinat E. (2004). Glutamate released from glial cells synchronizes neuronal activity in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 24 (31), 6920-6927.
4. Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E. & Guajardo S. (en revision). The influence of parents' educational level on the development of their children's executive functions.
5. Ardila, A. (1995). Directions of research in cross-cultural neuropsychology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 143-150.
6. American Psychiatric Association (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson, S.A.
7. Bachevalier, J. & Hagger, C. (1991). Sex differences in the developmental of learning abilities in primates. *Psychoneuroendocrinology*, 16: 177-188.
8. Baddeley, A. (1999). *Memoria humana. Teoría y práctica*. Madrid: McGraw Hill.
9. Baker, S.W. & Ehrhardt, A.A. (1974). Prenatal androgen, intelligence, and cognitive sex differences. En R.C. Friedman, R.M. Richart & R.L. Vande Weile (Eds.) *Sex differences in behavior*, (pp.53-76). New York: Wiley.
10. Beatty, W.W. (1984). Hormonal organization of sex differences in plays fighting and spatial behavior. *Progress in Brain Research*, 42, 315-355.
11. Becker, J.B. (1992). Hormonal influences on extrapyramid sensoriomotor function and hippocampal plasticity. En J.B. Becker, S.M. Breedlove, & D. Crews (Eds.), *Behavioral endocrinology* (pp. 325-356). Cambridge, MA: MIT Press.
12. Beckwith, B.E., Lerud, D., Antes, J. & Reynolds, B.W. (1983). Hydrocortisone reduces auditory sensitivity at high tonal frequencies. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 19, 431-433.
13. Beckwith, B.E., Petros, T.V., Scaglione C. & Nelson J. (1986). Dosedependent effects of hydrocortisone on memory in human males. *Physiology and Behavior*, 36: 283-286.
14. Belgorosky, A., Chain, S. & Rivarola, M.A. (1996). Elevation of serum luteinizing hormone levels during hydrocortisone treatment in infant girls with 21-hydroxylase deficiency. *Acta Pediatrica*, 85(10), 1172-1175.
15. Bennett, M.C., Diamond, D.M., Fleshner, M. & Rose, G.M. (1991). Serum corticosterone level predicts the magnitude of hippocampal primed burst potentiation and depression in urethane-anesthetized rats, *Psychobiology*, 19, 301-307.
16. Benton, D., Owens, D.S. & Parker P.Y. (1994). Blood glucose influences memory and attention in young adults, *Neuropsychologia*, 32, 595-607.

17. Bentson, J., Reza, M., Winter, J. & Wilson G. (1978). Steroid and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2, 16-23.
18. Berenbaum, S.A. (2001). Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 30 (1), 173-192.
19. Berenbaum, S.A. (1999). Effects of early androgens on sex-typed activities and interests in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior*, 35, 102-110.
20. Berenbaum, S.A., Duck, S.C. & Bryk, K. (2000). Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 85 (2), 727-733.
21. Berenbaum, S.A. & Resnick, S.M. (1997). Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychooneuroendocrinology*, 22, 505- 515.
22. Beyer, H.S., Matta, S.G. & Sharp, B.M. (1988). Regulation of messenger ribonucleic acid for corticotrophin-releasing factor in the paraventricular nucleus and other brain sites of the rat. *Endocrinology*, 123, 2117-2123.
23. Bohus, B. (1970). Central nervous structures and the effect of ACTH and corticosteroids on avoidance behavior: a study with intracerebral implantation of corticosteroids in the rat. *Progress in Brain Research*, 132, 171-184.
24. Bohus, B. & De Kloet E.R. (1981). Adrenal steroids and extinction behavior: antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific effect of corticosterone. *Life Sciences*, 28, 433-440.
25. Born, J., Hitzler, V., Pietrowsky, R., Pauschinger, P. & Fehm, H.L. (1988). Influences of cortisol on auditory evoked potentials (AEPs) and mood in humans. *Neuropsychobiology*, 20, 145-151.
26. Brain, P.F. & Haug M. (1992). Hormonal and neurochemical correlates of various forms of animal "aggression". *Psychoneuroendocrinology*, 17, 537-551.
27. Carlson, A.D., Obeid, J.S., Kanellopoulou, N., Wilson, R.C. & New, M.I. (1999). Congenital adrenal hyperplasia: update on prenatal diagnosis and treatment. *Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology*, 69 (1-6), 19-29.
28. Castro-Caldas, A., Ferro, J.M., Guerreiro, M., Mariano, G. & Farrajota, L. (1995). En *Developmental and Acquired Dyslexia*. Eds. C.K. Leong & R.M. Joshi. Kluwer Academic Publishers.
29. Cole-Harding, S., Morstad, A.L., & Wilson, J.R. (1988). Spatial ability in members of opposite-sex twin pair. *Behavior Genetics*, 18, 710.
30. Connor, L.T., Obler, L.K., Tocco, M., Fitzpatrick, P.M. & Albert, M. L. (2001). Effect of socioeconomic status on aphasia severity and recovery. *Brain and Language*, 78, 254-257.
31. Chrousos, G.P. & Gold, P.W. (1992). The concept of stress system disorders. *Journal of American Medical Association*, 267, 1244-1252.

32. Culbertson, W.C. & Zillmer, E.A. (2001). Tower of London. Canada: Multi-Health System Inc.
33. Dahir, S., Kadar, T., Robinzon, B. & Levy, A. (1993). Cognitive deficits induced in young rats by long-term corticosterone administration. *Behavior and Neural Biology*, 60, 103-109.
34. De Kloet, E.R., De Kloek, S., Schild, V. & Veldhuis H.D. (1988). Antigluco-corticoid RU 38486 attenuates retention of a behavior and disinhibits the hypothalamic-pituitary adrenal axis at different brain sites. *Neuroendocrinology*, 47, 109-115.
35. De Quervain, D.J., Roozendaal, B. & McGaugh J.L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394, 787-790.
36. Diamond, D.M., Bennett, M.C., Fleshner, M. & Rose, G.M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2, 421-430.
37. Dittmann, R.W., Kappes, M.H., Kappes, M.E., Borger, D., Stegner, H., Willing, R.H. & Wallis, H. (1990a). Congenital adrenal hyperplasia I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology*, 15 (5-6), 401-420.
38. Dittmann, R.W., Kappes, M.H., Kappes, M.E., Borger, D., Stegner, H., Willing, R.H. & Wallis, H. (1990b). Congenital adrenal hyperplasia II: Gender-related behavior and attitudes in female salt-wasting and simple-virilizing patients. *Psychoneuroendocrinology*, 15 (5-6), 421-434.
39. Dittmann, R.W., Kappes, M.E. & Kappes, M.H. (1992). Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 17 (2-3), 153-170.
40. Donaldson, M.D.C., Thomas, P.H. & Love J.G. (1994). Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt-wasting 21-hydroxylase deficiency. *Archives of Disease in Childhood*, 70, 214-218.
41. Dubrovsky, B.O., Liquornik, M.S., Noble, P. & Gijbsers, K. (1987). Effects of 5 α -dihydrocorticosterone on evoked responses and long-term potentiation. *Brain Research Bulletin*, 19, 635-637.
42. Evans, R. M. & Arriza, J.L. (1989). A molecular framework for the actions of glucocorticoid hormones in the nervous system. *Neuron*, 2, 1105-1112.
43. Fehm-Wolfsdorf, G., Reutter, D., Zenz, H., Born, J. & Lorenz-Felm, H.L. (1993). Are circadian variations in taste thresholds cortisol-dependent? *Journal of Psychophysiology*, 7, 65-72.
44. Fehm-Wolfsdorf, G., Scheible, E., Zenz, H., Born, J. & Fehm, H.L. (1989). Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, 14, 433-440.
45. Filipini, D., Gijbsers, K., Birmingham, M.K. & Dubrovsky, B. (1991). Effects of adrenal steroids and their reduced metabolites on hippocampal long-term potentiation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 40, 87-92.

46. Geschwind, N. & Galaburda, A.M. (1985). Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations and pathology. *Archives of Neurology*, 42, 428-459, 521-552, 634-654.
47. Geschwind, N. & Galaburda, A.M. (1987). Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations and pathology. Cambridge, MA: MIT Press.
48. Ghizzoni, L., Virdis, R., Vottero, A., Cappa, M., Street, M.E., Zampolli, M., Ibanez, L. & Bernasconi, S. (1996). Pituitary-ovarian responses to leuprolide acetate testing in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*: 81 (2), 601-606.
49. Gómez-Velázquez, F.R., Gumá, Díaz, E., González-Garrido, A.A. & Santiago Pérez, J.L. (1999). Influencia de la motivación extrínseca sobre la ejecución de una tarea de memoria de trabajo en adultos jóvenes. *Revista Latinoamericana de Pensamiento y Lenguaje*, 7 (2), 157-174.
50. Gorski, R.A. & Jacobson, C.D. (1981). Sexual differentiation of the brain. En S.J. Kogan & E.S.E. Hafez (Eds.), *Pediatric andrology* (pp. 109-134). Boston: Martinus Nijhoff.
51. Gould, E., Wooley, C.S. & McEwen, B.S. (1991). Naturally occurring cell death in the developing dentate gyros of the rat. *Journal of Compartmental Neurology*, 304, 408-418.
52. Gray, J.A. & McNaughton, N. (1983). Comparison of the behavioral effects of hippocampal and septal lesions: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 7, 119-188.
53. Greenspan, F.S. & Strewler, G.J. (1997). Basic and Clinical Endocrinology. U.S.A.: Appleton & Lange.
54. Grimshaw, G.M., Sitarenios, G. & Finegan, J.K. (1995). Mental rotation at 7 years: Relations with prenatal testosterone levels and spatial play experiences. *Brain and Cognition*, 29, 85-100.
55. Gumá Díaz, E. (2001). La memoria humana. En *Texto de Neurociencias Cognitivas*. V.M. Alcaraz Romero & Gumá Díaz E. (Eds.). México: Manual Moderno.
56. Hampson, E., Rovet, J.F. & Altmann, D. (1998). Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Developmental Neuropsychology*, 14 (2), 299-320.
57. Hampson, E. & Kimura, D. (1992). Sex differences and hormonal influences on cognitive function in humans. En J.B. Becker, S.M. Breedlove and Crews (Eds.), *Behavioral Endocrinology* (pp. 357-398). Cambridge, MA: MIT Press.
58. Hayden-Hixon D.M. & Ferris C.F. (1991). Steroid specific regulation of agonistic responding in the anterior hypothalamus of male hamsters. *Physiology Behavior*, 50, 793-799.
59. Haynes, L.E., Lendon, C.L., Barber, D.J. & Mitchell I.J. (2003). 17 Beta-estradiol attenuates dexamethasone-induced lethal and sublethal neuronal damage in the striatum and hippocampus. *Neuroscience*, 120 (3), 799-806.
60. Helleday, J., Siwers, B. & Ritzen, EM. (1993). Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76, 933-936.

61. Helleday, J., Bartfai, A., Ritzen, E.M. & Forsman, M. (1994). General intelligence and cognitive profile in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology*, 19, 343-356.
62. Hollenberg, S., Weinberger, C., Ong, E., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E.B., Rosenfeld, M.G. & Evans, R.M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature*, 318, 635-641.
63. Hughes, I.A. (1998). The masculinized female and investigation of abnormal sexual development. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 12(1): 157-171.
64. Iijima, M., Arisaka, O., Minamoto, F. & Arai, Y. (2001). Sex differences in children's free drawings: a study on girls with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior*, 40, 99-104.
65. Inozemtseva, O., Matute, E., Zaradozo, D. & Ramírez-Dueñas, L. (2002). Syntactic processing in Turner's Syndrome. *Journal of Child Neurology*, 17 (9), 668-672.
66. INS Dictionary of Neuropsychology. (1999). Ed. D.W. Loring, New York: Oxford University Press.
67. Janowsky, J.S., Oviatt, S.K. & Orwoll, E.S. (1994). Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behavioral Neuroscience*, 108, 325-332.
68. Joëls, M. & De Kloet, E.R. (1994). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain. Implications for ion permeability and transmitter systems. *Progress in Neurobiology*, 43, 1-36.
69. Kalmijn, S., Launer, L.J., Stolk, R.P., de Jong, F.H., Pols, H.A., Hofman, A., Breteler, M.M. & Lamberts, S.W. (1998). A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(10), 3487-3492.
70. Kelsco, W. M., Nicholls, M.E.R. & Warne, G.L. (1999). Effects of prenatal androgen exposure on cerebral lateralization in patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Brain and Cognition*, 40, 153-156.
71. Kelsco, W. M., Nicholls, M.E.R., Warne, G.L. & Zacharin M. (2000). Cerebral lateralization and cognitive functioning in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Neuropsychology*, 14 (3), 370-378.
72. Kimura, D. & Hampson, E. (1994). Cognitive pattern in men and women is influenced by fluctuations in sex hormones. *Current Directions in Psychological Science*, 3, 57-61.
73. Kirschbaum, C., Wolf, O.T., May, M., Wippich, W. & Hellhammer, D.H. (1996). Stress and drug-induced elevation of cortisol levels impair explicit memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58, 1475-1483.
74. Kopell, B.S., Wittner, W.K., Lunde, D., Warrick, G. & Edwards, D. (1970). Cortisol effects on averaged evoked potential, alpha rhythm, time estimation and two flash fusion threshold. *Psychosomatic Medicine*, 32, 39-49.
75. Korol, D.L., Lexcen, F.J., Parent, M.B., Ragozzino, M.E., Manning, C.A. & Gold, P.E. (1995). Glucose enhancement of cognitive performance in college students. *Abstracts - Society for Neuroscience*, 21, 2085.

76. Kubli-Garfias, C. (1990). Chemical structure of corticosteroids and its relationship with their acute induction of lordosis in the female rat. *Hormones and Behavior*, 24, 443-449.
77. Lecours, A.R., Mehler, J. & Parente, M.A. (1987a). Illiteracy and brain damage 1. Aphasia testing in culturally contrasted populations (control subjects). *Neuropsychologia*, 25, 231-245.
78. Lecours, A.R., Mehler, J. & Parente, M.A. (1987b). Illiteracy and brain damage 2. Manifestations of unilateral neglect in testing "auditory comprehension" with iconographic materials. *Brain and Cognition*, 6, 243-265.
79. Lecours, A.R., Mehler, J. & Parente, M.A. (1988). Illiteracy and brain damage 3. Contribution to the study of speech and language disorders in illiterates with unilateral brain damage (initial testing). *Neuropsychologia*, 26, 575-589.
80. Leveroni, C.L. & Berenbaum, S.A. (1998). Early androgen effects on interest in infants: Evidence from children with congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Neuropsychology*, 14 (2), 321-340.
81. Levin, J.H., Carmina, E. & Lobo, R.A. (1991). Is the inappropriate gonadotropin secretion of patients with polycystic ovary syndrome similar to that of patients with adult-onset congenital adrenal hyperplasia? *Fertility and Sterility*, 56 (4), 635-640.
82. Liu, X., Wang, C.A. & Chen, Y.Z. (1995). Nongenomic effect of glucocorticoid on the release of arginine vasopressin from hypothalamic slices in rats. *Neuroendocrinology*, 62, 628-633.
83. Lupien S., de Leon M., de Santi S., Convit A., Tarshish C., Nair N.P.V., Thakur M., McEwen B.S., Hauger, R.L. & Meaney, M.J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, 1, 69-73.
84. Lupien, S.L., Gillin, C.J. & Hauger, R.L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose-response study in humans. *Behavioral Neuroscience*, 113, 420-430.
85. Lupien, S., Gillin, C., Frakes, D., Soefje, S. & Hauger, R.L. (1995). Delayed but not immediate effects of a 100 minutes hydrocortisone infusion on declarative memory performance in young normal adults. *Abstracts - International Society of Psychoneuroendocrinology*, 25.
86. Lupien, S.J. & McEwen, B.S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, 24, 1-27.
87. Luria, A.R. (1986). Las funciones corticales superiores del hombre. México: Fontamara 23.
88. McCormick, C.M., McNamara, M., Kelsey, J.F. & Kleckner, N.W. (1995). Acute corticosterone replacement three-months after adrenalectomy improves performance in a morris water maze despite degeneration in the dentate gyros. *Abstracts - Society for Neuroscience*, 12, 1944.
89. McEwen, B.S., De Kloet, E.R. & Rostene, W.H. (1986). Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiology Review*, 66, 1121-1188.

90. McEwen, B.S. (1994). Glucocorticoid-biogenic amine interaction in relation to mood and behavior. *Hormones and Behavior*, 28, 396-405.
91. McFadden, D.M. (1998). Sex differences in the auditory system. *Developmental Neuropsychology*, 14, 261-298.
92. McGuire, L.S., Ryan, K.O., & Omenn, G.S. (1975). Congenital adrenal hyperplasia: II. Cognitive and behavioral studies. *Behavior Genetics*, 5, 175-188.
93. Mikami, N. (1995). S-HTP Method: Clinical and developmental approach by synthetic house-tree-person drawings. Tokyo: Seisin Shohoh.
94. Minamoto, F. (1985). Male-Female differences in pictures. Tokyo: Tokyo Shoseki.
95. Mitchell, J.B. & Meaney, M.J. (1991). Effects of corticosterone on response consolidation and retrieval in the forced swim test. *Behavioral Neuroscience*, 105, 798-803.
96. Money, J. & Lewis, V. (1966). IQ, genetics and accelerated growth: Androgenital syndrome. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 118, 365-373.
97. Moore, F.L. & Orchinik M. (1994). Membrane receptors for corticosterone: a mechanism for rapid behavioral responses in an amphibian. *Hormones and Behavior*, 28, 512-519.
98. Nass, R. & Baker, S. (1991a). Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 16 (1-3), 189-201.
99. Nass, R., & Baker, S. (1991b). Learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Child Neurology*, 6, 306-312.
100. Nass, R., Heier, L., Moshang, T., Oberfield, S., George, A., New, M.I. & Speiser, P.W. (1997). Magnetic resonance imaging in the congenital adrenal hyperplasia population: increased frequency of white-matter abnormalities and temporal lobe atrophy. *Journal of Child Neurology*, 12 (3), 181-186.
101. New M.I. (1995). Steroid 21-Hydroxylase Deficiency (Congenital Adrenal Hyperplasia). *The American Journal of Medicine*, 98, 1A-2S--8S.
102. Newcomer, J.W., Craft, S., Hershey, T., Askins, K. & Bardgett, M.E. (1994). Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *Journal of Neuroscience*, 14, 2047-2053.
103. Oitzl, M.S. & de Kloet, E.R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavior Neuroscience*, 106, 62-71.
104. Olweus, D., Mattsson, A., Schalling, D. & Low, H. (1980). Testosterone, aggression, physical, and personality dimensions in normal adolescent males. *Psychosomatic Medicine*, 42, 253-269.
105. Orchinik, M., Murray, T.F. & Moore, F.L. (1991). A corticosteroid receptor in neuronal membranes. *Science*, 252, 1848-1851.
106. Orchinik, M., Murray, T.F. & Moore, F.L. (1994). Steroid modulation of GABAA receptors in an amphibian brain. *Brain Research*, 646, 258-266.
107. Ostrosky, F., Canseco, E., Quintanar, L., Navarro, E., Meneses, S. & Ardila, A. (1985). Sociocultural effects in neuropsychological assessment. *International Journal of Neuroscience*, 27, 53-66.

108. Ostrosky, F., Quintanar, L., Canseco, E., Meneses, S., Navarro, E., & Ardila, A. (1986). Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. *La revista de investigación clínica*, 37-42.
109. Parker, P.Y. & Benton, D. (1995). Blood glucose levels selectively influence memory for word lists dichotically presented to the right ear. *Neuropsychologia*, 33, 843-854.
110. Patchev, V.K. & Almeida, O.F.X. (1996). Gonadal steroid exert facilitating and "buffering" effects on glucocorticoid-mediated transcriptional regulation of corticotrophin-releasing hormone and corticosteroid receptor genes in rat brain. *Journal of Neuroscience*, 16, 7077-7084.
111. Patchev, V.K., Hayashi, S. & Orikasa, C. (1995). Implications of estrogen-dependent brain organization for gender differences in hypothalamo-pituitary-adrenal regulation. *FASEB Journal*, 9, 419-423.
112. Philips, S.M. & Sherwin, B.B. (1992). Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 485-495.
113. Phoenix, C.H., Goy, R.W., Gerall, A.A. & Young, W.C. (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*, 65, 369-382.
114. Plante, E., Boliek, C., Binkiewicz, A. & Erly, W.K. (1996). Elevated androgen, brain development and language/learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38, 423-437.
115. Perlman, S. (1973). Cognitive abilities of children with hormone abnormalities: screening by psychoeducational tests. *Journal of Learning Disabilities*, 6, 26-34.
116. Qiu, J., Bosch, M.A., Tobias, S.C., Grandy, D.K., Scanlan, T.S., Ronnekleiv, O.K. & Kelly, M.J. (2003). Rapid signaling of estrogen in hypothalamic neurons involves a novel G-protein-coupled estrogen receptor that activates protein kinase C. *The Journal of Neuroscience*, 23 (29), 9529-9540.
117. Resnick, S.M. (1982). Psychological functioning in individuals with congenital adrenal hyperplasia: Early hormonal influences on cognition and personality. Unpublished doctoral dissertation, University of Minnesota, Minneapolis.
118. Resnick, S.M., Berenbaum, S.A., Gottesman, I.I. & Bouchard, T.J. (1986). Early hormonal influences on cognitive functioning in congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Psychology*, 22, 191-198.
119. Resnick, S.M., Metter, E.J. & Zonderman, A.B. (1997). Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory: A possible protective effect? *Neurology*, 49, 1491-1497.
120. Reul, J.M.H.M. & De Kloet, E.R. (1985). Two receptor systems corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2505-2512.
121. Reynolds, C.R. & Bigler, E.D. (1994). Test of Memory and Learning (TOMAL). Texas: Pro-ed

122. Roelfsema, F., van den Berg, G. & Frölich, M. (1993). Sex-dependent alteration in cortisol response to endogenous adrenocorticotropin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77, 234-240.
123. Roozendaal, B. & McGaugh, J.L. (1996). The memory-modulatory effects of glucocorticoids depend on intact stria terminalis. *Brain Research*, 709, 243-250.
124. Roof, R.L., & Havens, M.D. (1992). Testosterone improves maze performance and induces development of a male hippocampus in females. *Brain Research*, 572, 310-313.
125. Rosselli-Cock, M., Matute-Villaseñor, E., Ardila-Ardila, A., Botero-Gómez, V.E., Tangarife-Salazar, G.A., Echeverría-Pulido, S.E., Arbelaez-Giraldo, C., Mejía-Quintero, M., Méndez, L.C., Villa-Hurtado, P.C. & Ocampo-Agudelo, P. (2004). Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad. Estudio normativo colombiano. *Revista de Neurología*, 38 (8), 720-731.
126. Sandi, C. & Rose, S.P.R. (1994). Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *European Journal of Neuroscience*, 6, 1292-1297.
127. Sandi, C., Venero, C. & Guaza, C. (1996). Nitric oxide synthase inhibitors prevent rapid behavioral effects of corticosterone in rats. *Neuroendocrinology*, 63, 446-453.
128. Sandman, C.A., George, J.M., Nolan, J.D., Van Riezen, H. & Kastin, A.J. (1975). Enhancement of attention in man with MSH/ACTH 4-10. *Physiology and Behavior*, 15, 427-431.
129. Sandman, C.A., George, J.M., McCanne, T.R., Nolan, J.D., Kaswan, J., H. & Kastin, A.J. (1977). MSH/ACTH 4-10 influences behavioral and physiological measures of attention. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 45, 884-891.
130. Sapolsky, R. (1990). Glucocorticoids, hippocampal damage and the glutamatergic synapse. *Progress in Brain Research*, 86, 13-23.
131. Sapolsky, R. (1992). Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death. Cambridge: MIT Press
132. Schunk, D.H. (1997). Teorías del aprendizaje. México: Pearson Educación.
133. Segalowitz, S.J., Unsal, A. & Dywan, J. (1992). Cleverness and wisdom in 12-year-olds. *Developmental Neuropsychology*, 8.
134. Sekita-Krzak, J., Czerny, K., Zebrowska-Lupina, I., Stepniewska, M., Visconti, J. & Pedrycz-Wieczorska, A. (2002). Immunocytochemical examinations of hippocampal nerve cells after experimental administration of dexamethasone. *Annals of University Mariae Curie Skłodowska*.
135. Shima, M., Tanae, A., Miki, K., Katsumata, N., Matsumoto, S., Nakajima, S., Harada, T., Shinagawa, T., Tanaka, T. & Okada, S. (2000). Mechanism for the development of ovarian cysts in patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology*, 142 (3), 274-279.
136. Sinforiani, E., Livieri, C., Mauri, M., Bisio, P., Sibilla, L., Chiesa, L. & Martelli, A. (1994). Cognitive and Neuroradiological findings in congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 19 (1), 55-64.

137. Speiser, P.W. (2001). Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 30 (1), 31-59.
138. Speiser, P.W., Dupont, J. & Rubinstein, P (1985). High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *American Journal of Human Genetics*, 37, 650-667.
139. Stocco, D.M. & Clark, B.J. (1996). Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocrine Reviews*, 17, 221-243.
140. Sze, P.Y. & Iqbal, Z. (1994a). Glucocorticoid action on depolarization-dependent calcium influx in brain synaptosomes. *Neuroendocrinology*, 59, 457-465.
141. Sze, P.Y. & Iqbal, Z. (1994b). Regulation of calmodulin content in synaptic plasma membranes by glucocorticoids. *Neurochemistry Research*, 19, 1455-1461.
142. Tirosh, E., Rod, R., Cohen, A. & Hochberg, Z. (1993). Congenital adrenal hyperplasia and cerebral lateralizations. *Pediatric Neurology*, 9, 198-201.
143. Van Londen, L., Goekoop, J.G., Zwinderman, A.H., Lanser, J.B., Wiegant, V.M. & De Wied, D. (1998). Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychological Medicine*, 28 (2), 275-284.
144. Veith, J.L., Sandman, C.A., George, J.M. & Kendall, J.W. (1985). The relationship of endogenous ACTH levels to visual-attentional functioning in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 10 (1), 33-48.
145. Veldhuis, H.D., De Korte, C.C.M.M. & De Kloet, E.R. (1985). Glucocorticoids facilitate the retention of acquired immobility during forced swimming. *European Journal of Pharmacology*, 115, 211-217.
146. Vicedomini, J.P., Nonneman, A.J., DeKosky, S.T. & Scheff, S.W. (1986). Perinatal glucocorticoids disrupt learning: a sexually dimorphic response. *Physiology and Behavior*, 36, 145-149.
147. Ward, M.M., Sandman, C.A., George, J.M. & Shulman, H. (1979). MSH/ACTH 4-10 in men and women: effects on performance on an attention and memory task. *Physiology and Behavior*, 22, 669-673.
148. Wechsler, D. (1984). WISC-RM Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar. Adaptado y estandarizado por Gómez Palacio M.M., Padilla E.R., Roll S. México: Manual Moderno (original 1949).
149. Wechsler, D. (1997). Wechsler Memory Scale-III. 3d Ed. USA: The Psychological Corporation.
150. Wenzel, U., Schneider, M., Zachmann, M., Knorr-Murset, G., Weber, A., & Prader, A. (1978). Intelligence of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, their parents, and unaffected siblings. *Helvetica Paediatrica Acta*, 33, 11-16.
151. Williams, C.L. & Meck, W.H. (1991). The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. *Psychoneuroendocrinology*, 16, 155-176.

152. Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., Rubinow, D. & Pickar, D. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1297-1303.
153. Wolkowitz, O.M., Weingartner, H., Rubinow, D., Jimerson, D., Kling, M., Berretini, W., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., Reus, V.I. & Pickar, D. (1993). Steroid modulation of human memory: biochemical correlates. *Biology and Psychiatry*, 33, 744-746.
154. Young, A.H., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. & Cowen, P.J. (1999). The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology*, 145, 260-266.
155. Young, A.W. (1983). Functions of the right cerebral hemisphere. London: Academic Press.
156. Zucker, K.J., Bradley, S.J., Oliver, G., Blake, J., Fleming, S. & Hood, J. (1996). Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior*, 30 (4), 300-318.