



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

“Influencia de los haplotipos -T31C y -C511T en el gen de IL-1 beta y del microsatélite -2600(CCTTT)_n en el gen de iNOS-A en las características de la atención visual de tipo sostenida en pacientes con antecedentes de hipoxia/isquemia perinatal”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A (N)

Astrid Mendoza Esquivel

Director: Dr. Jorge Bernal Hernández

Dictaminadores: Dra. Diana Isela Córdoba Basulto

Dr. Juan Antonio González Barrios



Los Reyes Iztacala, Edo de México, 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A MIS PADRES:

El presente trabajo está dedicado a ustedes, porque sin su apoyo esto no hubiese tenido fruto, durante éste largo proceso, fueron mi inspiración y el motor que me impulsó a continuar cada día. Siempre estuvieron a mi lado, apoyándome y ayudándome en todo lo que fuera necesario y estuviese a su alcance, fueron y siempre serán parte de mi formación tanto personal como profesional.

No hubo momento en el cual mientras realizaba mi trabajo de tesis no pensara en ustedes, en ser un orgullo para ambos, es por ello que gracias a ustedes y a su fe en mi estoy cerrando este círculo para poder abrir uno nuevo.

Con amor su hija Astrid

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Quiero agradecerles por todo el apoyo y el amor incondicional que me brindaron, por estar conmigo siempre que lo necesité, por darme las herramientas suficientes y necesarias para alcanzar mis metas, porque simplemente sin ustedes todo esto que estoy logrando no pudiera estar presente, ya que ustedes fueron mi inspiración en cada momento y en cada paso que di, nunca olviden que lo que soy en estos momentos es el reflejo de todo el amor que me han brindado. Los amo.

A MIS HERMANOS:

Ustedes al igual que mis padres forman gran parte de mi vida, agradezco tener a mi lado dos excelentes personas como hermanos, que siempre están a mi lado, que sé que puedo contar con ustedes cuando lo necesite, que me dan cariño y amor incondicionalmente, saber que los tengo a mi lado es lo único que necesito para querer triunfar día a día. Los amo hermanos.

A MI FAMILIA:

Les agradezco mucho el apoyo que me brindaron cada uno de ustedes (abuelita, tíos y tías), sé que puedo contar con todos cuando los necesite, han estado conmigo desde el momento en que nací, demostrándome, de una u otra manera, a cada instante el cariño que sienten por mi, el cual me hace fuerte día con día, permitiéndome lograr todo lo que me proponga sin importar los obstáculos. Los quiero mucho.

A TI:

Porque fuiste parte de todo este proceso, estuviste a mi lado durante este largo camino desde sus inicios, me diste fuerza cuando llegue a pensar en dejarlo, me ayudaste de la manera en que pudiste, gracias por formar parte de mi vida y pase lo que pase te mereces este reconocimiento porque fuiste un gran apoyo para mi.

A LOS INTEGRANTES DEL PROYECTO:

Gracias por el apoyo que cada uno de ustedes me brindo durante la realización del trabajo, al Dr. Jorge Bernal por su dedicación, tiempo y sobretodo por proporcionarme el conocimiento suficiente para poder concluir mi trabajo, a la Dra. Diana Córdoba por el gran apoyo incondicional, al Dr. Juan Antonio González por el aprendizaje, el tiempo y la dedicación que puso sobre mi trabajo, así como por haberme dado la oportunidad de formar parte de un proyecto tan importante, a la Dra. Sofía Torres por haberme facilitado la aplicación del proyecto, siempre preocupándose en sentirme lo más cómoda posible, a mis compañeras Ana Luisa, Angelica, Claudia, Perla y Violeta por formar parte de éste camino, y por su participación en la aplicación de las pruebas.

A LOS QUE HICIERON POSIBLE LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por hacer posible el arranque del proyecto ya que brindó lo necesario para obtener el material requerido antes y durante la aplicación del proyecto, al Hospital Regional 1° de Octubre por su gran participación en la evaluación genómica, facilitando todo lo necesario para llevar a cabo dicha evaluación, incluido el equipo de trabajo especializado en el área, al Centro de Rehabilitación Infantil (Teletón) por facilitarnos la participación de la población de PCI, así como de permitirnos el uso de sus aulas para la aplicación de las pruebas, y por último, al Instituto Canadiense de México por facilitar la participación de la población de niños controles y, de igual manera, por permitirnos el uso de sus aulas para la aplicación.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
1. ATENCIÓN	4
1.1 Características de la atención	5
1.2 Modalidades y tipos de atención.....	8
1.3 Desarrollo de la atención en los niños	9
1.4 Neurofisiología de la atención.....	12
1.5 Alteraciones de la atención durante la infancia	16
2. ATENCIÓN VISUAL.....	18
2.1 Bases neurofisiológicas de la atención visual	18
3. HIPOXIA PERINATAL	21
3.1 Causas.....	21
3.2 Clasificación.....	22
3.3 Fisiopatología	22
3.4 Daño neurológico agudo secundario a hipoxia perinatal	23
4. PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL (PCI)	24
4.1 La atención en niños con parálisis cerebral	29
5. EL OXIDO NÍTRICO.....	31
5.1 Producción y liberación del ON.....	31
5.2 Sintasa del oxido nítrico.....	31
5.3 Sintasa del oxido nítrico inducible (iNOS)	32
5.4 Variantes de iNOS.....	32
5.5 Polimorfismos en tandem de iNOS.....	32
6. INTERLEUCINA 1 BETA (IL-1b)	34
6.1 Identificación.....	34
6.2 Mapeo cromosómico.....	34
6.3 IL-1b en la isquemia cerebral	34
6.4 Polimorfismos funcionlaes de la IL-1b	35
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
METÓDO.....	37
PROCEDIMIENTO	40
RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN	63
CONCLUSIONES	71
PERSPECTIVAS	73
BIBLIOGRAFÍAS	75
ANEXOS	84

RESUMEN

En la Neuropsicología nos encontramos con un proceso de suma importancia que es la atención, una de las modalidades de la atención es la atención visual. Cuando hablamos del desarrollo del SNC hacemos referencia al desarrollo de la atención visual, si hay una lesión en el SNC se vera alterada la atención visual, una de las causas principales de dicha lesión es la hipoxia perinatal, en la cual se produce óxido nítrico (ON), en este gen existen mutaciones que incrementan la producción de ON, y por ende, un mayor daño cerebral ante la hipoxia, teniendo como consecuencias el desarrollo de Parálisis Cerebral Infantil (PCI), y con ello alteraciones de la atención visual. El presente trabajo es derivado de un proyecto inicial donde participaron 600 niños (300 con PCI y 300 controles sanos), a los cuales se les realizó una evaluación clínica neurológica, una evaluación genómica, así como una evaluación neuropsicológica, de ésta última se desarrolló el objetivo del presente trabajo que fue evaluar la atención visual en pacientes con Parálisis Cerebral Infantil secundaria a hipoxia-isquemia perinatal y su relación con los haplotipos -T31C y -C511T en el gen de IL-1 β y del microsatélite -2600 (CCTTT)_n en el gen de iNOS-A, se evaluaron 46 niños con PCI y 54 niños sanos, a los cuales se les aplicó la batería WISC-IV y ENI, donde se analizaron las subpruebas que evalúan la atención visual. Los resultados obtenidos en la evaluación neurológica muestran que los niños con PCI debido a la hipoxia sufrida tienen una atrofia cortical la cual provoca alteraciones electrofisiológicas, la evaluación genómica demuestra una mayor susceptibilidad a desarrollar PCI con la presencia del genotipo TT en la posición -511 y la expansión del microsatélite -2600(CCTTT)₁₄, para la evaluación neuropsicológica únicamente se trabajo con 19 niños con PCI de un total de 46 niños evaluados ya que la mayoría de ellos no pudieron contestar las subpruebas de interés debido a sus incapacidades motoras, se encontró una diferencia estadísticamente entre los grupos, así como en cada una de las subpruebas de interés en los dos grupos, donde el grupo control mostró una mejor ejecución en comparación con el grupo PCI, en cuanto a la relación que guardan dichas alteraciones en la atención visual con los haplotipos de interés se encontró que ésta no es estadísticamente significativa, por lo que se sugiere una investigación futura que determine la relación entre la carga genómica y las alteraciones de la atención visual con el objetivo de desarrollar un plan de estimulación temprana que minimice las secuelas cognitivas provocando así un mejor desempeño en su atención visual, y por lo tanto una mejor adaptación a su medio.

INTRODUCCIÓN

La Parálisis Cerebral Infantil se define como un grupo de trastornos caracterizados por un control aberrante en el movimiento y la postura, debido a la disfunción del cerebro inmaduro o a una lesión que puede ocurrir en el útero, durante el nacimiento o en los primeros dos años de vida. Dichos trastornos, no son progresivos, pero pueden modificarse; frecuentemente se asocia a retraso mental, crisis convulsivas y alteraciones psicológicas (Nelson y cols., 1978; Koman y cols., 2004). Una de las causas más frecuentes es la asfixia perinatal y la subsiguiente encefalopatía hipóxico-isquémica. También es de mucha importancia el material genético que los padres heredan a un individuo durante la concepción, ya que también se transfieren las características genómicas que hacen susceptibles o resistentes al individuo ante la hipoxia-isquemia perinatal, así, la expansión del microsatélite -2600(CCTTT)_n en el gen de iNOS-A y la herencia de los haplotipos que se encuentran en las posiciones -31 y -511 del gen de interleucina 1 β , incrementan su transcripción y traducción, tanto el gen de iNOS-A como la interleucina 1 β son de vital importancia en la respuesta inflamatoria del sistema nervioso central ante la hipoxia-isquemia, ya que existe una regulación positiva entre ambos genes, lo que incrementa el estrés oxidativo neuronal.

El desarrollo cognitivo de los niños se encuentra estrechamente ligado al desarrollo del sistema nervioso, a medida que el cerebro va madurando, los procesos cognitivos van alcanzando una mayor complejidad (Telléz, 2002). Los procesos cognitivos son de gran importancia para el aprendizaje y óptimo desarrollo en los niños, cuando hablamos de procesos cognitivos nos referimos a la percepción, memoria, atención, lenguaje, etc. El proceso cognitivo de interés en esta investigación es la atención, debido a que es uno de los procesos cognitivos más importantes, ya que no funciona de una manera aislada, sino que se relaciona directamente con los demás procesos cognitivos, específicamente el presente trabajo se enfoca en la modalidad visual de la atención.

La investigación de este tema se realizó debido a que, como ya se mencionó anteriormente, la Parálisis Cerebral Infantil trae consigo múltiples secuelas de tipo cognitivo, y por desgracia en México existen pocos estudios al respecto y las pocas investigaciones que hay, se basan únicamente en la obtención del coeficiente intelectual de los niños, además no existen investigaciones en las que se estudie el material genético que hace susceptible o resistente al individuo a la hipoxia-isquemia ni tampoco que lo estudie en su relación con los procesos cognoscitivos. En México no existen estudios encaminados a la obtención de lo que sucede a nivel neurológico en estos pacientes (Ramírez y Ostrosky, 2009).

El presente trabajo es derivado de un proyecto de investigación sobre la influencia de los haplotipos -T31C y -C511T en el promotor del gen de IL-1 β y de la expansión -2600(CCTTT) $_n$ en el promotor del gen iNOS-A en el desarrollo de Parálisis Cerebral Infantil secundaria a hipoxia isquemia perinatal, avalado por el CONACYT con número de registro 69678, el cual requirió la participación de un equipo multidisciplinario encargado de evaluar a 600 niños de ambos sexos, de edades comprendidas entre 6 y 16 años, divididos en dos grupos; el grupo de PCI de 300 niños que acuden regularmente a consulta externa al Centro de Rehabilitación Infantil TELETON (CRIT) Tlalnepantla, y el grupo control de 300 niños que acuden a clases regularmente al Instituto Canadiense de México; se les realizó una evaluación clínica neurológica que consistió en la historia clínica, un EEG y una TAC, una evaluación genómica donde se identificaron por medio de la extracción de DNA genómico los polimorfismos funcionales y de interés para el estudio y, finalmente, una evaluación neuropsicológica, siendo ésta el área central de análisis del presente trabajo, teniendo como objetivo evaluar la atención visual en pacientes con PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal y su relación con los haplotipos -T31C y -C511T en el gen de IL-1 β y del microsatélite -2600(CCTTT) $_n$ en el gen de iNOS-A. Sin embargo para lograr dicho objetivo se evaluaron únicamente 19 niños de PCI y 54 niños sanos mediante las batería WISC-IV y Evaluación Neurológica Infantil (ENI), de las cuales únicamente se utilizaron las subpruebas que evalúan la atención visual.

1. ATENCIÓN

Cuando hablamos de Neuropsicología nos encontramos estrechamente ligados al intento de relacionar los procesos cognitivos con el desarrollo cerebral, y la relación que estos procesos guardan con la conducta, como mencionan Matute, Roselli, Ardila y Ostrosky-Solís (2007), las teorías neuropsicológicas se han interesado en el estudio de una variedad de funciones intelectuales, tales como la atención, la memoria el aprendizaje, la percepción, el lenguaje y la capacidad para solucionar problemas y se ha demostrado que cada una de estas funciones sigue una secuencia de desarrollo que se correlaciona con la maduración del Sistema Nervioso.

En el presente apartado nos encargamos únicamente de uno de los procesos cognitivos más importantes durante el desarrollo de un niño como es la atención, ya que ésta se encuentra ligada, de una u otra manera y con diferente grado de intensidad, al resto de los procesos cognitivos (percepción, memoria, aprendizaje, lenguaje, etc.).

Para Pérez (2008), el desarrollo de la atención es esencial para el de otros procesos cognitivos, asimismo es un indicador para predecir el nivel cognitivo en la niñez. En especial se ha comprobado tanto en niños como en adultos, que a mayor capacidad de atención mejor es la ejecución en las tareas cognitivas.

El concepto de atención a tomado diferentes posturas y no se ha logrado una definición exacta de dicho proceso, algunas de esas conceptualizaciones son las siguientes:

“La atención como mecanismo que pone en marcha una serie de procesos u operaciones gracias a las cuales somos más receptivos a los sucesos del ambiente, y llevamos a cabo una gran cantidad de tareas de forma eficaz” (García, 1997).

Un concepto con un enfoque neuropsicológico, nos lo da Portellano (2005), el cual define “la atención como un proceso funcional complejo, dinámico, multimodal y jerárquico que facilita el procesamiento de la información, seleccionando los estímulos pertinentes para realizar una determinada actividad sensorial, cognitiva o motora, la cual consiste en la focalización selectiva hacia un determinado estímulo, filtrando, desechando e inhibiendo las informaciones no deseadas”. De igual manera Colmenero, Catena y Fuentes (2001), conceptualizan “La atención como un mecanismo central de control del procesamiento de información, que actúa de acuerdo con los objetivos del organismo activando e inhibiendo procesos, y que puede orientarse hacia los sentidos”. Por último, Gallegos y Gorostegui definen “la atención como la capacidad de seleccionar la información sensorial y dirigir los procesos mentales”.

Relacionando los conceptos mencionados anteriormente, de acuerdo a Lussier y Flessas (2001), podemos resumir que “la atención es la capacidad consciente del individuo para mantener o dirigir la actividad cerebral a la realización de una tarea durante un cierto tiempo”, este será el concepto que se utilizará para el desarrollo del presente trabajo, debido a que en este concepto se engloban las definiciones citadas en los párrafos anteriores.

1.1. Características de la atención

Téllez, y cols. (2002), mencionan que la atención posee una serie de características particulares que nos permiten analizarla y que posibilitan su utilización práctica en diferentes contextos:

- a. Selectividad. La selectividad implica darle prioridad a información importante dependiendo del contexto, la situación o el momento en que se encuentre una persona, esto es, se anula la información innecesaria o irrelevante en dicho momento, no es una anulación total sino sólo una disminución en el nivel de la atención.

- b. Volumen. Esta característica de la atención está en estrecha relación con la memoria a corto plazo y con la memoria de trabajo. Cuando una persona intenta dirigir su atención hacia tres o más cosas al mismo tiempo, lo más probable es que se presenten una serie de errores relacionados con la cantidad de información. Sin embargo, podemos realizar operaciones de control y de dirección de manera simultánea sin que se presenten dificultades, ya que el ser humano puede atender a un gran número de cosas al mismo tiempo, la cantidad de información que podemos procesar depende de la experiencia de cada individuo.
- c. Ciclicidad. La atención también se encuentra sujeta a los ciclos básicos de actividad y descanso; en condiciones de libre curso, se observan variaciones con periodos de 90 min., aproximadamente.
- d. Dirección. La atención puede orientarse hacia uno u otro contenido, ya sea en forma voluntaria o no. En ocasiones, algunos estímulos intensos o repentinos nos hacen dirigir la mirada inmediatamente, pero la mayor parte del tiempo nosotros decidimos qué cosas observar y para ello se requiere que dirijamos nuestra atención de manera voluntaria. La dirección de la atención implica un cambio efectuado intencionalmente una vez que ya se ha concluido una actividad, que se ha determinado dejarla pendiente o que se considera otra información como más importante o interesante.
- e. Intensidad. La atención puede expresarse en diferentes niveles: desde lo más cercano al desinterés hasta la concentración profunda. La intensidad de la atención se relaciona principalmente con el grado de interés y de significado de la información. El grado de intensidad es lo que comúnmente se denomina "grado de concentración". García (1997), relaciona ésta característica con el nivel de vigilia y alerta de un individuo: cuando menos despiertos estemos menor es nuestro tono atencional; y por el contrario, cuando estamos bajo condiciones de alerta es cuando se intensifica dicho tono. Cuando los cambios de intensidad en la atención son cortos y

transitorios reciben el nombre de cambios fásicos, mientras que cuando son largos y relativamente permanentes se les denomina cambios tónicos.

- f. Estabilidad. La estabilidad puede observarse en el tiempo que una persona permanece atendiendo a una información o actividad. Esta constancia varía a lo largo del desarrollo cognoscitivo. En los niños pequeños no se observa la capacidad para permanecer realizando una actividad de manera ininterrumpida por espacios de más de 15-20 minutos. Cuando inician la educación preescolar, la estabilidad de su atención aumenta gradualmente hasta alcanzar periodos de más de una hora en el adulto.

La estabilidad de la atención no se refiere a que la atención permanezca todo el tiempo dirigida hacia un mismo objeto o pensamiento, sino al mantenimiento constante de la dirección general de la actividad.

García (1997), hace mención a una característica más:

- g. Oscilamiento. Se refiere a que la atención cambia en forma continua ya sea porque tenemos que procesar dos o más fuentes de información, o porque tenemos que llevar a cabo dos tareas y se dirige alternativamente de una a otra. Dicho fenómeno también se le conoce con el nombre de desplazamiento de la atención.

Según López y García (1997), existen tres mecanismos implicados en la atención:

1. Los *mecanismos selectivos*, se activan cuando el ambiente nos exige centrarnos en un solo estímulo o tarea, aun en presencia de una gran cantidad de información a nuestro alrededor que normalmente suele interferir.
2. Los *mecanismos de distribución*, se ponen en marcha cuando el ambiente nos exige atender a varias cosas a la vez y no sólo en un único aspecto del ambiente.

3. Los *mecanismos de mantenimiento o sostenimiento*, se producen cuando tenemos que concentrarnos en una tarea durante períodos de tiempo relativamente amplios.

1.2. Modalidades y tipos de atención

Distintos autores han clasificado ya sea como modalidad o como tipos las diferentes manifestaciones de la atención, tomando en cuenta las características particulares del mecanismo.

García (1997) divide las modalidades en 3:

1. **Atención interna y atención externa**; la atención puede ser orientada hacia los objetos y sucesos ambientales externos, o bien hacia nuestro propio conocimiento, nuestros recuerdos, nuestras emociones y sentimientos, etc. En el primero hablamos de atención externa y el segundo de atención interna.
2. **Atención visual y atención auditiva**; los sistemas sensoriales son los que permiten a un organismo recibir información del medio ambiente. De las distintas modalidades sensoriales existentes, las dos más estudiadas en el caso de la atención han sido la visual y la auditiva. La modalidad visual, será explicada a mayor detalle más adelante, ya que es la que nos interesa para el desarrollo del presente estudio.
3. **Atención voluntaria y atención involuntaria**; cuando dirigimos nuestra atención hacia nuestros objetivos e inhibimos respuestas inapropiadas, se ponen en marcha los mecanismos de la atención voluntaria, pero también existe una atención involuntaria que tiene lugar sin que medie proceso volitivo alguno, este tipo de atención depende fundamentalmente de las características de los propios estímulos ambientales. A esta atención también se le ha llamado atención automática.

En otra clasificación Portellano (2005) clasifica la atención de la siguiente forma:

1. **Atención focalizada;** es la capacidad para dar respuesta de un modo diferenciado a estímulos sensoriales específicos. Permite el procesamiento de determinados estímulos, mientras se ignoran otros. Implica resistencia a la distracción y habilidad para establecer el foco de atención, mantenerlo y cambiarlo por uno nuevo si la situación lo exige.
2. **Atención sostenida;** capacidad para mantener atención focalizada o dividida durante un período de tiempo determinado, sin pérdida o caída de ella.
3. **Atención alternante;** capacidad para cambiar el foco de atención desde un estímulo a otro, desplazándolo entre varias tareas que exigen distintas respuestas cognitivas, pero ejerciendo un control para que la información se atiende de forma selectiva.
4. **Atención selectiva;** capacidad para mantener una determinada respuesta ante un estímulo a pesar de la presencia de varios estímulos distractores, que de manera simultánea compiten entre sí. Se basa en la competencia entre dos o más estímulos, entre los cuales el sujeto selecciona.
5. **Atención dividida;** capacidad para responder simultáneamente a diferentes estímulos y tareas o a demandas diferentes durante la realización de una misma tarea.

1.3. Desarrollo de la atención en los niños

El desarrollo de la atención no supone una simple maduración de rasgos innatos, sino que está ligado de manera inseparable al desarrollo del sistema nervioso. Téllez y cols. (2002), mencionan, que como el tejido cerebral no ha alcanzado aún su madurez plena al momento del nacimiento, los procesos cognitivos no pueden surgir y evolucionar súbitamente. A medida que el cerebro va alcanzando niveles de madurez cada vez más altos, los procesos cognitivos van alcanzando una

mayor complejidad. Dicha maduración consiste en una serie de cambios anatomofisiológicos genéticamente predeterminados que se despliegan en la infancia y que, en conjunto, modifican el funcionamiento total de las células nerviosas. Uno de estos cambios es la mielinización de las neuronas. La mielina es una sustancia de naturaleza lípida que va cubriendo las fibras nerviosas, a manera de aislante, la mielina posibilita una conducción más rápida del impulso nervioso a través de las neuronas.

En cuanto al desarrollo como tal de la atención Pérez (2008), explica que los estudios sobre la atención que se enfocan en los dos primeros años de vida se centran especialmente en el aspecto selectivo y explorador del entorno, será a partir de la edad preescolar cuando se inicia el estudio de otros aspectos más específicos de la atención selectiva o sostenida.

Ya en el vientre materno, el feto responde a estímulos auditivos lo que explicaría que el desarrollo de la atención en la modalidad auditiva tuviera lugar antes que la modalidad visual. Entre los 2 y los 3 meses de edad, el infante comienza a estar más tiempo despierto mirando a su alrededor y poniendo en práctica los circuitos visuales, su nivel de alerta durante estos meses va a depender de la postura en la que esté. Al final del segundo mes los procesos de atención ya pueden controlar el movimiento ocular, siendo capaces de centrar su mirada en una pequeña área del rostro de su madre y establecer contacto ocular, estos patrones de mirada estarán cada vez más determinados por la atención y por la experiencia acumulada. Durante el sexto mes, se considera que el circuito de orientación comienza a ser funcional, dicho circuito consiste en regular la dirección y el objetivo de la atención, en otras palabras, es responsable de la capacidad para cambiar el foco atencional de un estímulo a otro, está formado por la corteza parietal posterior, los núcleos pulvinar y reticular, el tálamo y los colículos superiores. La maduración del colículo superior, al final del primer año de vida, está íntimamente relacionada con el desarrollo de la atención alternante visual, ya que esta estructura mesencefálica se ha relacionado con la habilidad para cambiar la atención de un estímulo a otro.

Paralelamente, el niño comienza a seguir instrucciones dadas por el adulto, imitándole y dirigiendo su atención sobre aquello que despierta su interés.

Entre los 6 y 18 meses, los niños son capaces de seguir la mirada de otra persona pero no necesariamente dirigir su atención hacia el objeto al que presta atención la otra persona. Ésta es una habilidad que dominará al cumplir un año y que es de vital importancia para el desarrollo del lenguaje. Por último, existe una relación lineal entre la edad y el tiempo que los niños pueden mantener la atención visual.

Durante la etapa preescolar (2 a los 6 años), la atención va a estar especialmente condicionada por aspectos contextuales, como el tipo de tarea o la hora del día, y personales, como la percepción que el preescolar tenga sobre la complejidad de la tarea o sus intereses.

Desde los 2 años hasta los 4 se observa un aumento en la capacidad para mantener la atención, pero no es hasta los 4 años y medio, coincidiendo con grandes cambios en la mielinización, cuando aparece un punto de inflexión, produciéndose una mejora significativa en la ejecución de tareas atencionales. A los 5 años, los niños son capaces de realizar una tarea atencional visual durante 14 minutos (Ruff y Rothbart, 1996), asimismo se observa un salto en la habilidad para dirigir la atención hacia aquellos aspectos del entorno que son relevantes e inhibir los que no lo son. De este modo, son capaces de cambiar su foco de atención de un aspecto del estímulo a otro con mayor precisión (Flavell, 1993).

Entre los 6 y los 12 años continúa el desarrollo de los circuitos atencionales, respecto a la atención sostenida, es decir, la capacidad para mantener la atención en una misma tarea, se produce un incremento entre los 7 y los 9 años, alrededor de los 9-12 años maduran los procesos de control atencional provocando una mejora de la atención selectiva.

Durante la adolescencia los procesos atencionales mejoran consistentemente, perfeccionándose la ejecución en este tipo de tareas hasta alcanzar, en la adolescencia tardía, niveles de ejecución similares a los del adulto.

1.4. Neurofisiología de la atención

La atención es una función compleja que involucra el trabajo de varias áreas cerebrales (Mantilla, 2006).

Para Téllez y cols. (2002), las estructuras cerebrales que participan en el proceso de la atención son: la formación reticular, los colículos superiores, el tálamo, el cíngulo anterior, el lóbulo parietal posterior y el lóbulo frontal. Cada estructura realiza una función compleja de diferente nivel. La formación reticular hace el trabajo más básico, mientras que el lóbulo frontal, el más especializado.

La *formación reticular* (Fig. 1), que se encuentra en el centro del tallo cerebral, se asocia con el mantenimiento de un estado de alerta en las personas. Es responsable de la atención sostenida, ya que de ella depende el grado en que el cerebro se encuentra alerta y atento. Es por la formación reticular que además de un adecuado nivel de alerta logramos un desarrollo en los procesos atencionales, comenzando por el procesamiento sensorial de los estímulos que acceden al cerebro.

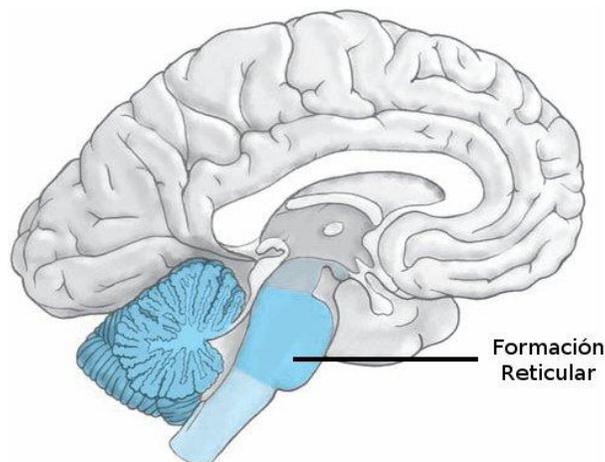


Figura 1: Vista lateral del encéfalo humano. La imagen muestra la localización de la formación reticular. Tomada de Kolb y Whishaw (2003).

Los *colículos superiores* (Fig. 2) brindan una aportación muy grande a la atención en la modalidad visual, ya que son ellos los que permiten que dicho proceso

pueda moverse de una posición a otra, o bien, de un objeto a otro. Su función se asocia con el movimiento ocular y de llevar estímulos externos al campo visual.

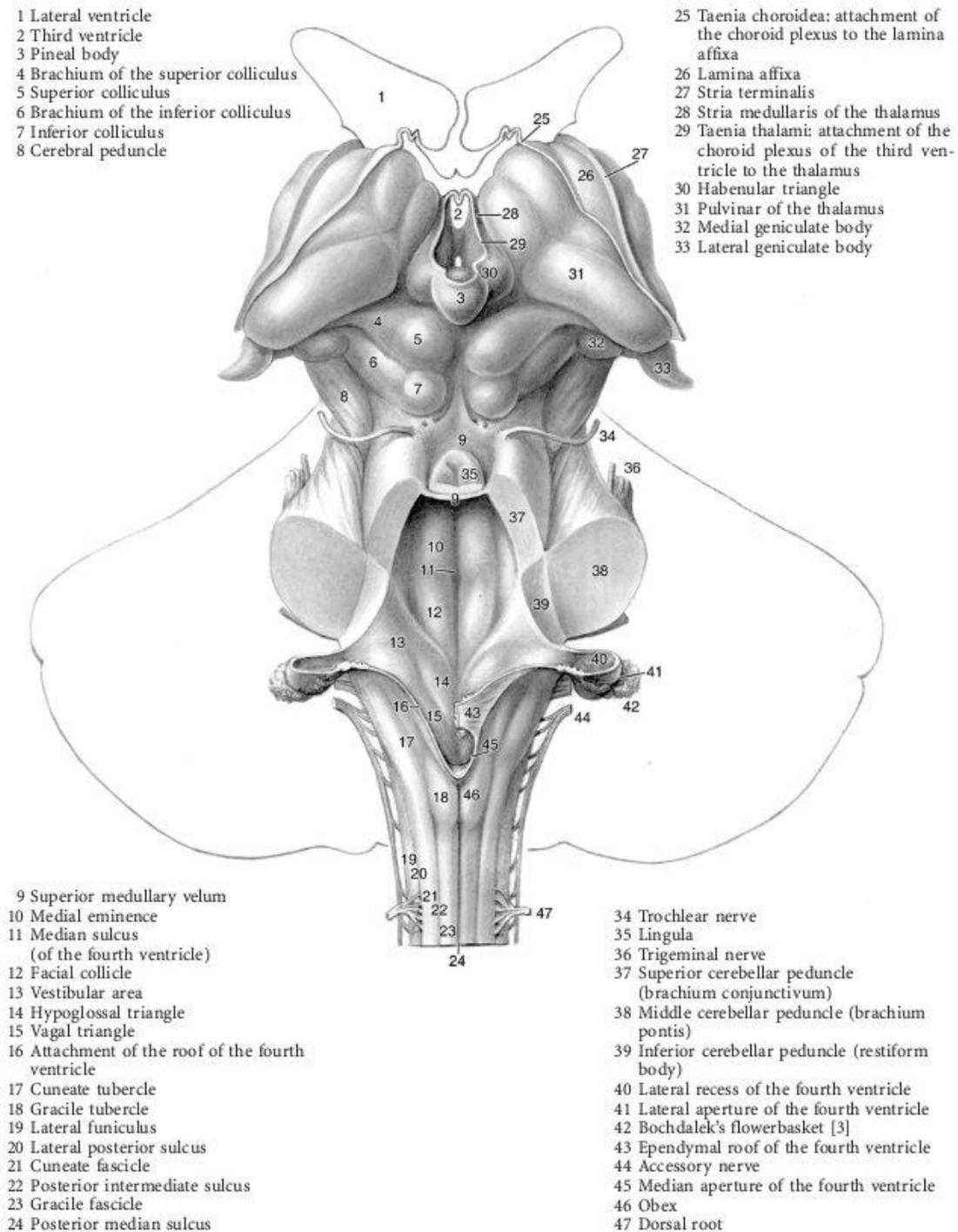


Figura 2: Vista frontal del Mesencéfalo. En la imagen los colículos superiores, estructuras que participan en la modalidad visual de la atención se localizan con el número 5. Tomado de Nieuwenhuys, Voogd y Van Huijzen (2008).

El *tálamo* (Fig. 3), como centro intercambiador de informaciones sensitivo-motor procedentes de la corteza cerebral, está implicado en dirigir activamente cada estímulo hacia los canales perceptivos apropiados, así como en la regulación de intensidad de los estímulos, gracias a los núcleos reticulares que posee (León, 1995).

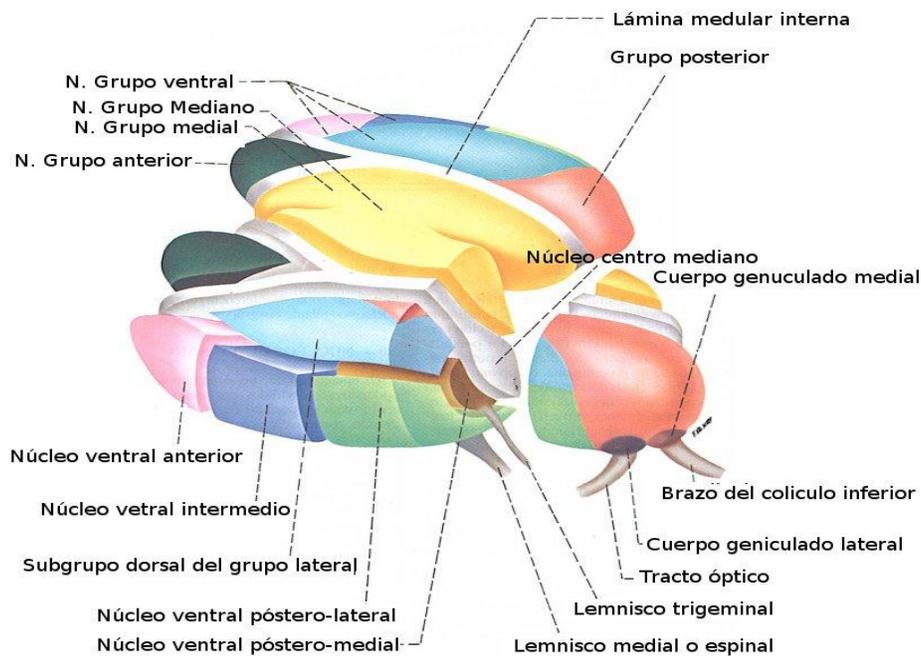


Figura 3: Vista global del tálamo. La imagen es una representación esquemática de los núcleos que conforman el tálamo. Traducido de <http://talamo-medicoblastos.wikispaces.com>

Téllez y cols., (2002), mencionan que la información procedente del tálamo llega a la zona del *giro cingular* (Fig. 4). El giro del cíngulo de la corteza cerebral es la estructura que participa incorporando un contenido emocional a la información recibida para que, de esta manera, se pueda dar una respuesta adecuada.

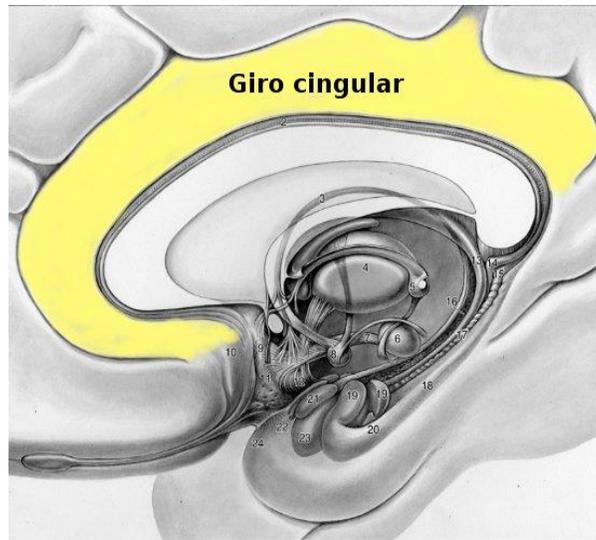


Figura 4: Vista lateral medial del encéfalo. La imagen muestra la localización del giro cingular resaltada con color amarillo y sus relaciones anatómicas. Adecuado de Nieuwenhuys, Voogd y Van Huijzen (2008).

De todos los lóbulos del cerebro, el lóbulo parietal y el lóbulo frontal (Fig. 5) son los que tienen más relevancia en el proceso de la atención.

El *lóbulo parietal* participa en el procesamiento y uso de los aspectos espaciales de la atención, gracias a su función, la atención puede localizar estímulos específicos o particulares. Se cree que esta estructura es como un mapa que orienta y dirige la atención hacia los estímulos que intenta localizar.

Los *lóbulos frontales* participan en la regulación de todos los procesos psicológicos, las respuestas motrices que se dan ante un estímulo, el control voluntario de los ojos y las respuestas a estímulos novedosos son funciones que dependen del lóbulo frontal. El área frontal es, en palabras de Portellano (2005), el final del trayecto de la vía atencional, desarrollando numerosas subfunciones:

1. Regulación atencional de actividades que requieren una determinada planificación.
2. Control de la atención sostenida, evitando la dispersión atencional.

3. Control de la atención focalizada, dirigiendo el foco atencional hacia el lugar adecuado.
4. Control de movimientos sacádicos oculares a través de los campos visuales.

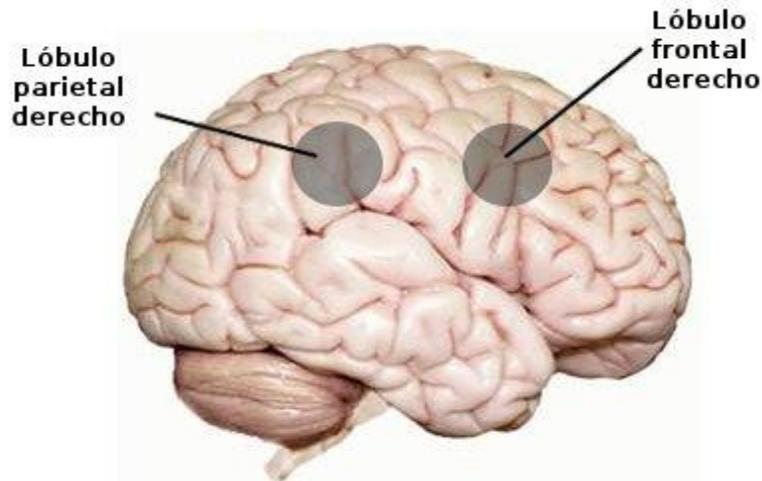


Figura 5: Vista lateral del cerebro mostrando el lóbulo parietal y frontal derecho. Los círculos oscuros indican las áreas de participación en el proceso de atención, estas áreas se encuentran distribuidas tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo. Adecuado de <http://www.neuropsicol.org/Np/atencion.htm>.

1.5. Alteraciones de la atención durante la infancia

El estudio de pacientes con lesiones cerebrales ha permitido establecer relaciones funcionales entre la afección de ciertas regiones de la corteza cerebral y la aparición de determinados signos de alteración neuropsicológica (González, 2006).

Para Estévez, García y Junqué (1997), la atención se ve alterada de modo extraordinariamente frecuente en el amplio abanico de enfermedades neurológicas: traumatismo craneoencefálico, procesos neuroinfecciosos, demencias subcorticales, epilepsia, etc. Son algunos ejemplos de patología neurológica que desencadenan problemas de atención y memoria.

Patologías de la atención (Portellano, 2005):

1. Mutismo acinético: Grave alteración del estado de vigilia que se acompaña de profunda apatía, falta de iniciativa psíquica, motora o verbal e indiferencia frente a todo tipo de estímulos. Los pacientes carecen de movimientos espontáneos y no responden órdenes, preguntas o estímulos, permaneciendo en silencio de forma permanente.
2. Síndrome de heminegligencia: Es un trastorno atencional que sorprende por su sintomatología, ya que el sujeto ignora sistemáticamente la mitad de su espacio atencional. Se caracteriza por el fracaso en atender a los estímulos visuales, táctiles o auditivos presentados en el lado opuesto a la lesión.
3. Trastorno por déficit de atención: Dicho trastorno es el más frecuente en los niños, de acuerdo a Capdevila, Artigas y Obiols (2006), se caracteriza por un patrón persistente de comportamientos problemáticos que reflejan desatención y desinhibición conductual (impulsividad e hiperactividad) que no se explica por cualquier otro trastorno del desarrollo, del pensamiento o afectivo. La sintomatología interfiere con el funcionamiento del paciente en, por lo menos, dos ambientes distintos (casa, escuela). Los síntomas primarios son: dificultad para mantener la atención, impulsividad e hiperactividad (Manga y Ramos, 2001; Portellano, 2005; Benassini, 2002), pueden asociarse a otros como dificultades de aprendizaje, alteraciones emocionales y trastornos de conducta.

Todas estas alteraciones pueden deberse a lesiones en el SNC, las cuales por ende, también provocan alteraciones en las distintas modalidades de la atención, una de ellas es la atención visual la cual es de importancia para el desarrollo del presente trabajo.

2. ATENCIÓN VISUAL

Una de las modalidades de la atención es la atención visual. Roselló (1998), menciona que se empezó investigando casi exclusivamente la modalidad auditiva, y fue en la década de los 80 cuando la atención auditiva cedió el testigo a la modalidad visual, por la que se interesaron la mayoría de los investigadores del proceso atencional. Actualmente la mayoría de los estudios lo son de atención visual en especial en la atención visual selectiva.

Podemos definir la atención visual como la capacidad o habilidad para concentrarse en una tarea con independencia de estímulos visuales distractores, y que depende de un conjunto de sinapsis inhibitorias que posibilitan la selección de un estímulo visual relevante (Roselló y Munar, 2004).

Los mecanismos que permiten tanto codificar como seleccionar la información visual, tienen lugar en buena parte a nivel periférico por ejemplo, mediante los movimientos sacádicos de los ojos o la acomodación del cristalino, gracias a ellos se selecciona buena parte de la información visual (García, 1997).

2.1. Bases neurofisiológicas de la atención visual

Pérez (2008) menciona que la atención visual se asienta en una amplia red de conexiones corticales y subcorticales que forman un circuito, cuya entrada es la información captada por la retina y su salida es a través del sistema oculomotor. El colículo superior, el pulvinar (tálamo), el núcleo caudado (neostriado), y la sustancia *nigra par reticular* constituyen las principales estructuras subcorticales relacionadas con la atención. Las conexiones del núcleo caudado con la sustancia *nigra*, y de ésta al colículo superior que termina haciendo sinapsis en la neuronas del tálamo conforman el circuito básico subcortical de la atención (Fig. 6 panel A).

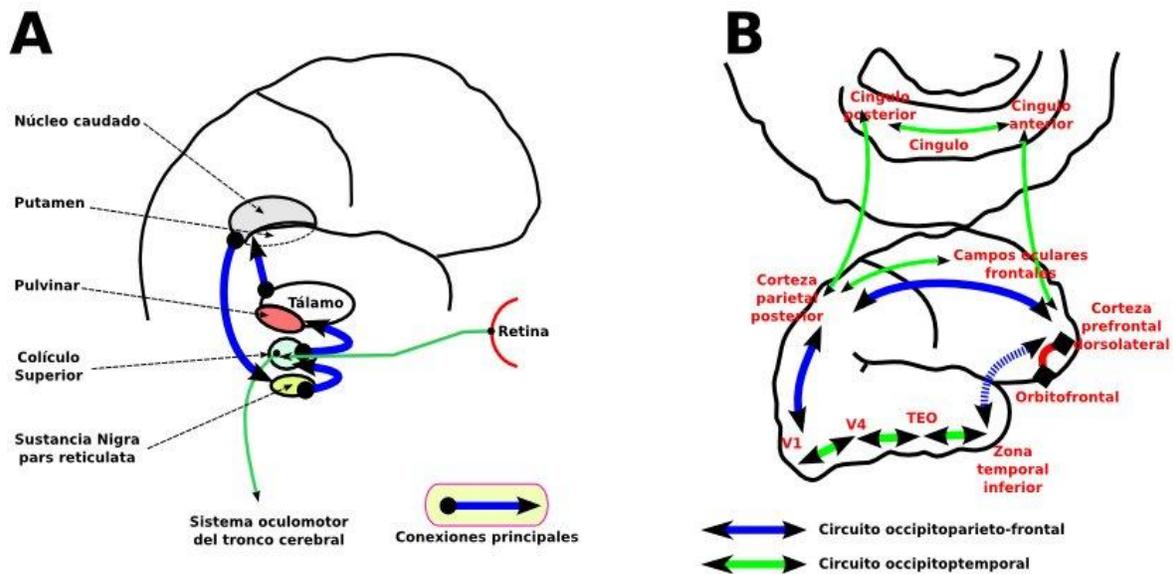


Figura 6: Esquema de las conexiones implicadas en la atención visual basado en Posner y Petersen. A) Presenta las conexiones subcorticales relacionadas con la atención visual, B) Presenta las conexiones corticales relacionadas con la atención visual, tomada de Estevéz, García y Junqué (1997).

Las principales estructuras corticales involucradas en la atención visual incluyen las áreas visuales occipitales (V1, V2 y V4) y visuales temporales, la corteza parietal posterior, los campos oculofrontales, la corteza prefrontal lateral y la corteza del cíngulo. Sus principales interconexiones (Fig. 6 panel B) se conforman tres circuitos. Uno inferior u occipitotemporal, o arbitrariamente denominado “ventral”, que se inicia en el área V1 y termina en la zona IT (Temporal Inferior) y mantiene importantes interconexiones con la corteza prefrontal dorsolateral. Un segundo circuito superior u occipito-parieto-frontal, también arbitrariamente denominado “dorsal”, que se inicia en la misma área V1, interconecta con la corteza parietal posterior y de aquí a la corteza prefrontal dorsolateral. La corteza parietal posterior también muestra íntimas asociaciones con los campos oculares frontales, mientras que la corteza prefrontal dorsolateral se asocia con la zona orbitofrontal lateral. Estos dos primeros circuitos no sólo integrantes del sistema cortical atencional sino que constituyen los dos circuitos paralelos básicos en la percepción visual: el circuito “ventral” para el reconocimiento visuoperceptivo de los objetos (¿Qué son?, sus características) y el “dorsal” para su reconocimiento

visuoespacial (¿dónde están?, localización en el espacio) y la ejecución visuomotora.

Debido a que en ciertos pacientes diagnosticados con parálisis cerebral infantil cursan con atrofia cortical generalizada, es imperativo pensar que la atención visual de estos individuos se encuentre alterada, y que esta afección depende del grado de susceptibilidad que el paciente tenga ante la hipoxia perinatal.

3. HIPOXIA PERINATAL

La hipoxia perinatal sigue siendo motivo de preocupación para perinatólogos y padres, dado su papel en el desarrollo de parálisis cerebral, pese al importante incremento del número de cesáreas por sufrimiento fetal, la incidencia de parálisis cerebral se mantiene constante (1-3/1000 RN) (Freeman, 1985; AAPCFN, 1986; Brian, Haverkamp y Merestein, 1993). Clínicamente es un síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica. La asfixia va a menudo acompañada de isquemia, la cual agrava a su vez la hipoxia tisular. Hablamos de asfixia perinatal porque ésta puede ocurrir antes del nacimiento, durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto o después del nacimiento. La asfixia afecta todos los órganos y sistemas en diverso grado según su intensidad y duración, sin embargo, es en el Sistema Nervioso Central donde se producen los daños más relevantes, por sus consecuencias en cuanto a mortalidad y secuelas (Martin, 1999).

3.1. Causas

De acuerdo a Barranco (1999), existen diversas causas entre ellas aquellas que afectan a la madre, placenta y/o cordón umbilical, o al propio feto como deterioro en la oxigenación materna (enfermedades cardiovasculares y anemia), insuficiente irrigación placentaria (hipotensión materna, anomalías en la concentración uterina), alteración en el intercambio de gases en la placenta (desprendimiento prematuro, placenta previa, insuficiencia placentaria), interrupción en la circulación umbilical (compresión o accidentes en el cordón) o incapacidad del feto para mantener una función cardiocirculatoria adecuada (anemia fetal, anomalías cardíacas, arritmias).

3.2. Clasificación

Según el grado de compromiso clínico la asfixia perinatal se puede clasificar en:

Leve: En las siguientes condiciones: Sufrimiento fetal agudo, Apgar < de 3 al minuto y > 7 a los 5 minutos, pH de arteria umbilical > 7.11 y Ausencia de síntomas.

Moderada: A las condiciones anteriores se agrega: * Apgar entre 3 y 5 a los 5 minutos y/o pH de arteria umbilical < 7.11 (en ausencia de síntomas).

Grave: Se considera grave cuando el Apgar a los 5 minutos es < 3, el pH < 7.0 y/o aparecen manifestaciones clínicas de asfixia (aspiración de meconio encefalopatía hipóxica isquémica, etc.).

3.3. Fisiopatología

El feto vive en un medio relativamente hipóxico, pero con suficiente oxígeno como para cubrir sus necesidades. El estado metabólico previo al evento hipóxico-isquémico, así como la edad gestacional, condicionan sus posibilidades de adaptación. La primera respuesta adaptativa del feto ante un evento hipóxico es la redistribución del flujo sanguíneo (Feeman, 1985; Block, Schlaffer y Wentworth, 1990), que aumenta hacia el corazón, cerebro y glándulas suprarrenales, al tiempo que disminuye hacia otros órganos como el intestino, riñón y pulmones; esta redistribución del flujo se consigue a través de varios mecanismos (Williams, Mallard, Tawn y Gluckmand, 1993), como respuesta inmediata, se produce vasodilatación cerebral, con flujo preferencial hacia el tallo encefálico, incremento en los niveles de adrenalina, que conduce a un aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión, ahorro de energía fetal, disminuyendo los movimientos corporales y respiratorios e instaurándose una bradicardia secundaria al estímulo de quimiorreceptores por la hipoxia y de los barorreceptores por la hipertensión.

3.4. Daño neurológico agudo secundario a hipoxia perinatal

El daño neurológico perinatal es considerado como la lesión del cerebro que altera la integridad estructural y funcional del sistema nervioso en desarrollo, secundario a un evento perinatal. En él, se incluye la encefalopatía hipóxico–isquémica perinatal, que es un proceso con perfiles neuropatológicos y clínicos que condicionan deficiencias neurológicas severas no progresivas (Volpe, 2000). Representa una causa frecuente de secuelas neurológicas tales como: Parálisis Cerebral, retardo mental, epilepsia, alteraciones sensoriales y trastornos del aprendizaje en preescolares, entre otras (Stanley y Alberman 1984). Este síndrome cursa con alteración de las funciones neurológicas en los primeros días de vida, con dificultad para iniciar y mantener la respiración, con depresión del tono muscular y de los reflejos, con estados anormales de la conciencia, y en algunos casos, la presencia de convulsiones (Badawi y cols, 1997).

4. PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL (PCI)

El síndrome de Parálisis Cerebral Infantil ha sido develado hace más de un siglo, pero aún en estos días se desconocen aspectos psicológicos y educativos. Existen estadísticas en países occidentales con una incidencia del 2 por 1 000 de recién nacidos vivos. El médico inglés William Little publicó en 1862 el primer trabajo que se conoce sobre la influencia del parto anormal en un cuadro clínico con alteraciones de la marcha, aumento del tono muscular en las piernas y babeo y en 1884 escribió sobre distintas deformidades físicas. Pero fue Osler en 1889 quien realizó un trabajo monográfico sobre el tema Parálisis Cerebral; Freud en 1897 describe la afectación como resultados de encefalitis y aporta la idea de que frecuentemente se debe a factores congénitos y a complicaciones perinatales (Santucci, 2003).

Existen un sinnúmero de definiciones acerca de la Parálisis Cerebral, Sánchez y Llorca (2004), mencionan que la Parálisis Cerebral Infantil es una anomalía de tipo neuromotor debida a una lesión cerebral que se produce en los primeros años de vida. Puede ocurrir durante el embarazo, en el momento del parto o después del parto, señalando como límite máximo los dos o tres años de edad, justo en el periodo de mayor desarrollo del Sistema Nervioso Central. La lesión como tal no progresa o evoluciona, pero si puede mejorar o agravarse sus consecuencias dependiendo de la atención recibida y de la plasticidad del sistema nervioso, que puede suplir a través de otras asociaciones neurológicas funciones o sistemas deficientes, de ahí la importancia del adecuado programa de estimulación que ayude a establecer conexiones neuronales, para tratar de suplir las funciones de la zona lesionada.

Mientras que de acuerdo a Levitt (2000), el término parálisis cerebral es el nombre más comúnmente utilizado para designar un grupo de condiciones caracterizadas por la disfunción motora a causa de un daño cerebral no progresivo acaecido en una fase temprana de la vida. Se podría considerar la Parálisis Cerebral como una serie de disfunciones que van desde severa o profunda alteración del aprendizaje

hasta la disfunción mínima. Sin embargo, la definición más comúnmente admitida fue dada por Phelps, 1950 “Trastorno persistente pero no invariable de la postura y del movimiento debido a una lesión no evolutiva de encéfalo antes de que su crecimiento y desarrollo se completen” (Santucci, 2003).

La Parálisis Cerebral es un conjunto heterogéneo de síndromes neurológicos residuales, debido a lesiones no evolutivas del encéfalo provocado por noxas que han actuado en el período prenatal, natal o postnatal (hasta el tercer año) que tiene como principal característica un trastorno motor (afecta fundamentalmente al desarrollo del movimiento y la postura) y que puede o no acompañarse de trastornos psíquicos, sensoriales y/o del lenguaje, como: dificultades en la comunicación y el lenguaje, disminución intelectual, convulsiones, trastornos de aprendizaje, problemas de conducta tales como inestabilidad emocional, introversión, inmadurez social, intolerancia a la frustración, etc. (Santucci, 2005).

La *Parálisis Cerebral* no es una sola enfermedad con una sola causa, sino un grupo de trastornos relacionados entre sí que tienen causas diferentes, muchos de los casos de PC no tienen una causa conocida. El trastorno se produce ante un desarrollo anormal o un daño en las regiones cerebrales que controlan la función motora y se puede producir en los primeros 3 años de vida; atendiendo al momento en el que se ocasione la lesión las podemos clasificar en: familiar, prenatal, perinatal y postnatal (Tabla 1).

Tabla 1: Causas y factores que propician el desarrollo de Parálisis Cerebral Infantil.

FACTOR	CAUSA
Familiar	Predisposición genética
Prenatal 35%	Incompatibilidad sanguínea. Incompatibilidad Rh. Hipoxia: falta de oxígeno Exposición a rayos x Diabetes Rubéola
Perinatal 55%	Anoxia: estado de oxigenación insuficiente. Desprendimiento de la placenta Prematuridad Trauma
Posnatal	Accidentes cardiovasculares Enfermedades infecciosas Meningitis- Encefalitis

Así mismo, existen muchos tipos, pero los principales se clasifican según cuatro criterios: Tipo, Tono, Topografía y Grado (Tabla 2).

Tipo:

1. *Espasticidad (Espásticos):* aumento exagerado del tono muscular (hipertonía), por lo que hay movimientos exagerados y poco coordinados. Afecta al 70-80% de los pacientes.
2. *Atetosis (Atetósicos):* se pasa de hipertonía a hipotonía, por lo que hay movimientos incordinados, lentos, no controlables. Estos movimientos afectan a las manos, los pies, los brazos o las piernas y en algunos casos los músculos de la cara y la lengua, lo que provoca hacer muecas o babear. Los movimientos aumentan a menudo con el estrés emocional y

3. desaparecen mientras se duerme. Pueden tener problemas para coordinar los movimientos musculares necesarios para el habla (disartria).
4. *Ataxia*: sentido defectuoso de la marcha y descordinación motora tanto fina como gruesa. Es una forma rara en la que las personas afectadas caminan inestablemente, poniendo los pies muy separados uno del otro.
5. *Mixto*: es lo más frecuente, manifiestan diferentes características de los anteriores tipos. La combinación más frecuente es la de espasticidad y movimientos atetoides.

Tono Muscular:

- *Isotónico*: tono normal.
- *Hipertónico*: aumento del tono.
- *Hipotónico*: tono disminuido.
- *Variable*.

Topografía:

5. *Hemiplejía o Hemiparesia*: se encuentra afectada uno de los dos lados del cuerpo.
6. *Diplejía o diparesia*: la mitad inferior está más afectada que la superior.
7. *Cuadriplejía o cuadriparesia*: los cuatro miembros están paralizados.
8. *Paraplejía o Paraparesia*: afectación de los miembros inferiores.
9. *Monoplejía o monoparesia*: se encuentra afectado un sólo miembro.
10. *Triplejía o tripararesia*: se encuentran afectados tres miembros.

El grado de afectación:

1. *Grave*: no hay prácticamente autonomía.
2. *Moderada*: tiene autonomía o necesita alguna ayuda asistente.
3. *Leve*: tiene total autonomía.

Tabla 2: Clasificación general de la Parálisis Cerebral Infantil.

CRITERIO	NIVELES
Tipo	Espasticidad
	Atetosis
	Ataxia
Tono	Isotónico
	Hipertónico
	Hipotónico
Topografía	Hemiplejía-Hemiparesia
	Diplejía- Diparesia
	Cuadriplejía-Cuadriparesia
	Monoplejía- Monoparesia
	Triplejía –Tri paresia
Grado	Grave
	Moderado
	Leve

Los niños con PC pueden necesitar diferentes tipos de terapia incluyendo:

1. Terapia física
2. Terapia ocupacional
3. Músico-terapia
4. Tratamiento del habla y el lenguaje
5. Apoyo Psicológico
6. Adaptación del currículo para el aprendizaje escolar

La multiplicidad de trastornos que presenta un niño con PC exige que participen en su educación y rehabilitación distintos profesionales, que realizan una actuación terapéutica parcial en relación con su especialidad. Es frecuente que el niño con PC manifieste cierta inestabilidad emocional, con sentimientos intensos y cambiantes, a veces difíciles de controlar. Igualmente puede presentar

sentimientos de frustración, depresión, rechazo a cooperar y aislamiento, estos rasgos, muchos de los cuales caracterizan el comportamiento infantil de la etapa egocéntrica, inducen a pensar en una prolongación de este periodo natural de inestabilidad emocional, por el daño neurológico, aunque también determinado por los factores ambientales.

4.1. La atención en niños con parálisis cerebral

La mayoría de los estudios realizados en niños con PCI, basan sus investigaciones sobre el funcionamiento cognoscitivo en las pruebas que miden el coeficiente intelectual, sin embargo, resulta difícil ya que los pacientes por sus problemas motores no pueden resolver todas las escalas de ejecución motora, lo cual provoca que su puntuación total de CI sea baja. En México, ha sido poco estudiado lo que sucede a nivel neuropsicológico en los pacientes con Parálisis Cerebral Infantil (Ramírez y Ostrosky, 2009).

Ramírez y Ostrosky (2009), realizaron un estudio que tenía como propósito identificar la presencia de perfiles cognoscitivos distintos de acuerdo a los subtipos de PCI por medio de una batería neuropsicológica. Se evaluó una muestra de 19 niños y niñas de 6 a 18 años de edad que asistían al Teletón Estado de México, dicha muestra se subdividió en PCI de tipo atetósica, espástica y mixta. Los pacientes fueron evaluados a través de la batería neuropsicológica *Neuropsi* Atención y Memoria adaptada para niños con Necesidades Especiales, diseñada para evaluar los procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas. Los resultados obtenidos muestran que el área más afectada fue Memoria, mientras que en el área de la Atención sólo se encontraron diferencias en una prueba relacionada con la atención sostenida y, otra que consistía en realizar actos contrarios al modelo. Comparada la muestra con personas sin trastornos neurológicos, los pacientes con PCI mostraron dificultades en el área de atención y concentración, con un rango de leve a moderado, así como en la memoria de trabajo con un rango severo.

En una revisión de estudios realizada por Pueyo y Vendrell (2002), encontraron que la atención ha sido objeto de estudio en la PC hemipléjica, en dos estudios mencionados encontraron que existe una alteración de la atención que afecta a los sujetos con el hemisferio derecho lesionado, y también a aquéllos con lesión izquierda si la tarea es de mayor complejidad.

Todo esto hace evidente que existe una afección en el proceso de atención en los niños con PCI, esto puede deberse a las lesiones a nivel cerebral principalmente a la atrofia cortical. Además, de que como menciona Delgado (2001), casi todos los pacientes con PC tienen por lo menos una deficiencia asociada como la subnormalidad mental o los problemas de aprendizaje.

Sumado a lo anterior, los niños con PCI normalmente presentan uno o más trastornos visuales. Para, García (2004), las patologías que con mayor frecuencia se asocian a la PCI son el estrabismo (imposibilidad de alinear la mirada de los ojos en un punto concreto), miopía (mala visión de lejos), hemianopsia (ceguera en mitad del campo visual), agudeza visual insuficiente, dificultades de coordinación visual, fijación visual deficiente e insuficiencia de los movimientos oculares de seguimiento.

5. EL OXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (ON), es un gas que actúa en diferentes tejidos y sistemas. En el sistema nervioso central (SNC) se le considera como un neurotransmisor muy particular dado que no cumple con todos los criterios de la neurotransmisión.

Como ya se mencionó, existen múltiples factores que provocan la aparición de la Parálisis Cerebral, el mayor porcentaje de éstos ocurre en el momento del nacimiento en que por distintos motivos puede presentarse hipoxia cerebral grave, debido al proceso inflamatorio que se genera por dicho síndrome, la producción de ON aumenta provocando un daño bioquímico en el SNC. Dado lo anterior, es importante describir como se produce el ON en el organismo para conocer los factores que intervienen en su producción y por lo tanto la influencia que éstos tienen en los posibles daños que puede producir dicho neurotransmisor.

5.1. Producción y liberación del ON

El ON es sintetizado a partir de la L-arginina por la sintasa del óxido nítrico (NOS) en dos etapas sucesivas, el difosfato de nicotidamida reducido (NADPH) y el O₂ participan en la primera etapa, que consiste en la hidroxilación del nitrógeno del grupo amino de la L-arginina para producir N ω -hidroxil-L-arginina. Este producto intermediario es oxidado en la segunda etapa por la NOS para formar L-citrulina y ON, requiriéndose la participación de los siguiente cofactores: NADPH, nicotinamida (NDP), tetrahidrobiopterina (BH₄) (Gorren et al., 1996), dinucleótido de flavinadenina (FAD), mononucleótido de flavina (Mayer, Häberlen y Rösch, 1996) y calcio (Ca²⁺) (Lowenstein, Glatt, Bredt, y Snyder, 1992; Nathan y Xie, 1994; Xie y Nathan, 1994).

5.2. Sintasa del óxido nítrico

Hasta el momento se han descrito 3 isoformas de la enzima que sintetiza el óxido nítrico, es decir de la NOS, las cuales dependen del tipo de células en el que la enzima se presenta, o si ésta es inducible o no, además difieren ligeramente en su

composición de aminoácidos o en su estructura, son conocidas como NOS neuronal (nNOS o NOS-I), NOS endotelial (eNOS o NOS-III) y NOS inducible (iNOS o NOS-II).

5.3. Sintasa del oxido nítrico inducible (iNOS)

Esta isoforma se describió inicialmente en macrófagos (Hevel, White, y Marletta, 1991; Stuehr y cols., 1991), pero ahora se sabe que está presente en múltiples tejidos como en el endotelio vascular, el músculo liso, la microglia, y los astrositos. La calmodulina se encuentra unida permanentemente a la iNOS, por lo que ejerce su actividad enzimática a concentraciones basales de Ca^{2+} intracelular (Ruan y cols., 1996) y utiliza como cofactores a NADPH, BH_4 , FAD y FMN. En condiciones normales, la transcripción del gen que codifica para la iNOS se encuentra regulada en forma negativa, mientras que en condiciones patológicas, como la hipoxia, la expresión de esta isoforma es regulada de forma positiva.

5.4. Variantes de iNOS

Hasta el momento se han reportado tres genes miembros de la familia de la iNOS éstas han sido nombradas como iNOSa, iNOSb e iNOSc, las tres isoformas se localizan en el cromosoma 17 entre las bandas p13.1 y q25, estudios de hibridización (Southern blot) demostraron que los tres genes se encuentran en el genoma humano.

5.5. Polimorfismos en tandem de iNOS

Se han descrito múltiples polimorfismos en la secuencia que codifica para la sintasa del oxido nítrico, un polimorfismo hace referencia al cambio de la secuencia de DNA en un gen, dentro de las que se encuentran G-954C y C-1173T. Para los polimorfismos en polirrepetidos en tandem (TRNP), esto es, un cambio en la secuencia de DNA que se encuentra en dos o más copias yuxtapuestas, se han descrito $(TAAA)_n$ y $(CCTTT)_n$, los cuales han sido asociados con patologías autoinmunes (Mordmuller y cols., 1998; Hobbs y cols., 2002; Bellamy y Hill, 1997 y Xu y cols., 1997). En estudios realizados en pacientes con

glaucoma se ha demostrado un incremento en la actividad del promotor del gen (región de la secuencia de DNA que comanda o regula la expresión de la proteína) que codifica para la iNOS junto con una severidad sintomática aumentada en los pacientes que presentaron el polirrepetido de 14 tandems del pentanucléotido (CCTTT)₁₄ en comparación con los pacientes que presentaron (CCTTT)₉, (CCTTT)₁₂ y (CCTTT)₁₅, (Warpeha y cols., 1999), se ha hipotetizado que este pentanucléotido funciona como un enhancer (Blackwood y Kadonaga, 1998), por otro lado se ha observado que el incremento en el número de tandems en el promotor del gen de la iNOS, está directamente relacionado con el incremento en la transcripción del mRNA que transcribe para la enzima iNOS.

Un gen de suma importancia para la iNOS es la interleucina 1 beta (IL-1 β), ya que ésta se encarga de su expresión en las células del SNC.

6. INTERLEUCINA 1 BETA (IL-1 β)

Pedraza (2003), menciona que la interleucina -1 β es una citosina proinflamatoria, la cual se sintetiza en casi todos los tipos celulares, ésta, a su vez, induce en las células del SNC la expresión del iNOS provocando una sobreproducción sostenida de NO.

La Interleucina -1 β , es producida principalmente en los monocitos como un péptido de 15 a 18 KDa (kilodaltons) derivado de un propéptido de 30a 35 KDa (kilodaltons).

6.1. Identificación

Auron y cols. (1984), aislaron el cDNA humano de la IL-1. Cameron y cols. (1985) y March y cols. (1985), contribuyeron a la identificación de las diferentes isoformas de la IL-1 en macrófagos, además, aislaron dos diferentes formas de cDNA que codifica para la IL-1, (IL-1 α e IL-1 β), ambas son sintetizadas a partir de precursores de 30,606 y 30,749 Da respectivamente.

6.2. Mapeo cromosómico

Mediante sondas de cDNA se determinó la posición del gen humano de la IL-1 β en el cromosoma 2, y está codificado en el brazo largo entre las bandas q13-q21 (Auron y cols., 1984 y Webb y cols., 1986).

6.3. IL-1 β en la isquemia cerebral

Existen reportes recientes que sugieren un papel preponderante del proceso inflamatorio en la patogénesis de la isquemia cerebral. En estudios realizados en modelos animales de isquemia focal o global, se demostró que la expresión de las citocinas proinflamatorias se encuentra incrementada (Beamer y cols., 1995; Liu y cols., 1993; Minami y cols., 1992; Szaflarski, Burtrum y Silverstein, 1995) a la par de la activación glial (Gehrmann y cols., 1995; Gehrmann y cols., 1992). La infiltración de las células periféricas del sistema inmunológico juegan un papel preponderante en la patogénesis de la isquemia cerebral (Chopp y cols., 1994;

Hallenbeck, 1996). La activación de la IL-1 β se realiza mediante el fraccionamiento enzimático de la pro-IL β por la proteasa convertasa de IL-1 β (ICE), esta enzima es un miembro de las proteasas de cisteína y caspasas, que se encuentran asociadas con las vías de muerte celular apoptótica la cual se encuentra directamente implicada en el daño cerebral postisquémico (Linnik, Zobris y Hatfield, 1993). Uno de los primeros estudios en que se correlaciona el efecto sumativo de la producción de IL-1 β y el incremento en la producción de Óxido Nítrico sobre el daño cerebral secundario a hipoxia-isquemia, se realizó mediante la administración intracerebroventricular del antagonista de la IL-1 β , observando que se atenúa la producción de ON y disminuye la potenciación a largo plazo de las neuronas hipocampales, por otro lado, se ha demostrado que la aplicación central de IL-1 β mimetiza las consecuencias de la isquemia cerebral transitoria sobre la potenciación a largo plazo y la producción de ON. (Togashi, 2001).

6.4. Polimorfismos funcionales de la IL-1 β

El promotor y el gen que codifica para la pro IL-1 β son altamente polimórficos, dentro de los polimorfismos funcionales reportados, se encuentran -T31 \rightarrow C y -C511 \rightarrow T, ambos están asociados a diferencias interindividuales en la producción de IL-1 β , los genotipos T/T y C/T en la posición -511 de la IL-1 β , se encuentran asociados con el incremento en la producción de IL-1 β en comparación con el genotipo C/C.

Cuando un niño sufre asfixia perinatal, éste como respuesta adaptativa comenzará a producir ON, esto genera mayor producción de IL-1 β en la cual encontramos dos polimorfismos funcionales uno en la posición -511 y otro en la posición -31, los cuales van a inducir la expresión de la iNOSA que cuenta con el microsátelite (CCTTT) en la posición -2600, al actuar ambos genes en el SNC junto con sus polimorfismos funcionales van a generar mayor producción de ON, y por lo tanto, provocarán una atrofia cortical que resultará en un daño a nivel cognitivo, y por lo tanto en el proceso de atención visual.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Siendo la hipoxia-perinatal una de las patologías pediátricas que en México se presentan en 16-20 de cada 1000 niños nacidos vivos, se estima que existen cerca de 4,800,000 niños menores de 12 años que cursaron con hipoxia-isquemia perinatal y que menos del 20% de estos son atendidos en los centros de seguridad social, lo que ha implicado un costo anual por paciente de 25,789.76 pesos por tratamiento, de igual forma la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que más de un millón de recién nacidos que sobreviven a la asfixia desarrollan parálisis cerebral, problemas de aprendizaje y otros problemas del desarrollo (Murgía, Lozano y Santos, 2005).

Dado que, como se señaló anteriormente, existe influencia genética en la producción de sustancias como el óxido nítrico, la IL-1 β y la iNOSA, las cuales pueden influir negativamente en el desarrollo de la Parálisis Cerebral, se hace necesario investigar posibles marcadores genómicos pronósticos que nos permitan predecir la evolución de un paciente y determinar su propensión o resistencia a desarrollar parálisis cerebral infantil y con ello alteraciones en sus funciones cognitivas como en la atención visual, problemas en su aprendizaje escolar y en el desarrollo cognitivo de otras áreas. En el área psicológica, el conocimiento de estos marcadores ayudaría a instaurar un plan de estimulación temprana para tratar de evitar o retardar y/o disminuir los efectos producidos por la parálisis cerebral.

MÉTODO

El presente trabajo es derivado de un proyecto de investigación encaminado a estudiar la influencia de los haplotipos -T31C y -C511T en el promotor del gen de IL-1 β y de la expansión -2600 (CCTTT) $_n$ en el promotor del gen iNOS-A en el desarrollo de Parálisis Cerebral Infantil secundaria a hipoxia isquemia perinatal, el cual requirió de la participación de un equipo multidisciplinario; uno especializado en biología molecular, otro en clínica neurológica y, finalmente uno en psicología, siendo ésta el área central de análisis en el presente trabajo.

Hipótesis

La expresión conjunta de los haplotipos -T31 \rightarrow C y -C511 \rightarrow T en el promotor del gen de IL-1 β acompañado de la expansión del microsatélite -2600(CCTTT) $_{14}$ del promotor de iNOSA, son factores predisponentes para el desarrollo de las alteraciones en la arquitectura y funcionamiento cerebral que caracterizan a la PCI secundaria a hipoxia perinatal, en pacientes pediátricos y, por ende, en la producción de alteraciones en la atención visual.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue evaluar la atención visual en niños con parálisis cerebral, secundaria a hipoxia isquemia perinatal y su relación con los haplotipos -T31C y -C511T en el promotor del gen de interleucina-1beta en conjunción con la expansión del microsatélite (CCTTT) $_n$ en la región -2600 del promotor del gen de sintasa del óxido nítrico inducible de tipo A.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de casos y controles, de un solo cohorte.

Pacientes

Para la investigación inicial se estudiarán en total 600 niños de ambos sexos con edades comprendidas entre 6 y 16 años divididos en dos grupos, un grupo de 300 niños diagnosticados con parálisis cerebral infantil secundaria a hipoxia perinatal que acuden regularmente a consulta externa al Centro de Rehabilitación Infantil TELETON (CRIT) Tlalnepantla y un grupo control de 300 niños sanos que acuden a clases regularmente al Instituto Canadiense de México, ambos grupos participaron de manera voluntaria. Sin embargo, del total de esta muestra sólo se hizo el análisis psicológico a 73 niños, 46 pacientes de PCI y 54 niños controles.

Selección de la muestra

Se utilizó un muestreo no probabilístico o dirigido, ya que el grupo depende de las características de la investigación.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

1. Pacientes de ambos sexos con edades entre 6 y 16 años.
2. Pacientes nacidos a término (36-40 semanas de gestación) diagnosticados con PCI y con antecedentes de evento hipóxico-isquémico perinatal.
3. Pacientes con PCI en los que se hayan registrado valores de la evaluación de APGAR menor a 7 a los 5 minutos de vida extrauterina.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes prematuros.
2. Presencia de malformaciones cerebrovasculares.
3. Eventos hipóxicos asociados a disfunción cardíaca o pulmonar.
4. Pacientes con epilepsia de difícil control.
5. Paciente con trastornos del desarrollo (Autismo, Rett, Asperger).
6. Pacientes con enfermedades congénitas y/o hereditarias.
7. Pacientes que voluntariamente decidan no continuar el estudio.
8. Pacientes que durante el estudio sean diagnosticados con alguna patología hereditaria que afecte al SNC.

PROCEDIMIENTO

Evaluación neuropsicológica

En ésta evaluación participaron seis evaluadoras que se encargaron de la aplicación de las pruebas de interés para el proyecto inicial, sin embargo, en el presente estudio únicamente se analizaron las subpruebas que evalúan el proceso cognitivo de atención visual, que se describen a continuación.

WISC-IV

La **Escala Wechsler de Inteligencia para Niños-Cuarta Edición (WISC-IV)** es un instrumento clínico de aplicación individual para la evaluación de la capacidad cognoscitiva de niños desde los 6 años 0 meses hasta los 16 años 11 meses de edad, tiene una duración promedio de aplicación de 180 min.

La WISC-IV proporciona puntuaciones compuestas que representan el funcionamiento intelectual en dominios cognoscitivos específicos: comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, así como una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual general (CI Total), esta prueba está constituida por 15 subpruebas: Diseño con cubos, Semejanzas, Retención de dígitos, Claves, Vocabulario, Comprensión, Búsqueda de símbolos, Figuras incompletas, Información, Aritmética, Conceptos con dibujos, Sucesión de letras y números, Matrices, Palabras en contexto y Registros (Wechsler, 2007).

Dado que el objetivo de este trabajo es la evaluación del desarrollo atencional en tareas de búsqueda y el rastreo visual, se analizaron los resultados de las subpruebas que componen el **Índice de Velocidad de Procesamiento**.

1. **Claves:** El niño debe copiar símbolos que se encuentran pareados con figuras geométricas simples o dígitos, por medio de una clave, el menor

dibuja cada símbolo en su figura o casilla correspondiente con un límite de tiempo. Se utiliza la versión A para niños de 6 a 7 años y B para niños de 8 a 16 años edad.

2. **Búsqueda de símbolos:** En esta prueba se solicita al niño que busque dentro de un grupo de símbolos e indique si el modelo o modelo estímulo aparece en el grupo de búsqueda dentro de un tiempo determinado, así dependiendo de la edad del niño se decide el reactivo de aplicación ya sea para niños de 6 y 7 años de edad o para los niños de 8 a 16 años de edad, ambos reactivos tienen un tiempo límite, se debe cronometrar el tiempo.
3. **Registros:** el niño busca en una disposición tanto aleatoria como estructurada de dibujos y marca los dibujos estímulo dentro de un límite de tiempo, primero se aplica un reactivo de muestra, después uno de práctica y al finalizar se aplica el reactivo 1 (aleatorio) y posteriormente el reactivo 2 (estructurado). Se descontinúa después de 45 segundos para cada reactivo.

ENI.

El objetivo de la **Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)**, es examinar el desarrollo neuropsicológico de la población infantil de habla hispana en edades que van de los 5 a los 16 años.

Este instrumento comprende la evaluación de 12 procesos neuropsicológicos: Habilidades constructivas, Memoria (codificación y evocación diferida), Habilidades perceptuales, Lenguaje, Habilidades metalingüísticas, Lectura, Escritura, Aritmética, Habilidades espaciales, Atención, Habilidades Conceptuales y Funciones Ejecutivas (Matute, Rosselli, Ardila y Ostrosky-Solís, 2007).

Dentro del dominio de las **Habilidades espaciales**, se encuentran la atención, la cual tiene dos subdominios uno de atención visual y otro de auditiva, en este caso

el objetivo se enfoca específicamente en la atención visual, integrada por las siguientes pruebas:

1. **Cancelación de dibujos:** Esta prueba consiste en mostrar al niño una hoja con 44 conejos en la cual se encuentran dibujados dos tamaños diferentes de conejos, se le pide al niño que con una línea inclinada tache cada uno de los conejos grandes, lo más rápido que pueda, se le da un tiempo límite de 1 minuto.
2. **Cancelación de letras:** Para esta prueba se muestra al niño una hoja con una serie de letras, se le pide que cada vez que vea una letra "X" después de la "A" la tache con una línea inclinada lo más rápido que pueda, se da un tiempo límite de 1 minuto.

Diagnóstico de PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal

Para la evaluación neurológica participó un grupo de especialistas en neuropediatría perteneciente al CRIT tomando como criterios que la parálisis cerebral infantil se define como un grupo de trastornos caracterizados por un control aberrante en el movimiento y la postura, y que es causada por una lesión que puede ocurrir en el útero, durante el nacimiento o en los primeros dos años de vida, o como disfunción del cerebro inmaduro. Dichos trastornos no son progresivos pero pueden modificarse y frecuentemente se asocia a retraso mental, crisis convulsivas y alteraciones psicológicas.

Para hacer el diagnóstico de parálisis cerebral se tomaron en cuenta varios hallazgos motores, agrupados en 6 categorías motoras mayores las cuales son:

1. Postura y patrones de movimiento: se refiere a la forma en que el niño se mueve, la calidad y organización del movimiento, como ejemplo de alteraciones están: el patrón extensor de tijera u opistótonos, el patrón flexor en rotación interna y aducción del hombro- flexión del codo y mano en pronación, de torsión con cadera y rodilla en flexión- rotación interna y

aducción de las piernas, marcha de puntas y la ausencia de rotación visto en las “piernas tambaleantes”. También se incluyen los movimientos anormales como distonia, ataxia y coreoatetosis.

La marcha y postura patológicas incluyen: marcha en equino, marcha encorvado “crouched gait” (con flexión de cadera y rodilla, tobillo-calcáneo), marcha en saltos (flexión de cadera rodilla y tobillo en equino), marcha en tijera (aducción de caderas) pelvis de soplo de viento (contractura fija de aductores en una cadera y en la otra contractura de abductores), marcha de puntas hacia adentro por anteversión femoral o torsión tibial interna o por antepie en aducto marcha de puntas hacia fuera.

2. Patrón motor oral: consiste en retracción o protrusión de la lengua, mordida tónica, presión mandibular, retracción del labio y muecas que se presentan al estimular la boca o cuando el niño se encuentra emocionado por lo que ve y oye.
3. Estrabismo: incluye a la exotropía o endotropía y si es constante o intermitente.
4. Tono muscular: que es la resistencia que presentan los músculos ante el movimiento pasivo, para la evaluación el niño necesita encontrarse despierto y tranquilo y sin oponer resistencia. La rigidez es considerada una forma severa de tono incrementado.
5. Evolución de reacciones posturales e hitos del desarrollo: incluye al retraso psicomotor significativo documentado por un desarrollo motor menor al 70% de los logros para su edad.
6. Reflejos tendinosos profundos, reflejos plantares y del lactante: los cuales pueden estar incrementados o disminuidos, presencia de clonus o signo de Babinski evidencian la alteración del tracto piramidal, así también como la persistencia del reflejo de Moro o tónico asimétrico del cuello.

Considerando la presencia de 4 o más de estas categorías se hizo el diagnóstico de parálisis cerebral con la condición de que la patología no sea progresiva.

Clasificación

En cuanto a la clasificación de parálisis cerebral se tomó en cuenta el tipo motor y la distribución topográfica.

Por tipo motor se incluyen: espástica, discinético, atáxica y mixto; mientras que la distribución incluye: a la diparesia, hemiparesia, cuadriparesia, doble hemiparesia, monoparesia, tri paresia, paraparesia.

Existe la clasificación de la función motora gruesa (SCFMG) creada por Palisano y cols. (2000), la cual es una escala de 5 niveles que evalúa la función motora gruesa de los niños entre 6 y 12 años, que pone énfasis en la iniciación del movimiento, control al sentarse y caminar.

Nivel I. El niño camina dentro y fuera de casa, sube y baja escaleras sin ayuda, corre y salta pero la velocidad y coordinación se ven afectadas.

Nivel II. Camina dentro y fuera de casa, sube escaleras con ayuda de barandales, se ve limitado para caminar sobre superficies irregulares y pendientes, tiene mínima habilidad para correr y saltar.

Nivel III. Camina dentro y fuera de casa con asistencia de aparatos como muletas o puede manejar la silla de ruedas manualmente por largas distancias o terreno accidentado.

Nivel IV. Camina con andadera o utiliza la silla de ruedas con motor eléctrico.

Nivel V. Tiene muy afectado el control motor, no sostiene su cabeza ni tronco y depende de otra persona para ser transportado.

El WeeFIM, es un instrumento objetivo que ayuda a valorar la evolución funcional de los pacientes con parálisis cerebral, se basa en el formato conceptual y de organización de la OMS, utilizado en el instrumento FIM (functional independence measure o medición de la independencia funcional) desarrollado por Grager y cols (2005).

El WeeFIM describe el desempeño funcional consistente y habitual del niño en relación con los criterios estándar de auto-atención esencial, control de esfínteres, movilidad y locomoción, comunicación y habilidades cognitivas sociales. Es aplicable a niños y adolescentes de 6 meses a 21 años que presenten retardos funcionales del desarrollo.

Es una herramienta de 18 elementos y comprende: Cuidado personal (6 elementos de cuidado personal y dos de control de esfínteres); Movilidad (3 elementos de traslado y 2 de locomoción); Cognición (2 elementos de comunicación y 3 de cognición social). Cada uno de los 18 elementos tiene una escala de 1-7, el 1 refleja que el niño requiere una atención total en una actividad y el 7 que la realiza de forma independiente (Segovia et al., 2006).

Estudio Genómico

Muestras Biológicas

Una vez caracterizados los grupos de acuerdo a los criterios descritos, se procedió a la toma y análisis de las muestras de sangre que habrían de utilizarse para la caracterización genómica.

Para el desarrollo de esta evaluación participó el equipo del laboratorio de medicina genómica del Hospital Regional “1° de Octubre” el cual tomó una muestra de sangre periférica obtenida mediante punción digital, se recolectaron 0.2 ml., una vez obtenidas las muestras fueron almacenadas a 4 °C en contenedores recipientes de unicel herméticos para su traslado al Laboratorio de Medicina Genómica del Hospital Regional “1° de Octubre”, para posteriormente

llevarse a cabo la purificación del DNA, así como la genotipificación de iNOS donde existe un polimorfismo en tandem de polirrepetidos en la región promotora del gen que consiste en un pentanucléotido (CCTTT)_n que incrementa su actividad, lo que lo hace de relevancia funcional ya que en estos pacientes la respuesta ante daño inflamatorio se exagera por la sobreproducción de óxido nítrico, y que no puede ser contrarrestada con los fármacos corticoesteroides, los cuales son inhibidores inespecíficos de la NOS, y la genotipificación tanto del polimorfismo de IL-1 β en la posición -31 en la que existe el cambio de una T por una C, como del polimorfismo en la posición -511 en la que existe el cambio de una C por una T.

Influencia de las alteraciones genéticas en las funciones cognitivas

Para medir la influencia de la expresión conjunta de los haplotipos -T31→C y/o -C511→T en el promotor del gen de IL-1 beta acompañado de la expansión del microsatélite -2600(CCTTT)₁₄ del promotor de iNOSA, en las funciones cognoscitivas de los niños se procedió de la siguiente manera: Una vez que se caracterizaron genéticamente a los grupos con PCI y normal, en los aspectos que se acaban de señalar, se procedió a analizar cuantitativamente como se manifestarían las diferencias entre los grupos en los procesos cognoscitivos, particularmente en la atención visual. Para tal efecto se hizo una comparación entre los grupos PCI y control con una prueba de análisis de anova multivariado con las variables Claves, Búsqueda de Símbolos y Registros (WISC) y Cancelación de dibujos y Cancelación de Letras (ENI).

RESULTADOS

En ambos grupos se documento la valoración de Apgar, la cual en los pacientes con parálisis cerebral infantil, mostró valores bajos, siendo la media (S) al minuto de 3 ± 1.48 , a los 5 minutos de 5 ± 1.31 y los 10 minutos fue de 6 ± 0.5 , mientras que en el grupo control las cifras de Apgar fueron, al minuto de 8 ± 1 , a los 5 minutos fue de 9.5 ± 0.5 y a los 10 minutos fue de 10 (Fig. 7).

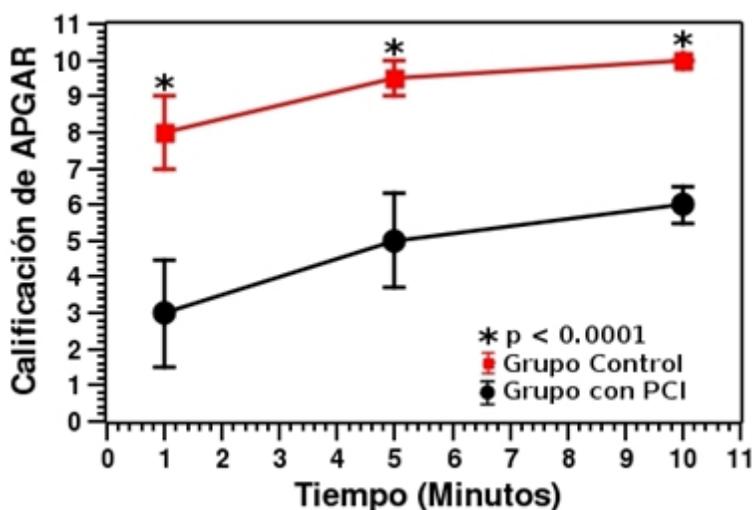


Figura 7: Curso temporal de la evaluación de Apgar registrada en los expedientes neonatales.

Resultados Neurológicos

La evaluación neurológica infantil de los pacientes con parálisis cerebral infantil reveló que el 80.7 % presenta algún tipo de cuadriparesia, el 8.8 % con hemiparesia, el 5.3 % con diparesia y otros tipos de parálisis ocuparon el 5.2%. En lo que respecta a la distribución de las cuadriparesias, el tipo espástico presentó una mayor frecuencia siendo del 54.35 %, la cuadriparesia mixta se presentó en el 28.26 % de los pacientes, seguida de la cuadriparesia atetósica y discinética con un 6.52% y 4.35 % respectivamente, la cuadriparesias de tipo distónica, espástica/discinética y flácida, se presentaron cada una en el 2.17% de los pacientes estudiados, en el rubro de las diparesias, la espástica fue la más común con un 66 % mientras que la diparesia mixta se presentó en el 34 %. En lo que respecta a las hemiparesias la espástica derecha fue la más frecuente con un 60%

mientras que la doble espástica y la espástica izquierda presentaron un patrón similar con el 20%, dichos resultados fueron similares tanto en la población de los 300 niños como en los 46 niños participantes en la evaluación neuropsicológica, (Tab. 4).

Tabla 4: Clasificación de los problemas motores en niños con parálisis cerebral infantil y antecedentes de hipoxia/isquemia perinatal. La totalidad de los pacientes (*n=300 por grupo*) son atendidos por el servicio de neuropediatría de Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT, Tlanepantla).

<i>Diagnóstico</i>	<i>Global</i>	<i>Tipo</i>	<i>Individual</i>
Cuadriparesia	80.70%	Atetósica	6.52%
		Discinética	4.35%
		Distónica	2.17%
		Espástica	54.35%
		Espástica/Discinética	2.17%
		Flácida Mixta	28.26%
		Flácida	2.17%
Diparesia	5.30%	Espástica	66.00%
		Mixta	34.00%
Hemiparesia	8.80%	Doble espástica	20.00%
		Espástica derecha	60.00%
		Epástica Izquierda	20.00%
Otros			5.20%

La evaluación de las tomografías computarizadas de los pacientes con parálisis cerebral mostraron una atrofia cortical profunda y generalizada con aumento del volumen ventricular en especial, de los ventrículos laterales y sobre todo del cuarto ventrículo, esto acompañado de una desorganización anatómica entre la sustancia gris y la sustancia blanca (Fig. 8).

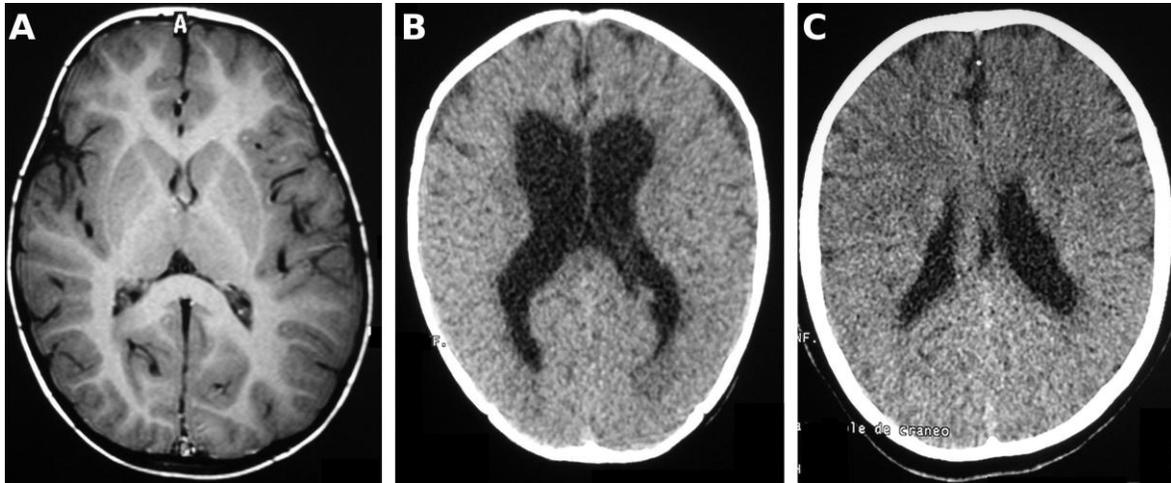


Figura 8: Tomografía axial computarizada. A) Imagen representativa de un paciente neurológica y estructuralmente normal, B) Paciente con PCI secundaria a hipoxia/isquemia grave, C) Paciente con PCI secundaria a hipoxia/isquemia leve, los dos pacientes con PCI muestran diferente grado de atrofia cortical generalizada. Tomada archivo médico CRIT Tlalnepanitla.

El análisis funcional del sistema nervioso central mediante electroencefalografía clínica reveló la presencia de complejos de puntas-onda y polipuntas, principalmente en las derivadas temporales (Fig. 9) en más del 80% de los pacientes con parálisis cerebral, los pacientes controles no mostraron alteraciones electrofisiológicas.

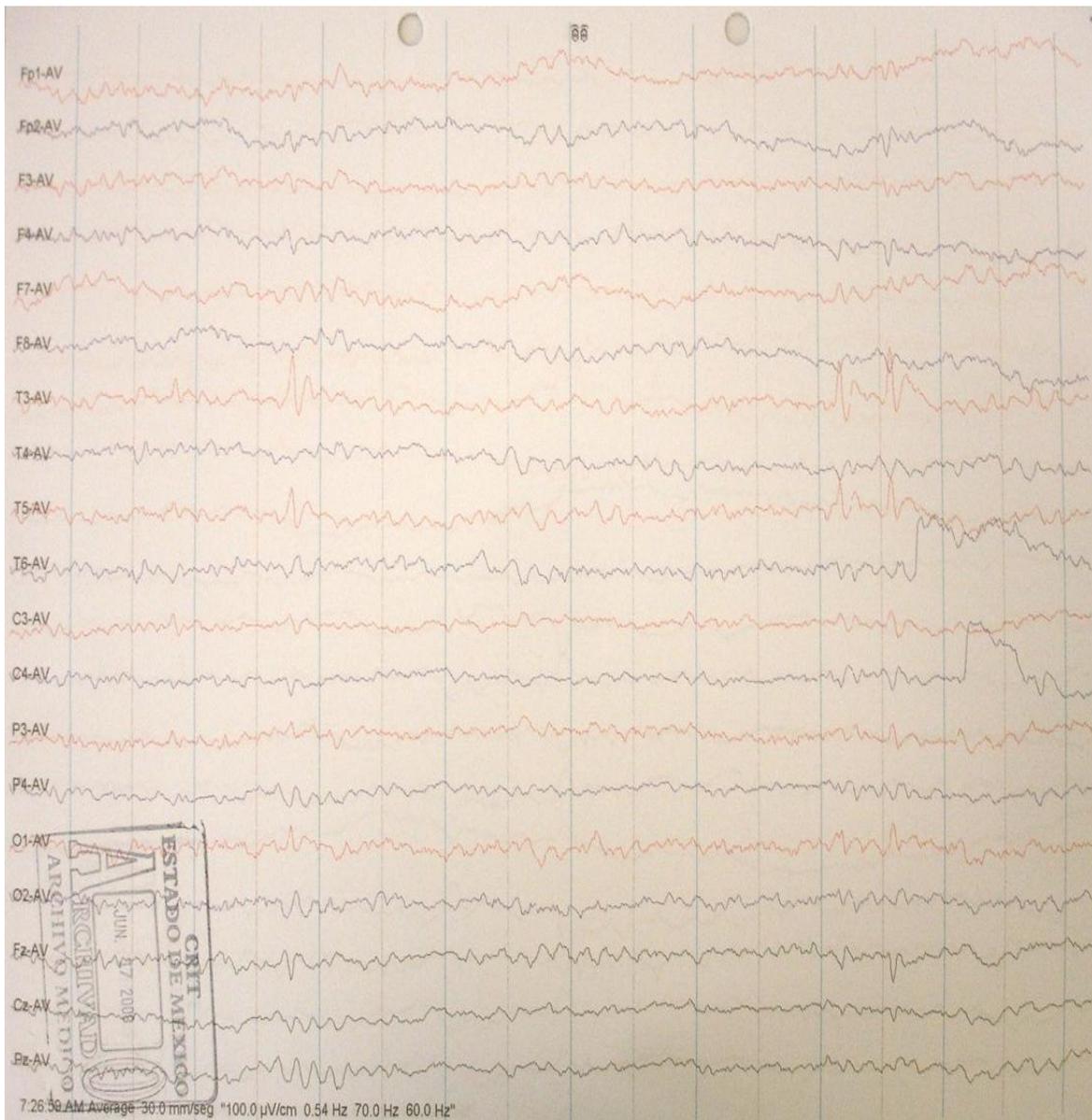


Figura 9: Electroencefalograma representativo de un paciente con PCI. Las derivadas T3AV y T5AV muestran un patrón de descarga de punta-onda. Tomada archivo médico CRIT Tlalnepanlla.

Resultados Genómicos

Al identificarse los polimorfismos funcionales en la posición -31 y -511 del gen de la IL-1 β se observó que ambos presentan 3 alelos, dos monocigóticos y uno heterocigótico, para el Polimorfismo de un solo Nucleotido (SNP) -511 el alelo CC

representó el 17.3% en los pacientes con PCI y 26.3 % en el grupo control, mientras que el alelo homocigoto TT se encuentra en desvalance siendo su presencia mayor en el grupo de pacientes con PCI (43 %) mientras que en el grupo de niños sanos representó el (23.7 %), en tanto el genotipo heterocigótico CT/TC fue el que mayor representación tuvo en la población mexicana, siendo de 39.4% para el grupo de PCI y de 50 % para el grupo control. Para el SNP -31, los alelos CC y CT/TC, se presentaron con mayor frecuencia siendo de 41.6 y 47.1 % para el grupo de pacientes con PCI contra 36.6 y 47.8% para el grupo control, mientras que el genotipo TT fue el de menor frecuencia presentándose en el 10.3 y 15.6 % en el grupo de pacientes con PCI y Control respectivamente (Tab. 5).

Tabla 5: Frecuencia de alelos -C511→T y -T31→C SNP's del gen IL-1β.

Posición	Genotipo	Grupo		Estadística		
		PCI	Control	Valor p	OR (95% CI)	RR (95% CI)
-C511T	CC	52 (17.3%)	79 (26.3%)	0.0100 *	0.5866 (0.395-0.870)	0.7507 (0.597-0.942)
	TT	130 (43%)	71 (23.7%)	0.0001 *	2.466 (1.737-3.503)	1.518 (1.303-1.769)
	CT/TC	118 (39.4%)	150 (50.0%)	0.0180 *	0.6484 (0.469-0.896)	0.832 (0.679-0.988)
-T31C	CC	125 (41.6%)	110 (36.6%)	0.2416 NS	1.234 (0.888-1.713)	1.109 (0.9447-1.303)
	TT	31 (10.3%)	47 (15.6%)	0.5261 NS	0.6203 (0.382-1.008)	0.771 (0.579-1.02)
	CT/TC	144 (47.1%)	142 (47.8%)	1.0000 NS	1.013 (0.735-1.396)	1.007(0.857-1.181)

* (Diferencia estadísticamente significativa)

NS (Diferencia no significativa)

Para el gen que codifica para la enzima NOS2A, se estudió un polimorfismo en tandem o microsatélite CCTTT ubicado en la posición -2600 del promotor, este se amplificó por medio de PCR de punto final, y se analizó mediante electroforesis en gel de agarosa, de esta forma se evidenció que existen pacientes homocigotos, sin embargo en la gran mayoría de los pacientes se demostró una gran variante de heterocigotos en los alelos de diferentes tamaños, los alelos recuperados a partir del gel fueron purificados y reamplificados mediante PCR de secuenciación, los productos se sometieron a secuenciación automatizada en gel, obteniéndose los electroferogramas y las secuencias correspondientes.

En total se identificaron 10 alelos diferentes (9-18 repetidos del microsatélite), los cuales estuvieron presentes en las dos poblaciones de estudio. Con fines estadísticos la longitud de los alelos se dividió en las formas cortas (≤ 12 microsatélites), los alelos conformados por 13 y 14 microsatélites repetidos fueron denominados como formas fisiológicas por su capacidad de incrementar la producción de NOS2A y por ende la síntesis de óxido nítrico, la isoforma de ≥ 15 fue denominada larga. El análisis estadístico mostró que las isoformas cortas (≤ 12 microsatélites) podrían actuar como un factor protector contra la PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal (OR=1.78, 95% CI=1.150-2.752, $P < 0.0122$), mientras que la isoforma fisiológica de 14 repetidos presentó asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de parálisis cerebral ante un evento hipoxico-isquémico perinatal (OR=1.78, 95% CI=1.150-2.752, $P < 0.0122$). El estudio de regresión lineal reveló que el riesgo estadístico de desarrollar parálisis cerebral incrementa cuando se presentan las isoformas fisiológicas, en especial cuando se expresa la isoforma de 14 microsatélites (OR=1.29, $P = 0.023$) (Tabla 6).

Tabla 6: Frecuencias alélicas del microsatélite -2600(CCTTT)_n en el gen promotor de NOS2A en pacientes con PCI secundaria a hipoxia- isquemia perinatal.

Genotipo	(CCTTT) _n	Grupo		Valor p	OR (95% CI)
		Control	PCI		
Corta	$n \leq 12$	204 (68 %)	198 (66%)	0.0001 *	0.3328 (0.245-0.451)
Fisiológicas	$n = 13$	24 (8%)	15 (8%)	0.1846 NS	0.6053 (0.311-1.178)
	$n = 14$	39 (13%)	63 (21%)	0.0122 *	1.779 (1.150-2.752)
Larga	$n \geq 15$	33 (11%)	24 (8%)	0.2652 NS	0.7036 (0.405-1.222)

* (Diferencia estadísticamente significativa)

NS (Diferencia no significativa)

Debido a que ambos polimorfismos el -2600 (CCTTT)₁₄ para el gen NOS2A y -C511T para el promotor el gen de IL-1 β mostraron asociación estadística con el desarrollo de PCI ante un evento hipóxico isquémico perinatal, se estudió el efecto aditivo que pudiesen tener ambos genes cuando se encuentran presentes en el mismo individuo, encontrando que solamente la combinación del genotipo

(CCTTT)14/TT aumenta en 2.843 veces las posibilidades de desarrollar la PCI ante un evento hipóxico isquémico, en este estudio dicho genotipo se presentó en el 6% (29 de 300) de los pacientes con PCI contra el 3% (9 de 300) voluntarios sanos, teniendo una razón de momios de 2.843; a un intervalo de confianza del 95% 1.1620-6.957; y una p de 0.0220 (Tab. 7).

Tabla 7: Asociación del microsatélite -2600(CCTTT)*n* del gen promotor NOS2A y el -C511→T SNP de IL-1 β con el desarrollo de PCI en pacientes con antecedentes de hipoxia-isquemia perinatal.

Genotipo		Grupos		Asociación combinada	
NOS2A -2600 (CCTTT) <i>n</i>	IL1 β -C511T	Control	PCI	Valor p	OR (95% CI)
(CCTTT) \leq 12	C/C	53 (17.6%)	52 (17.3%)	1.000	0.9855 (0.6314-1.538)
	T/T	48 (16.0%)	46 (15.3%)	1.000	0.9017 (0.6405-1.614)
	C/T	103 (50.0%)	100 (33%)	1.000	0.9994 (0.6759-1.478)
(CCTTT)13	C/C	6 (2.0%)	2 (0.6%)	0.4499	2.1670 (0.3756-12.50)
	T/T	5 (1.6%)	6 (1.0%)	0.2846	0.4167 (0.0995-1.744)
	C/T	13 (4.3%)	7 (2.3%)	0.7475	1.3510 (0.3703-4.926)
(CCTTT)14	C/C	10 (3.0%)	10 (3.0%)	0.3510	1.8280 (0.6813-4.903)
	T/T	9 (3.0%)	29 (9.6%)	0.0220*	2.843 (1.1620-6.957)
	C/T	20 (6.0%)	24 (8.0%)	0.2208	1.711 (0.7623-3.838)
(CCTTT) \geq 15	C/C	8 (2.6%)	4 (1.3%)	0.5325	1.6 (0.4203-6.091)
	T/T	7 (2.3%)	10 (3.3%)	0.5763	0.6462 (0.2121-1.969)
	C/T	18 (6.0%)	10 (3.3%)	0.4242	1.680 (0.5807-4.861)

* (Diferencia estadísticamente significativa)

En resumen se puede afirmar que la presencia del genotipo TT en la posición -511 en el gen de IL-1 β , así como la expansión del microsatélite (CCTTT) a 14 polirrepetidos en la posición -2600 en el gen de iNOSA aumentan la probabilidad de desarrollar PCI ante un evento hipóxico isquémico perinatal, ya sea si se presentan por separado, o en conjunto.

Resultados Neuropsicológicos

Como ya se mencionó anteriormente, para la evaluación neuropsicológica se les aplicó la batería WISC-IV y ENI tanto a una muestra del grupo control como a una del grupo PCI.

Tabla 8. Características generales de los dos grupos participantes.

GRUPO	N	EDAD	GÉNERO (%)	
			M	F
CONTROL	54	10	56	44
PCI (inicial)	46	11	74	26
PCI (final)	19	12	79	21

M=Masculino, F=Femenino, CONTROL=Niños sanos, PCI (inicial)=Población total de niños con Parálisis Cerebral Infantil que participaron en la evaluación psicológica, PCI (final)=Población total de niños con Parálisis Cerebral Infantil que contestaron todas las subpruebas de atención visual.

En la tabla 8 se puede observar el número de sujetos en cada grupo y su distribución por género y edad. El grupo control estuvo compuesto por 54 niños sanos, mientras que el grupo PCI inicialmente compuesto por 46 niños, al finalizar el estudio sólo se pudieron aprovechar los datos de 19 sujetos, ya que debido a las incapacidades motoras con las que contaban algunos niños, se consideró inadecuado utilizar sus puntuaciones obtenidas en las pruebas. La edad promedio del grupo control es de 10 años, para el grupo inicial de PCI es de 11 años y para el grupo final de PCI es de 12 años, se observa también una mayor incidencia del género masculino en ambos grupos, mostrándose más marcada la diferencia en el grupo de PCI, dicho dato guarda relación con lo reportado en la literatura que menciona una mayor frecuencia de PCI en el género masculino.

En cuanto a la aplicación de las dos pruebas (WISC-IV y ENI), se muestra una ejecución más deficiente en los niños con PCI en cada uno de los dominios que evalúan ambas pruebas en comparación con el grupo control (tablas 9 y 10). Cabe mencionar que de la prueba WISC-IV únicamente se analizó el subíndice de velocidad de procesamiento (claves, búsqueda de símbolos y registros) las cuales se relacionan con la atención visual, así como el dominio de atención específicamente el subdominio de atención visual de la prueba de ENI (cancelación de letras y cancelación de dibujos), todas ellas miden la capacidad del niño para explorar, ordenar o discriminar información visual simple de forma rápida y eficaz.

Tabla 9. Calificación escalar media de los subíndices de la prueba WISC-IV.

GRUPO	N	WISC-IV				
		ICV	IRP	IMT	IVP	CIT
CONTROL	54	100	107	101	101	102
PCI (inicial)	46	22	29	21	30	23
PCI (final)	19	51	62	46	50	49

ICV=Índice de comprensión verbal, IRP=Índice de razonamiento perceptual, IMT=Índice de memoria de trabajo, IVP=Índice de velocidad de procesamiento y CIT=Coeficiente intelectual total.

Tabla 10. Calificación escalar media de los dominios de la prueba ENI.

G	N	ENI												
		HC	MC	HP	MED	L	HM	HE	AT	HCN	FE	LC	E	AR
C	54	18	14	36	35	37	39	48	20	32	46	36	32	25
PCI (i)	46	5	6	18	13	12	18	20	6	14	26	23	12	12
PCI (f)	19	5	6	18	13	13	18	21	6	14	26	23	12	13

HC=Habilidades construccionales, MC=Memoria codificada, HP=Habilidades perceptuales, MED=Memoria evocación diferida, L=Lenguaje, HM=Habilidades metalingüísticas, HE=Habilidades espaciales, AT=Atención, HCM=Habilidades conceptuales, FE=Funciones ejecutivas, LC=Lectura, E=Escritura y AR=Aritmetica.

Posteriormente, se realizó un ANOVA multivariado únicamente con las calificaciones escalares de las subpruebas aplicadas que califican la atención visual, a los dos grupos, en el caso de WISC-IV estas subpruebas son: claves, búsqueda de símbolos y registros, en la ENI las subpruebas de cancelación de dibujos y cancelación de letras pertenecientes al dominio de atención visual, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos [$F(6,66) = 11.6645$ $p < 0.01$] en donde los sujetos del grupo control presentaron mejores ejecuciones que los del grupo con PCI.

Asimismo, se realizó un análisis de varianza con cada una de las subpruebas, entre las ejecuciones de los dos grupos, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en todas las pruebas ($p < 0.05$).

En lo que respecta a las subpruebas que valoran la atención visual de la prueba WISC-IV, tenemos claves, búsqueda de símbolos y registros.

En la subprueba de claves se obtuvo una media de 1 con una desviación estándar de 1.61 para los niños con PCI y una media de 10 con una desviación estándar de 3.10 en los controles, ésta diferencia fue estadísticamente significativa, [F (1,71) = 141.1463 $p < 0.000001$] (Fig.15).

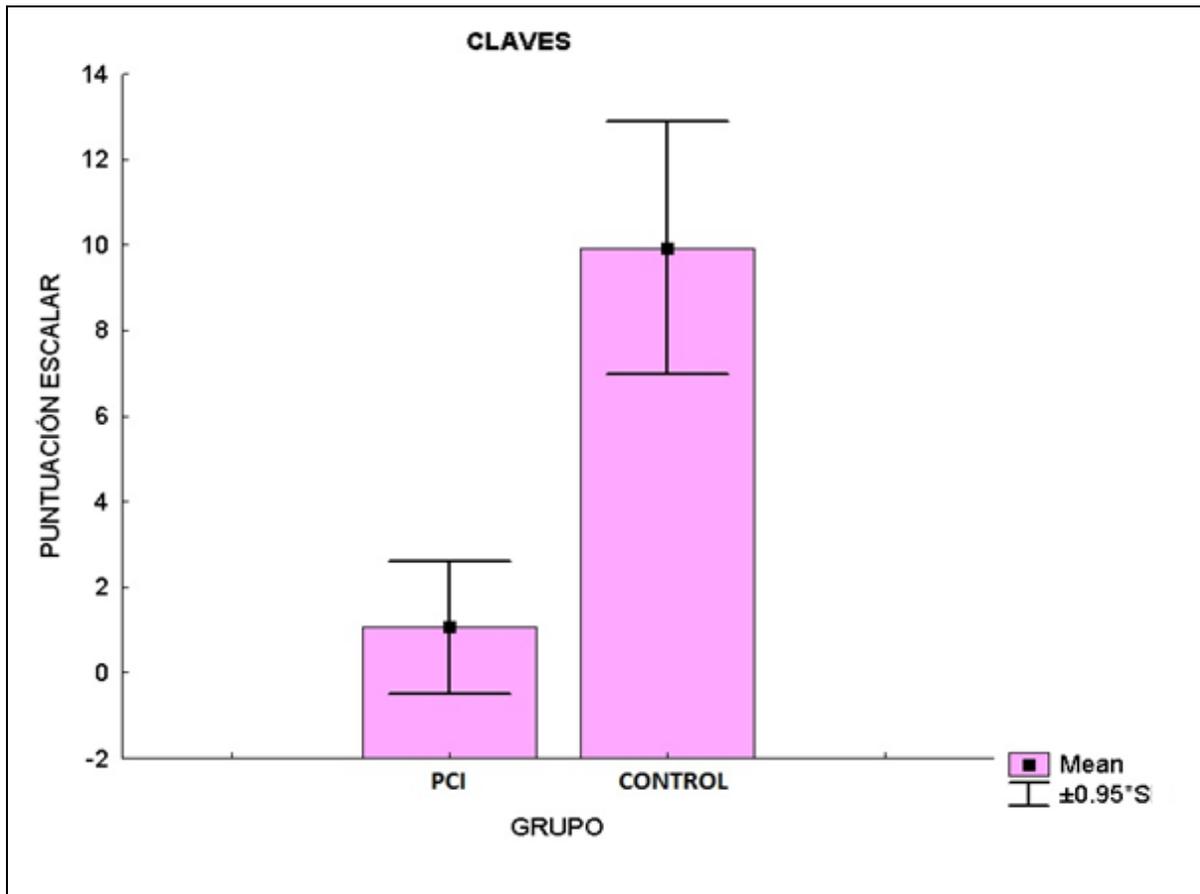


Figura 15: Puntuación escalar de la subprueba de claves perteneciente a WISC-IV. La barra marcada con PCI refiere a la media de la puntuación escalar obtenida por los niños con parálisis cerebral con antecedente de hipoxia, la barra control corresponde a la puntuación media escalar obtenida por los niños normales.

En la subprueba de búsqueda de símbolos los niños con PCI obtuvieron una calificación de 3 ± 2.68 , mientras que en los niños controles fue de 10 ± 3.06 , ésta diferencia también fué estadísticamente significativa, $[F (1,71) = 93.6835 \text{ } p < 0.000001]$ (Fig. 16).

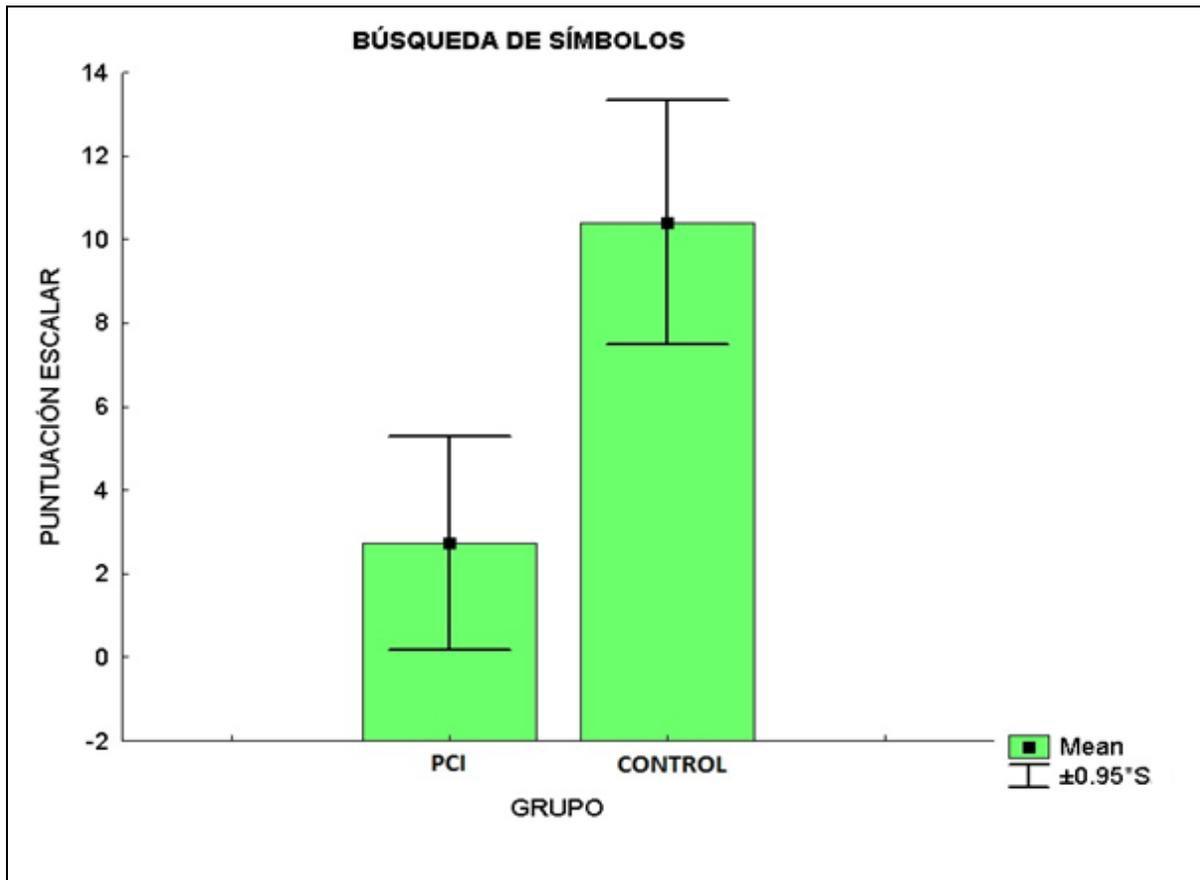


Figura 16: Puntuación escalar de la subprueba de búsqueda de símbolos perteneciente a WISC-IV. La barra marcada con PCI refiere a la media de la puntuación escalar obtenida por los niños con parálisis cerebral con antecedente de hipoxia, la barra control corresponde a la puntuación media escalar obtenida por los niños normales.

La calificación para la subprueba de registros en los niños con PCI fué de 2 ± 2.13 y para los controles de 12 ± 11.93 , ésta diferencia fue estadísticamente significativa, $[F(1,71) = 13.2335 \text{ } p < 0.000518]$ (Fig. 17).

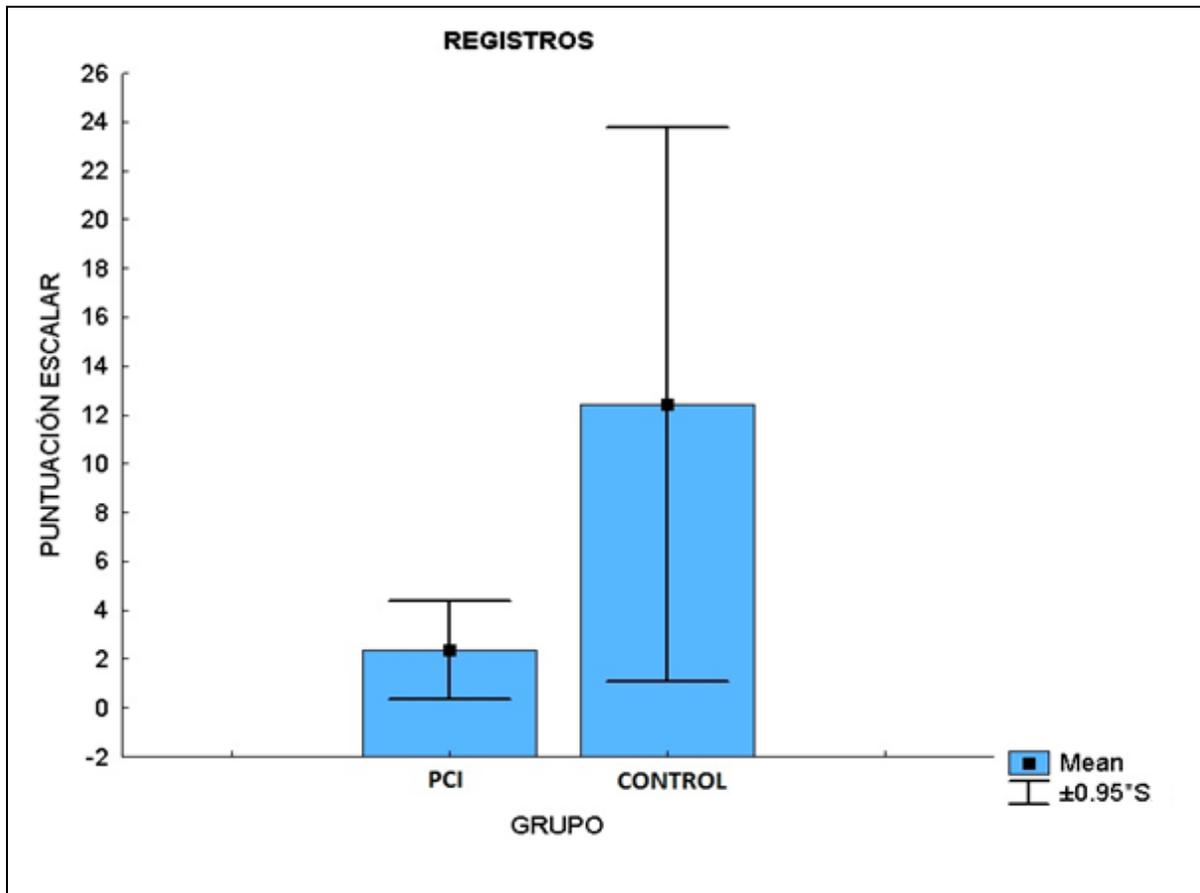


Figura 17: Puntuación escalar de la subprueba de registros perteneciente a WISC-IV. La barra marcada con PCI refiere a la media de la puntuación escalar obtenida por los niños con parálisis cerebral con antecedente de hipoxia, la barra control corresponde a la puntuación media escalar obtenida por los niños normales.

En la prueba ENI, la puntuación escalar para el dominio de atención visual fué de 6 ± 9.58 para los niños con PCI y una media de 18 ± 5.72 para el grupo control, ésta diferencia fué estadísticamente significativa, $[F (1,71) = 44.9740 \text{ } p < 0.00001]$ (Fig. 18).

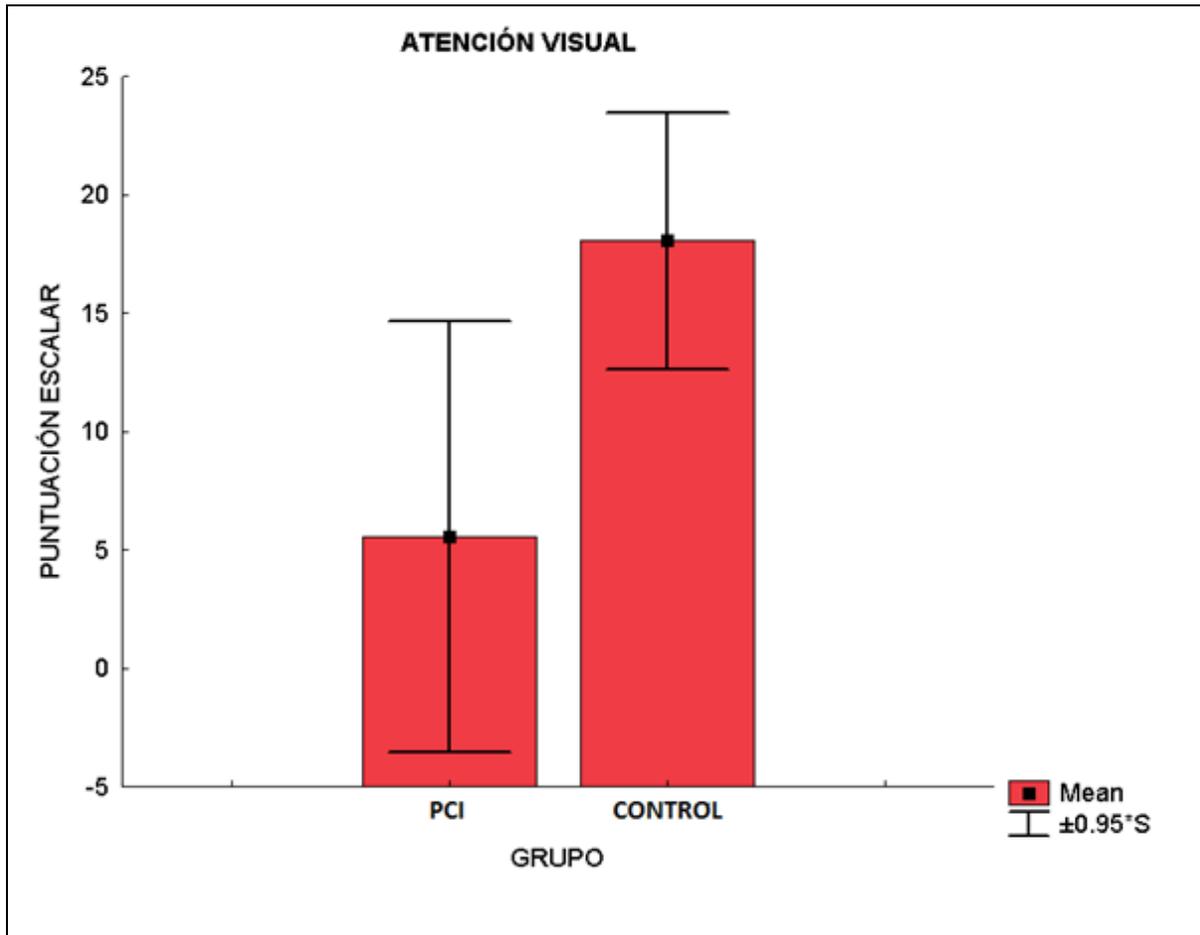


Figura 18: Puntuación escalar del dominio de atención visual de la ENI. La barra marcada con PCI refiere a la media de la puntuación escalar obtenida por los niños de parálisis cerebral con antecedente de hipoxia, la barra control corresponde a la puntuación media escalar obtenida por los niños normales.

En el subdominio de cancelación de dibujos, la puntuación escalar obtenida por el grupo control fué de 8 ± 3.64 , mientras que los niños con PCI obtuvieron una puntuación de 2 ± 3.11 , ésta diferencia fué estadísticamente significativa, [F (1,71) = 46.9133 $p < 0.000001$] (Fig.19).

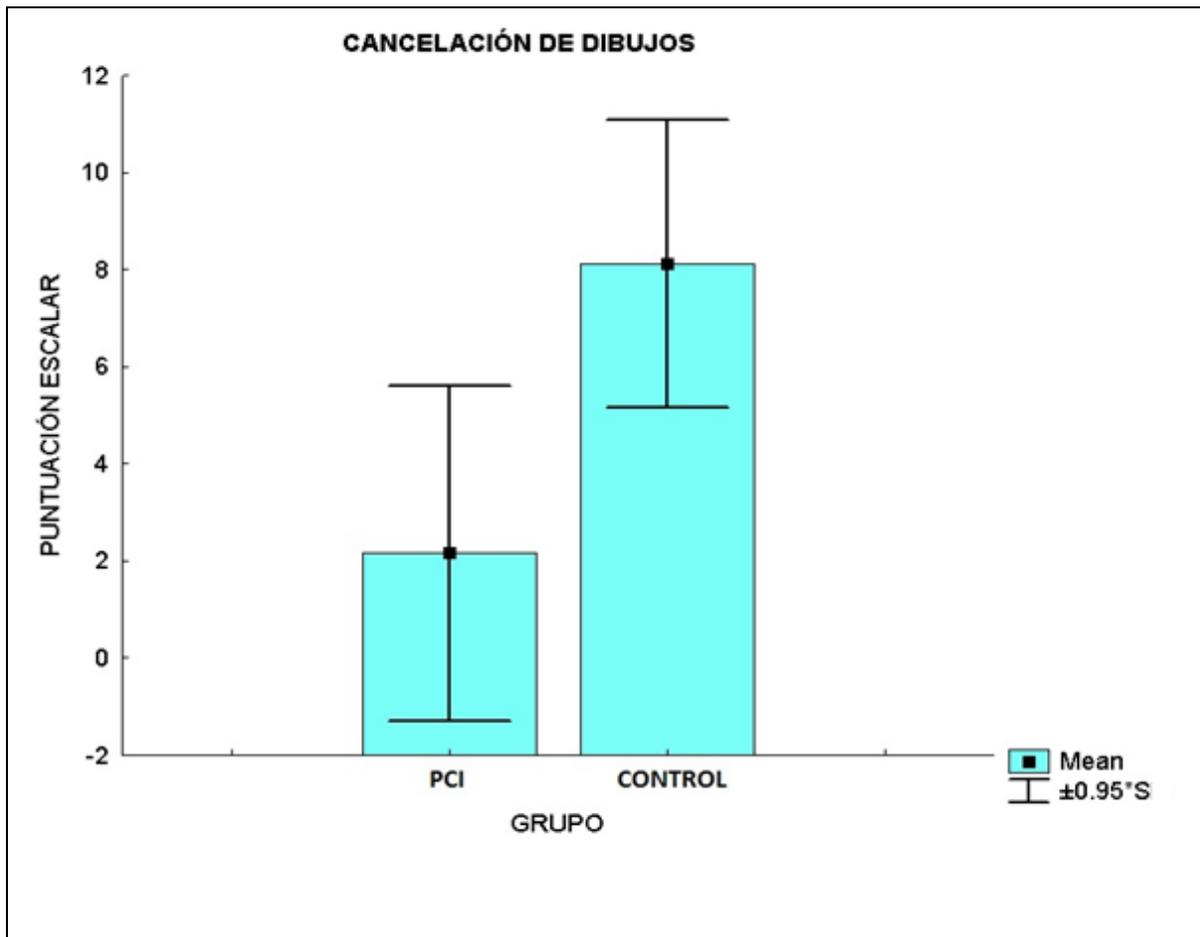


Figura 19: Puntuación escalar de la subprueba de cancelación de dibujos de la ENI. La barra marcada con PCI refiere a la media de la puntuación escalar obtenida por los niños de parálisis cerebral con antecedente de hipoxia, la barra control corresponde a la puntuación media escalar obtenida por los niños normales.

En el subdominio de cancelación de letras la puntuación escalar es de 10 ± 6.25 para el grupo control y de 3 ± 2.89 en niños con PCI, ésta diferencia fué estadísticamente significativa, $[F(1,71) = 35.8781 \text{ } p < 0.000518]$ (Fig. 20).

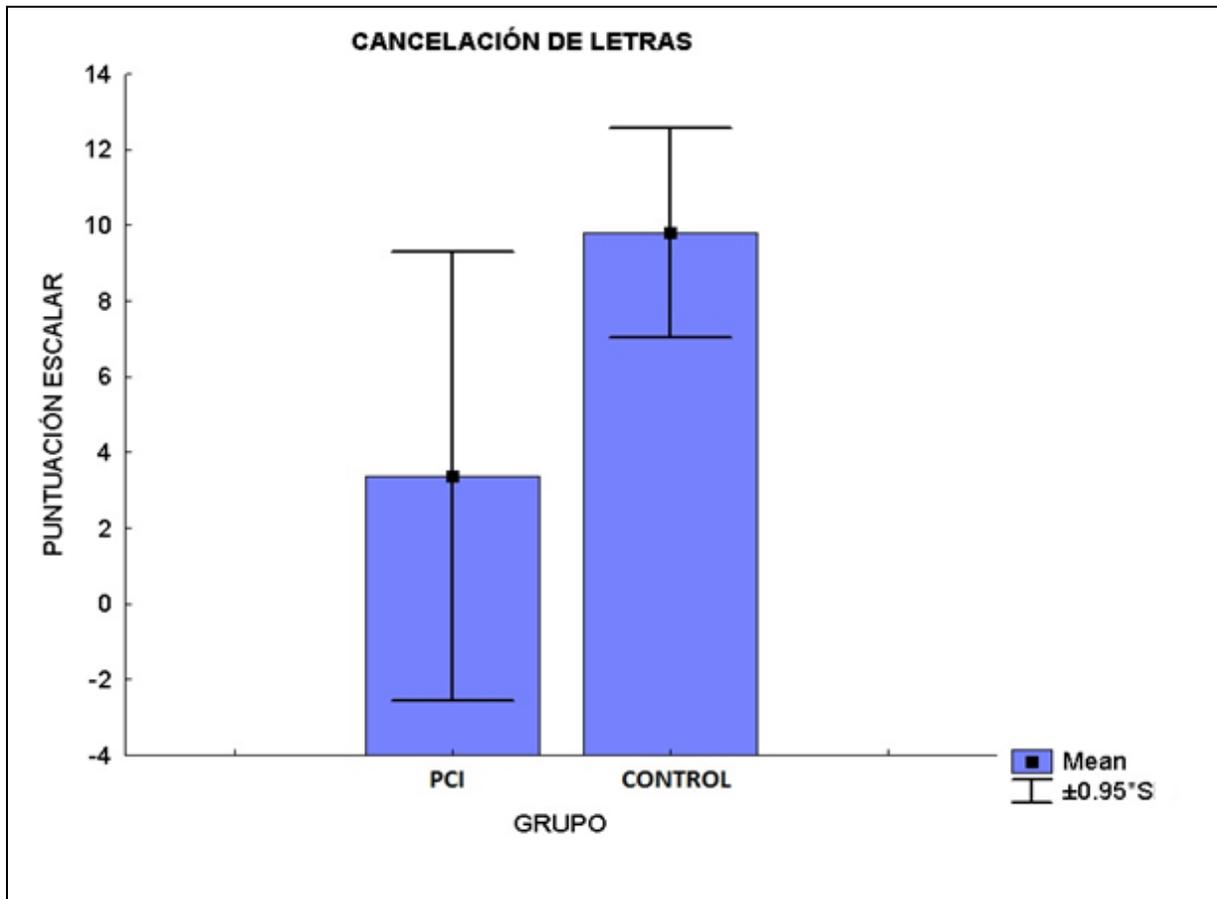


Figura 20: Puntuación escalar de la subprueba de cancelación de letras de la ENI. La barra marcada con PCI refiere a la media de la puntuación escalar obtenida por los niños de parálisis cerebral con antecedente de hipoxia, la barra control corresponde a la puntuación media escalar obtenida por los niños normales.

Como podemos observar en las gráficas anteriores los niños con PCI mostraron un mal desempeño en cada una de las subpruebas que valoran la atención visual, es decir, obtuvieron una baja ejecución en todas las subpruebas en comparación con la puntuación escalar obtenida por el grupo control, la cual estuvo dentro de la escala estandarizada en la población mexicana.

DISCUSIÓN

Varias medidas y hallazgos neurológicos encontrados en nuestro grupo clínico nos muestran claramente que los niños estudiados presentan las características de los niños con PCI y que por lo tanto pertenecen a este grupo clínico.

APGAR

Los principales indicadores de asfixia perinatal que se utilizan actualmente son la puntuación de Apgar y el pH en la arteria umbilical, en este estudio se demostró que la calificación de Apgar emitida al nacimiento refleja claramente la deprivación en el suministro de oxígeno a nivel tisular, aunque la academia americana de pediatría en conjunto con el comité del feto y recién nacido han declarado que la valoración de Apgar ha sido usada inapropiadamente para predecir daño neurológico específico (AAP, 1986). En el presente estudio se ha demostrado un alto grado de relación entre valores bajos de Apgar durante los primeros 10 minutos de vida extrauterina, con las repercusiones neurológicas de los pacientes que tienen PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal. En estudios realizados en infantes con Apgar <7, se determinó que en el 81% de estos pacientes presentaron alteración en el aprendizaje y que ésta podía o no coincidir con PCI (Lindström, et al., 2008), sin embargo, estas secuelas neurológicas dependen de la severidad de la hipoxia/isquemia así como de las características genómicas de cada individuo. En nuestro estudio, varios niños obtuvieron calificaciones de Apgar menores a 7 a los 10 minutos posnatales, lo cual fue consistente con los grados de afección sobre el SNC, que se manifiestan en diferentes tipos de PCI. En apoyo a esta condición, se ha publicado recientemente que el 47% de los pacientes que presentan un Apgar bajo desarrollan alteraciones sensoriomotoras y del aprendizaje, aún cuando se utilicen muy pocos criterios para catalogar a los pacientes en un estado de hipoxia-isquemia perinatal (Pin et al., 2008). Por lo anterior, se puede afirmar que los niños con un apgar bajo a los 10 min después del nacimiento es altamente probable que presenten alteraciones neurológicas y neuropsicológicas severas.

EVALUACIÓN CLÍNICA

La importancia de las secuelas neurológicas depende de la duración de la asfixia y de la efectividad de las maniobras de reanimación. La mayor gravedad de la asfixia perinatal se relaciona, lógicamente, con medidas de reanimación más profundas y con una peor recuperación tras la reanimación neonatal (van Rooij et al., 2007), sin embargo las características neuroclínicas de los pacientes continúan desarrollándose hasta que se emite el diagnóstico final. El 80.7% de nuestros pacientes con parálisis cerebral infantil, se clasificó con cuadriparesia, la subtipificación determinó el subtipo espástico fue la más frecuente representada por el 54.35 % de todas las cuadriparesias, seguida del tipo mixto, la cual se presentó en el 28.26% de los pacientes con cuadriparesia. Otros estudios realizados en una población Candiense también han reportado que la cuadriparesia es la afección más común en niños con hipoxia-isquemia perinatal (Venkateswaran y Shevell, 2007). No obstante, otras series de estudios que evaluaron el desarrollo de PCI secundaria a hipoxia/isquemia, mostraron que los problemas de aprendizaje y memoria fueron los más representativos, en comparación con los problemas neurológicos que fueron mínimos, lo cual difiere radicalmente de nuestros hallazgos, éstas diferencias pueden ser explicadas en base que nosotros tenemos a un grupo selecto de pacientes que tienen PCI ya establecida y que además tienen el antecedente de hipoxia-isquemia perinatal, bajo estas condiciones la presencia de cuadriparesia espástica es explicable.

Electroencefalograma

El análisis del trazo electroencefalográfico nos permitió demostrar múltiples patrones de descargas de ondas lentas, anormalidades en la amplitud, actividad epileptiforme incluyendo ondas agudas, ondas aisladas, punta onda y complejos polipunta onda, principalmente en las áreas temporales (81%) de los pacientes con PCI. Datos similares se han reportado en estudios realizados en Arabia Saudita en donde se observó que el 92.6% de los pacientes con PCI presentan alteraciones en el trazo EEG de forma multifocal (Al-Sulama, 2001), mientras que

en los integrantes del grupo control se presenta una actividad alfa predominante y generalizada que corresponde a una actividad EEG normal. Así al realizar el análisis de las alteraciones generales en las diferentes derivaciones del EEG, se puede demostrar que los pacientes del grupo de niños con PCI muestran alteraciones de la función cerebral relacionada con el desarrollo de PCI con cuadriparesia espástica, la cual siendo una patología motora, concuerda con los hallazgos de atrofia cortical del lóbulo frontal en donde se realiza la planeación y ejecución del movimiento. Sin embargo, en reportes de pacientes en los que las manifestaciones de la hipoxia no se presentaron de forma inmediata, la presencia de alteraciones en el trazo electroencefalográfico no mostró correlación con el desarrollo de PCI (Fitzgerald y cols., 2007).

Tomografía Axial Computarizada

En los pacientes que integraron el grupo control de individuos sanos la tomografía revela una distribución anatómica y regional de las sustancia blanca y gris dentro de parámetros normales, sin embargo en la gran mayoría de los pacientes con PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal se identificó atrofia cortical profunda con aumento del volumen ventricular tanto en el cuarto ventrículo como en los ventrículos laterales, acompañado de desorganización entre la sustancia gris y la sustancia blanca, estos hallazgos se encuentran en concordancia con otros reportes en donde se analizaron 151 pacientes con PCI por medio de resonancia magnética nuclear, observándose como alteraciones principales atrofia de la materia blanca periventricular, lesiones focales y multifocales de microhemorragias y atrofia cortical difusa (Robinson y cols., 2009). Lo cual confirma que las alteraciones motoras y cognitivas presentes en las personas con PCI son una consecuencia directa de las alteraciones que se presentan en la neuroanatomía y neurofisiología de éstos pacientes.

EVALUACIÓN GENÓMICA

Polimorfismos -C31T y -T511C en el gen de IL-1 β

En lo que respecta a la identificación del polimorfismo -T511→C, el genotipo CC y CT presentan una alta asociación como factor de protección contra el desarrollo de PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal, sugiriendo que el genotipo silvestre corresponde a CC. El genotipo heterocigoto CT/TC -511 en el grupo control presenta una frecuencia relativa del 50% mientras que en el grupo de pacientes con PCI se estimó en el 39.4 %; al realizar el análisis de contingencia se llegó a la conclusión de que los pacientes con el genotipo heterocigoto CT/TC -511 presentan una razón de momios (RM) de 0.64 y un riesgo relativo (RR) de 0.832, un patrón similar se observó con el genotipo CC el cual se presentó en el 26.3 y 17.3% de los pacientes del grupo control y con PCI respectivamente, con estos datos podemos decir que los pacientes que presentan dicha mutación son menos vulnerables a desarrollar parálisis cerebral infantil ante un evento hipóxico/isquémico perinatal, este grado de correlación, no ha sido reportado anteriormente ante dicha patología.

A diferencia de lo anterior, el genotipo homocigoto TT, se presentó solamente en el 23.7 % de los integrantes del grupo control, no así en el grupo de pacientes diagnosticados con PCI en donde dicho genotipo presentó una mayor frecuencia alélica siendo esta de 43%, esta diferencia fue altamente significativa, mostrando que el genotipo homocigoto TT en la posición -511 del promotor del gen de IL-1 β representa un factor predisponente para el desarrollo de PCI secundaria a hipoxia isquemia perinatal.

Dichos datos demuestran que el polimorfismo -C511→T muestra una relación significativa con el desarrollo de PCI, no así el polimorfismo -T31→C. En apoyo a este hecho se ha publicado que la presencia del polimorfismo CT/TC -511 es un factor predisponente para otras patologías que tienen origen inflamatorio como es el cáncer de colon (Nemetz y cols., 1999), más aún se sabe que la presencia del

polimorfismo CT/TC -511 incrementa sustancialmente la producción de proteína C reactiva en los procesos inflamatorios exacerbando esta reacción (Rogus y cols., 2008), por otro lado cuando comparamos los resultados encontrados del polimorfismo -T511→C se sabe que dicho cambio confiere una mayor susceptibilidad para el desarrollo de patologías autoinmunes.

Microsatélite -2600(CCTTT)_n

En lo que respecta al microsatélite -2600(CCTTT)_n los electroferogramas de secuenciación determinaron que la frecuencia del polirrepetido (CCTTT)₁₄ es de 3:1 contra las expansiones de 13 y 15 polirrepetidos, siendo esta la expansión de mayor relevancia fisiológica, las expansiones de doce o menos repetidos se presentaron con una mayor frecuencia siendo éstas del 68 y 66% en el grupo control y en el de PCI respectivamente, esto concuerda con una mayor resistencia al desarrollo de PCI ante un evento hipóxico-isquémico perinatal, sin embargo de las dos expansiones de mayor peso fisiológico de 13 y 14 polirrepetidos del microsatélite, solamente la de 14 mostró una diferencia significativa, por lo que podemos afirmar que funge como un factor predisponente para el desarrollo de PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal, esta asociación era de esperarse debido a que ya se ha demostrado *in vitro* que esta expansión responde exageradamente a la estimulación hipóxica e inflamatoria por tal motivo ante una evento hipóxico-isquémico perinatal se inducirá la producción de grandes concentraciones de óxido nítrico que media y potencia el daño cerebral ante la privación de oxígeno.

Coexistencia del Polimorfismo -T511C en el gen de IL-1 β con el Microsatélite -2600(CCTTT)₁₄ del gen de iNOS_A

Al analizar el efecto de la coexistencia del polimorfismo -T511→C en el gen de IL-1 β con la expansión del microsatélite -2600(CCTTT)_n en el gen de iNOSA, en un paciente con PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal, podemos sugerir queE

existe efecto aditivo entre el genotipo TT en la posición -511 del promotor del gen que codifica para la IL-1 β y la expansión a 14 polirrepetidos del microsatélite presente en la posición -2600 del promotor que regula al gen NOS2A que codifica para la enzima sintasa del óxido nítrico de tipo inducible y clase A, ya que la razón de momios se incrementa de 1.779 y 2.466 para ambos genes respectivamente a 2.843 y con una $p=0.0220$, con estos datos se puede sugerir que la interleucina 1 β , es el factor genético más importante, ya que, como se ha demostrado en trabajos previos, la expresión del gen de NOS2A se encuentra directamente regulada por las concentraciones tisulares de IL-1 β , por lo que pensamos que en estos pacientes se establece una regulación positiva de ambos genes a través de un mecanismo de retroestimulación positiva por producto que conlleva a un mayor daño en la corteza cerebral ante un evento hipóxico-isquémico. En si la presencia de ambos polimorfismos incrementa el riesgo relativo de desarrollar PC.

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La atención es una de las funciones cognoscitivas cuya integridad es indispensable para el buen funcionamiento de otras funciones cognoscitivas tales como el lenguaje o la memoria, por lo que indiscutiblemente una persona con deficiencias en esta función, tendrá también deficiencias en otras que dependen de su buen funcionamiento. Para Pérez (2008), el desarrollo de la atención es esencial para la conformación de otros procesos cognitivos, asimismo es un indicador para predecir el nivel cognitivo en la niñez. En especial se ha comprobado tanto en niños como en adultos, que a mayor capacidad de atención mejor es la ejecución en las tareas cognitivas. En este contexto, toma sentido la afirmación de Delgado (2001), acerca de que el niño con PCI siempre tendrá por lo menos una deficiencia asociada con problemas cognitivos.

Así, aunque en el presente trabajo sólo se reportan los resultados relacionados con las fallas en la atención, es factible que los niños estudiados también

muestran deficiencias en otras funciones, independientemente de los daños en las distintas zonas cerebrales.

Las alteraciones en la atención demostradas en algunas investigaciones en niños con PCI, como la realizada por Ramírez y Ostrosky (2009), así como Pueyo y Vendrell (2002), dan por hecho que existen dificultades en la atención sin importar el tipo de PCI que se evalué. Lo anterior implica que independientemente del tipo de PCI que se evalúe, las áreas relacionadas con la atención estarán afectadas total o parcialmente.

Como ya se ha visto, además de las estructuras subcorticales que sirven a la atención, tanto el lóbulo frontal como el parietal, son de las áreas corticales más importantes para el control de los diferentes tipos de atención. En especial los *lóbulos frontales* participan en la regulación de todos los procesos psicológicos, las respuestas motrices que se dan ante un estímulo, el control voluntario de los ojos y las respuestas a estímulos novedosos son funciones que dependen del lóbulo frontal. El área frontal es, en palabras de Portellano (2005), el final del trayecto de la vía atencional, desarrollando numerosas subfunciones:

1. Regulación atencional de actividades que requieren una determinada planificación.
2. Control de la atención sostenida, evitando la dispersión atencional. Control de la atención focalizada, dirigiendo el foco atencional hacia el lugar adecuado.
3. Control de movimientos sacádicos oculares a través de los campos visuales.

Dado que los sujetos con PCI estudiados mostraron una atrofia cortical generalizada es posible suponer que el lóbulo frontal fue una de las áreas corticales más afectadas, ya que como se mencionó en la sección de resultados, las tareas de atención sostenida, que dependen en buena medida del buen funcionamiento de esta área cerebral, presentaron puntuaciones sumamente bajas en comparación con las obtenidas por el grupo control.

En efecto, las tres subpruebas aplicadas de WISC-IV, y las de la ENI son pruebas que evalúan la atención visual de tipo sostenida durante tareas de atención focalizada o dividida. Sin embargo, de todas las pruebas la de Claves fue la que presentó peor ejecución, esto podría deberse a una mayor complejidad en la prueba ya que se les pedía a los niños dibujar figuras o símbolos, lo que dificultaba su rápida respuesta, en comparación con las demás que implicaban marcar con una línea un estímulo muestra. Esta tarea además exige cierto tipo de planeación lo que indudablemente depende del funcionamiento del lóbulo frontal.

No obstante que el grupo final de niños con PCI se seleccionó tomando en consideración que pudieran contestar las pruebas desde el punto de vista motor, no se puede afirmar que dicha baja ejecución se deba en todos los casos únicamente a un trastorno a nivel cognitivo en la atención visual, ya que el evento hipóxico trae consigo repercusiones motoras que les afecta la motricidad fina (visomotora) por lo que su respuesta motriz pudo verse afectada por este factor, sobre todo porque la ejecución de las pruebas demandan una respuesta rápida al depender las calificaciones del tiempo de ejecución. Todo ello nos lleva a la propuesta de que en futuras investigaciones se adapten dichas subpruebas a las necesidades de los participantes, para de esta manera evitar caer en el error de confundir las alteraciones en la atención visual con alteraciones motoras.

CONCLUSIONES

Particulares

- ❖ La atrofia cortical difusa es la alteración anatómica causada con mayor frecuencia por hipoxia-isquemia en pacientes con PCI.
- ❖ La anomalía electroencefalográfica que con mayor frecuencia induce la hipoxia-isquemia en pacientes con PCI son los complejos polipunta onda, típicos de focos epileptogénico.
- ❖ La hipoxia-isquemia en pacientes neonatos, principalmente genera PCI de tipo cuadriparesia espástica.
- ❖ La hipoxia-isquemia en pacientes neonatos genera PCI, que se acompaña de alteraciones en la atención visual.
- ❖ La sola presencia del polimorfismo TT -C511→T del gen de IL1 β , es un factor de riesgo de 1.518 veces mayor de desarrollar PCI ante un evento hipóxico isquémico perinatal.
- ❖ La expansión del microsatélite -2600(CCTTT) a 14 polirrepetidos, incrementa el riesgo relativo de desarrollar PCI ante un evento hipóxico isquémico perinatal en un 1.779.
- ❖ La presencia conjunta del genotipo TT-(CCTTT)₁₄, es un factor de riesgo condicionante, para desarrollar PCI secundaria a hipoxia-isquemia perinatal con alteraciones en la atención visual.

- ❖ La presencia de los haplotipos -T31→C y -C511→T en el gen de IL1 β , así como la expansión del microsatélite -2600(CCTTT)_n, no se encuentran directamente relacionados con la presencia de alteraciones de la atención visual, sino más bien son factores que interactúan con el evento hipóxico-isquémico para producir PCI, y por ende, alteraciones cognitivas como secuelas en el déficit del funcionamiento en la atención visual.

- ❖ La incapacidad motora, debido a la atrofia cortical de los niños con PCI inducida por el evento hipóxico, provoca la dificultad para la realización de una prueba que califica la atención visual y que requiere del uso de motricidad fina.

General

Nuestros datos demostraron que la presencia conjunta del SNP TT -511 en el gen de IL-1 β y la expansión del microsatélite -2600(CCTTT)₁₄ aumentan en 2.843 veces la susceptibilidad de desarrollar PCI ante un evento hipóxico isquémico perinatal otorgando un riesgo relativo de 2.4 con respecto a los individuos que carecen de dicha mutación. Esta PCI es producto de las severas alteraciones neuroanatómicas y electrofisiológicas producidas por la interacción entre los factores genéticos y la hipoxia trayendo problemas a nivel cognitivo observados en las alteraciones en la atención visual.

PERSPECTIVAS

A lo largo de esta investigación, el tema de la atención visual ha sido una constante, no solo en cuanto a su definición, sino también a su desarrollo, los datos obtenidos, marcan una pauta en cuanto a la neurobiopsicología, debido a que es un tema innovador, que buscó, no solo la participación de la psicología, sino también la integración de otras ciencias como lo son la genética, biología molecular, fisiología y neuropsiquiatría clínica; si algo se puede hacer para mejorar las condiciones de vida, es emplear todas las herramientas existentes para buscar nuevas opciones en cuanto a las problemáticas actuales, y ese fue uno de los puntos claves de esta investigación.

El proceso cognitivo de atención visual, es de suma importancia para el desarrollo de un niño, ya que éste se encuentra estrechamente relacionado con el aprendizaje, especialmente en los niños con PCI, siendo ésta una pieza clave para su aprendizaje, debido a que sus problemas motores y sobretodo de lenguaje, impiden que puedan tener una escolaridad normalizada, y en muchas ocasiones es por medio de la vista que aprenden o inclusive se comunican con los demás, es de gran relevancia realizar estudios que permitan describir la atención visual en niños con PCI e identificar posibles marcadores genómicos relacionados con las alteraciones en la atención visual, por lo tanto se sugiere lo siguiente:

1. Es necesario que para la evaluación neuropsicológica de la atención visual en niño con PCI, se realice una adaptación adecuada de las pruebas que evalúan dicho proceso cognitivo, e inclusive si es necesario se creen nuevas pruebas, tomando en cuenta las deficiencias motoras con las que cuenta la población de PCI.
2. Utilizar pruebas o diseñar pruebas que permitan la evaluación electroencefalográfica de la atención visual, esto es, para evaluar la atención visual, sin necesidad de que el niño con PCI tenga que utilizar su motricidad fina.

3. Realizar una evaluación con un mayor número de participantes de manera que permita identificar la relación existente entre los haplotipos -T31C y -C511T del gen de IL-1 β y la expansión del microsatélite -2600 (CCTTT) n en el gen de iNOS-A y la alteración de la atención visual, permitiendo un diagnóstico temprano, inclusive a horas de haberse presentado el evento hipóxico isquémico perinatal y por lo tanto establecer una atención del neurodesarrollo temprana. De la misma manera, la identificación de la susceptibilidad de un individuo a desarrollar PCI permitirá elaborar programas de intervención temprana para evitar secuelas mayores y así proporcionarle al niño una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

- Al-Sulaiman A. (2001). Electroencephalographic findings in children with cerebral palsy: a study of 151 patients. Funct Neurol. Vol. 16: (4), 325-328.
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Use and abuse of the Apgar Score (1986). Pediatrics.
- Auron, P. E.; Webb, A.C.; Rosenwasser, L. J.; Mucci, S. F.; Rich, A.; Wolff, S. M. y Dinarello, C. A. (1984). Related Articles, Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 81: (24), 7907-7911.
- Badawi, N.; Kurinczuk, J.; Hall, O.; Field, O.; Pemberton, P. y Stanley, F. (1997). Newborn encephalopathy in term infants: three approaches to population-based investigation. Semin Neonatol.
- Barranco, R. F. (1999). Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. España: SAMIUC.
- Beamer, N. B.; Coull, B. M.; Clark, W. M.; Hazel, J. S. y Silberger, J. R. (1995). Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. Ann Neurol.
- Bellamy, R. y Hill, A. V. (1997). A bi-allelic tetranucleotide repeat in the promoter of the human inducible nitric oxide synthase gene. Clin. Genet.
- Benassini, F. O. (2002). Trastornos de la atención. Origen, diagnóstico, tratamiento y enfoque psicoeducativo. México: Trillas.
- Blackwood, E. M. y Kadonaga, J. T. (1998). Going the distance: a corrent view of enhancer action. Sciencie.

- Block, B. S.; Schlaffer, D. H. y Wentworth, R. A. (1990). Intrauterine asphyxia and the breakdown of physiologic circulatory compensation in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol.
- Brian, S.; Haverkamp, A. y Merestein, C. (1993). Definición de la asfixia perinatal aguda. Clin Perinat.
- Cameron, P; Limjuco, G; Rodkey, J; Bennett, C. y Schmidt, J. A. (1985). Amino acid sequence analysis of human interleukin 1 (IL-1). Evidence for biochemically distinct forms of IL-1. J Exp Med. Vol. 162: (3), 790–801.
- Capdevila, B. C; Artigas, P. J. y Obiols, L. J. (2006). ArtigasTiempo cognitivo lento: ¿síntomas del trastorno de déficit de atención/hiperactividad predominante desatento o una nueva entidad clínica?. Revista de Neurología. Vol. 42: (2), 127-134.
- Chopp, M.; Zhang, R. L.; Chen, H. Y.; Jiang, N. y Rusche, F. R. (1994). Postischemic administration of an anti-mac-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke.
- Colmenero, J. M; Catena, A. y Fuentes, L. J. (2001). Atención: una revisión sobre los sistemas atencionales del cerebro. Anales de psicología. Vol. 17: (1), 45-67. Disponible en: www.redalyc.com.
- Delgado, M. R. (2001). En: Calderón, G. R. y Calderón, S. R. Desórdenes del Neurodesarrollo. México: CENNA, 39-52.
- Estévez, G. A; García, S. C. y Junqué, C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. Revista de Neurología. Vol. 25: (148), 1989-1997.
- Fitzgerald, K. C; Williams, L. S; Garg, B. P. y Golomb, M. R. (2007). Epilepsy in children with delayed presentation of perinatal stroke. J Child Neurol. Vol. 22: (11), 1274-1280.

- Flavell, J. H. (1993). En: Pérez, H. E. (2008). Desarrollo de los procesos atencionales. Tesis doctoral. Universidad Complutense, Facultad de Psicología, Madrid.
- Freeman, J. E. (1985). Prenatal and Perinatal Factors Associated with Brain Disorders. Us Dep of Health and Human Services Publications. No (NH). National Institute of Health.
- Gallegos, S. M, y Gorostegui, E. M. Proceso cognitivos. Disponible en: www.unheval.edu.pe/docente/administrador/subidas/1190494636.pdf.
- García, P. A. (2004). Niños y niñas con Parálisis Cerebral. Descripción, acción educativa e inserción social. Nancea: Madrid.
- García, S. J. (1997). Psicología de la atención. España: Síntesis Psicología.
- Gehrmann, J.; Banati, R. B.; Wiessner, C.; Hossmann, K. A. y Kreutzberg, G. W. (1995). Reactive microglia in cerebral ischaemia: an early mediator of tissue damage?. *Neuropathol Appl Neurobiol*.
- Gehrmann, J.; Bonnekoh, P.; Miyazawa, T.; Oschlies, U.; Dux, E.; Hossmann, K. A. y Kreutzberg, G. W. (1992). The microglial reaction in the rat hippocampus following global ischemia: immuno-electron microscopy. *Acta Neuropathol*.
- González, G. A. y Ramos, L. J. (2006). La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta. México: El Manual Moderno.
- Gorren, A. C.; List, B. M.; Schrammel, A.; Pitters, E.; Hemmens, B.; Werner, E. R.; Schmidt, K. y Mayer, B. (1996) Tetrahydrobiopterin-free neuronal nitric oxide synthase: evidence for two identical highly anticooperative pteridine binding sites. *Biochemistry*.
- Granger, V; Msall, M. S.; Griswold, M. C. y Heyer, R. N. (2005). Guía clínica del sistema WeeFIM version 51. Dallas Texas: Thoms rehabilitation center.

- Hallenbeck, J. M. (1996). Significance of the inflammatory response in brain ischemia. Acta Neurochir Suppl Wien.
- Hevel, J. M.; White, K. A. y Marletta, M. A. (1991). Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. Identification as a flavoprotein. J Biol Chem. Vol. 266: (34), 22789-22791.
- Hobbs, M. R.; Udhayakumar, V.; Levesque, M. C.; Booth J.; Roberts, J. M. y Tkachuk, A. N. (2002). A new NOS2 promoter polymorphism associated with increased nitric oxide production and protection from severe malaria in Tanzanian and Kenyan children. Lancet.
- Kolb, B. y Whishaw, I. Q. (2003). Fundamentals of Human Neuropsychology. New York: Freeman.
- Koman, L. A; Paterson, B. y Shit J. S. (2004). Cerebral palsy. Lancet.
- León, C. J. (1995). Manual de neuropsicología humana. España: Siglo XXI.
- Levitt, S. (2000). Tratamiento de la Parálisis Cerebral y del retraso motor. España: Panamericana.
- Lindström, K; Hallberg, B; Blennow, M; Wolff, K; Fernell, E. y Westgren, M. (2008). Moderate neonatal encephalopathy: prenatal and perinatal risk factors and long-term outcome. Obstetric Anesthesia Digest. Vol. 28: (4), 215-216.
- Linnik, M. D.; Zobrist, R. H. y Hatfield, M. D. (1993). Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats. Stroke.

- Liu, T.; McDonnell, P.C.; Young, P.R.; White, R. F.; Siren, A. L.; Hallenbeck, J. M.; Barone, F. C. y Feurestein, G. Z. (1993). Interleukin-1 beta mRNA expression in ischemic rat cortex. Stroke.
- López, S. C. y García, S. J. (1997). Problemas de atención en el niño. Pirámide: Madrid.
- Lowenstein, C. J.; Glatt, C. S.; Bredt, D. S. y Snyder, S. H. (1992). Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 89: (15), 6711-6715.
- Lussier, F. y Flessas, J. (2001). Neuropsychologie de l'enfant. Troubles développementaux et. De l'appendissage. Dunod: Francia.
- Manga, D. y Ramos, F. (2001). Evaluación de los síndromes neuropsicológicos infantiles. Revista de neuropsicología. Vol. 32: (7), 664-675.
- Mantilla, P. S. (2006). Enfermedades neurológicas y problemas de atención. Acta neurológica colombiana. Vol. 22: (2), 190-194.
- March, C. J; Mosley, B; Larsen, A; Cerretti, D. P; Braedt, G; Price, V; Gillis, S; Henney C. S; Kronheim, S. R; y Grabstein, K. (1985). Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. Nature.
- Martín, A. A. (1999). Mediadores de daño cerebral hipóxico-isquémico. Respuesta inflamatoria. Madrid: XVII Congreso español de Medicina Perinatal.
- Matute, E; Rosselli, M; Ardila, A. y Ostrosky-Solís F. (2007). Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI). México: Manual Moderno.
- Mayer, M; Häberlen, O. D. y Rösch, N. (1996). Relevance of relativistic exchange-correlation functionals and of finite nuclei in molecular density-functional calculations. Physical Review A. Vol. 54: (6), 4775-4782.

- Minami, M.; Kuraishi, Y.; Yabuuchi, K.; Yamazaki, A. y Satoh, M. (1992). Induction of interleukin 1beta mRNA in rat brain after transient forebrain ischemia. J Neurochem.
- Mordmuller, B.; Kun, J. F.; Lell, L. G.; Lehman, D.; Luckner, P. G. y Kremsner. (1998). Polymorphism in promoter region of inducible nitric oxide synthase gene and protection against malaria. Lancet.
- Murgía, M. T., Lozano, R. y Santos, J. I. (2005). Mortalidad perinatal por asfisia en México: Problema prioritario de salud pública por resolver. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. Vol. 62: (5).
- Nathan, C. y Xie, Q. W. (1994). Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. Cell. Review. Vol. 78: (6), 915-918.
- Nelson, K. B. y Ellenberg, J. H. (1978). Epidemiology of cerebral palsy. Adv. Neuronal.
- Nemetz, A; Nosti-Escanilla, M. P; Molnár, T; Köpe, A; Kovács, A; Fehér, J; Tulassay, Z; Nagy, F; García-González, M. A. y Peña, A. S. (1999). IL1B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease. Immunogenetics. Vol. 49: (6), 527-531.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. y Van Huijzen, C. (2008). The human Central Nervous System. Germany: Springer.
- Palisano, R; Hanna, S; Rosenbaum, P; Rusell, D; Walter, S; Wood, E; Raima, P y Galuppi, B. (2000). Validation of model of gross motor function for children with cerebral palsy. Physical Therapy. Vol.80: (10), 974-985.
- Pedraza, L. C. (2003). Regulación de la formación de GMP ciclo dependiente de ON por agentes inflamatorios en células nerviosas. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Bioquímica, Barcelona.

- Pérez, H. E. (2008). Desarrollo de los procesos atencionales. Tesis doctoral. Universidad Complutense, Facultad de Psicología, Madrid.
- Portellano, J. A. (2005). Introducción a la neuropsicología. España: Mc Graw-Hill.
- Pueyo, B. R. y Vendrell, G. P. (2002). Neuropsicología de la parálisis cerebral. Revista de neurología. Vol. 34: (11), 1080-1087.
- Ramírez, F. A. y Ostrosky, S. F. (2009). Atención y Memoria en Pacientes con Parálisis Cerebral Infantil. Revista Nueropsicología, Neuropsiquiatría y Nuerociencias. Vol. 9: (1), 55-64.
- Rogus, J; Beck, J. D; Offenbacher, S; Huttner, K; Lacoviello, L; Latella, M. C; De Gaetano, M; Wang, H. Y; Kornman, K. S. y Duff, G. W. (2008). IL1B gene promoter haplotype pairs predict clinical levels of interleukin-1beta and C-reactive protein. Hum Genet. Vol. 123: (4), 387-398.
- Roselló, M. J. (1998). Psicología de la atención. Introducción al estudio del mecanismo atencional. Madrid: psicología pirámide.
- Roselló, M. J. y Munar, R. E. (2004). Resolviendo el puzzle de la atención visual: ¿Hacia la desintegración del homúnculo?. Psicothema. Vol. 16: (1), 64-69.
- Ruan, J; Xie, Q; Hutchinson, N; Cho, H; Wolfe, G. C. y Nathan, C. (1996). Inducible nitric oxide synthase requires both the canonical calmodulin-binding domain and additional sequences in order to bind calmodulin and produce nitric oxide in the absence of free Ca²⁺. J Biol Chem. Vol. 271: (37), 22679-22686.
- Ruff, H. y Rothbart, M. (1996). En: Pérez, H. E. (2008). Desarrollo de los procesos atencionales. Tesis doctoral. Universidad Complutense, Facultad de Psicología, Madrid.
- Sánchez, J. y Llorca, M. (2004). Atención educativa al alumnado con Parálisis Cerebral. Málaga: Albije.

- Santucci, M. (2003). Parálisis Cerebral. Evolución Psicosocial del niño con Parálisis Cerebral. Una mirada desde la experiencia y la investigación psicológica. Argentina: Brujas.
- Santucci, M. (2005). Educandos con capacidades diferentes: un enfoque psicológico desde el retraso mental a la superdotación. Córdoba: Brujas.
- Segovia, L. S. y Ortiz, O. E. (2006). Evaluación del desempeño funcional de pacientes con PC severa con instrumento WeeFIN en el CRIT, Edo de México. México.
- Stanley, F y Alberman, E. (1984). Birthweigh Gestational age and cerebral Palsies. No. 87. Oxford Blackwell Scientific Pub.
- Stuehr, D. J; Fasehun, O. A; Kwon, N. S; Gross, S. S; Gonzalez, J. A; Levi, R. y Nathan, C. F. (1991). Inhibition of macrophage and endothelial cell nitric oxide synthase by diphenyleneiodonium and its analogs. FASEB J. Vol. 5: (1), 98-103.
- Szaflarski, J; Burtrum, D. y Silverstein, F. (1995). Cerebral hypoxiaischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats. Stroke.
- Téllez, L. A; Téllez, L. H; Mendoza, G. M. E; Butcher, L. E. A; Pacheco, R. C. C. y Triado, M. H. (2002). Atención, aprendizaje y memoria: aspectos psicobiológicos. México: Trillas.
- Togashi, H; Mori, K; Itoh, Y; Matsumoto, M; Ueno, K; Ohashi, S; Otani, H. y Yoshioka, M. (2001). Involvement of interleukin-1beta/nitric oxide pathway in the postischemic impairment of long-term potentiation of the rat hippocampus. Neurosci Lett. Vol. 313: (3), 133-136.
- Van Rooij, L. G; De Vries, L. S; Handryastuti, S; Hawani, D; Groenendaal, F; Van Huffelen, A. C. y Toet, M. C. (2007). Neurodevelopmental outcome in term

infants with status epilepticus detected with amplitude-integrated electroencephalography. Pediatrics. Vol.120: (2), 354-363.

Venkateswaran, S. y Shevell, M. I. (2007). Etiologic profile of spastic quadriplegia in children. Pediatr Neurol. Vol. 37: (3), 203-208.

Volpe, J. (2000). Perinatal Hypoxic-Ischemic. In Neurology of the Newborn. Saunders.

Warpeha, K. M; Xu, W; Liu, L; Charles, I. G; Patterson, C. C; Ah-Fat, F; Harding, S; Hart, P. M; Chakravarthy, U. y Hughes, A. E. (1999). Genotyping and functional analysis of a polymorphic (CCTTT)(n) repeat of NOS2A in diabetic retinopathy. FASEB J. Vol. 13, 1825-1832.

Webb, A. C; Collins, K. L; Auron, P. E; Eddy, R. L; Nakai, H; Byers, M. G; Haley, L. L; Henry, W. M. y Shows, T. B. (1986). Interleukin-1 gene (IL1) assigned to long arm of human chromosome 2. Lymphokine Res. Vol. 5: (2), 77-85.

Wechsler, D. (2007). Escala Wechsler de inteligencia para Niños-IV. México: El Manual Moderno.

Williams, C; Mallard, C; Tawn, C. y Gluckmand, P. (1993). Fisiopatología de la asfixia perinatal. Clínica perinatal.

Xie, Q. y Nathan, C. (1994). The high-output nitric oxide pathway: role and regulation. J Leukoc Biol. Vol. 56: (5), 576-582.

Xu, W; Liu, L; Emson, P. C; Harrington, C. R. y Charles, I. G. (1997). Evolution of a homopurine-homopyrimidine pentanucleotide repeat sequence upstream of the human inducible nitric oxide synthase gen. gen.

ASIXOS

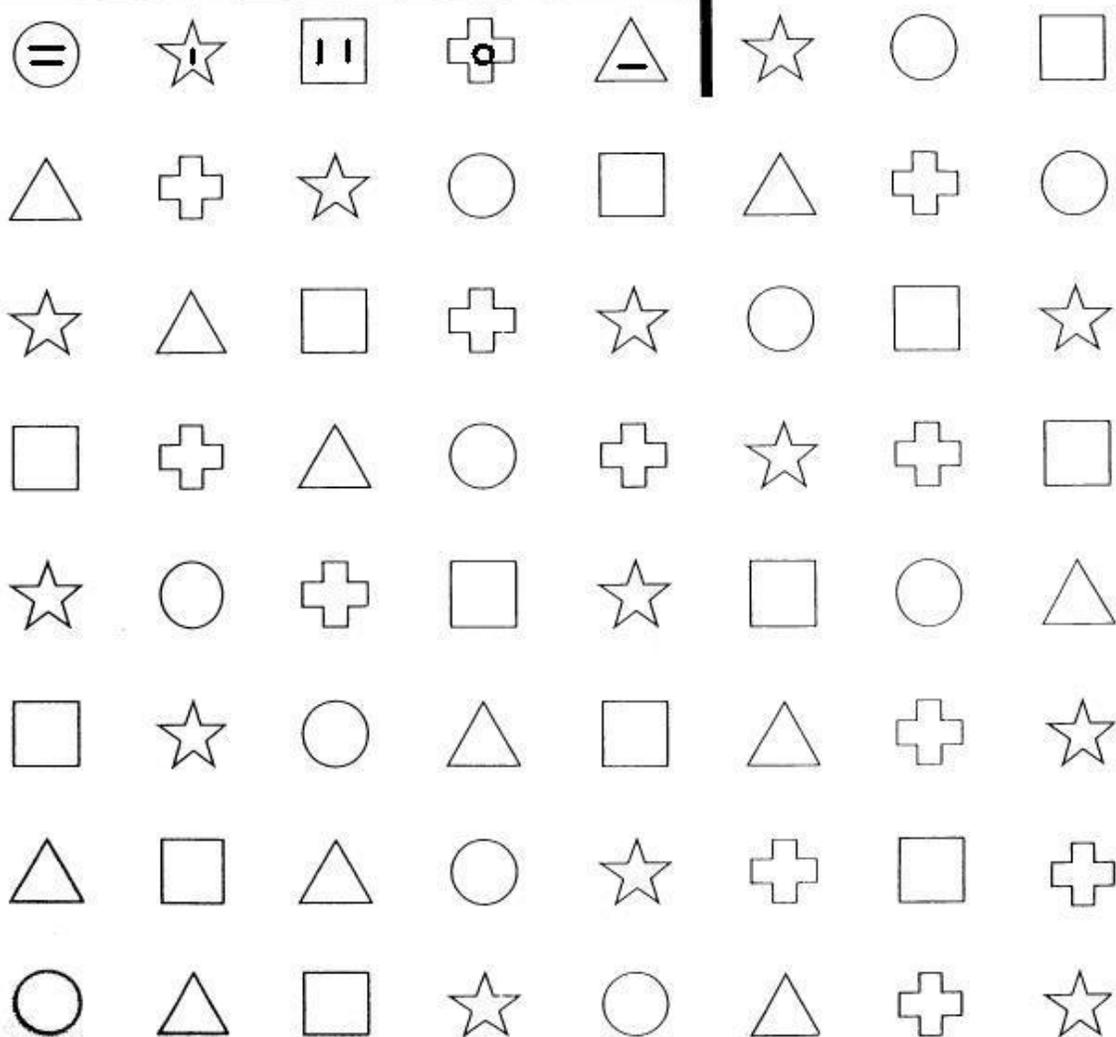
WISC-IV

Claves A

Edades: 6-7 años



Reactivos muestra



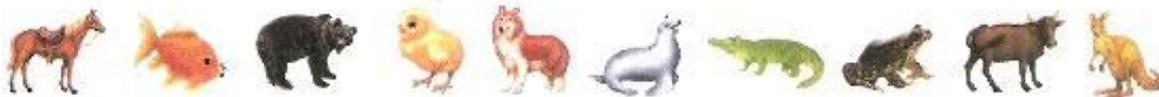
Cuadernillo de respuestas 2

Nombre del niño: _____

Examinador: _____

Fecha de evaluación: _____ Edad: _____

Animales

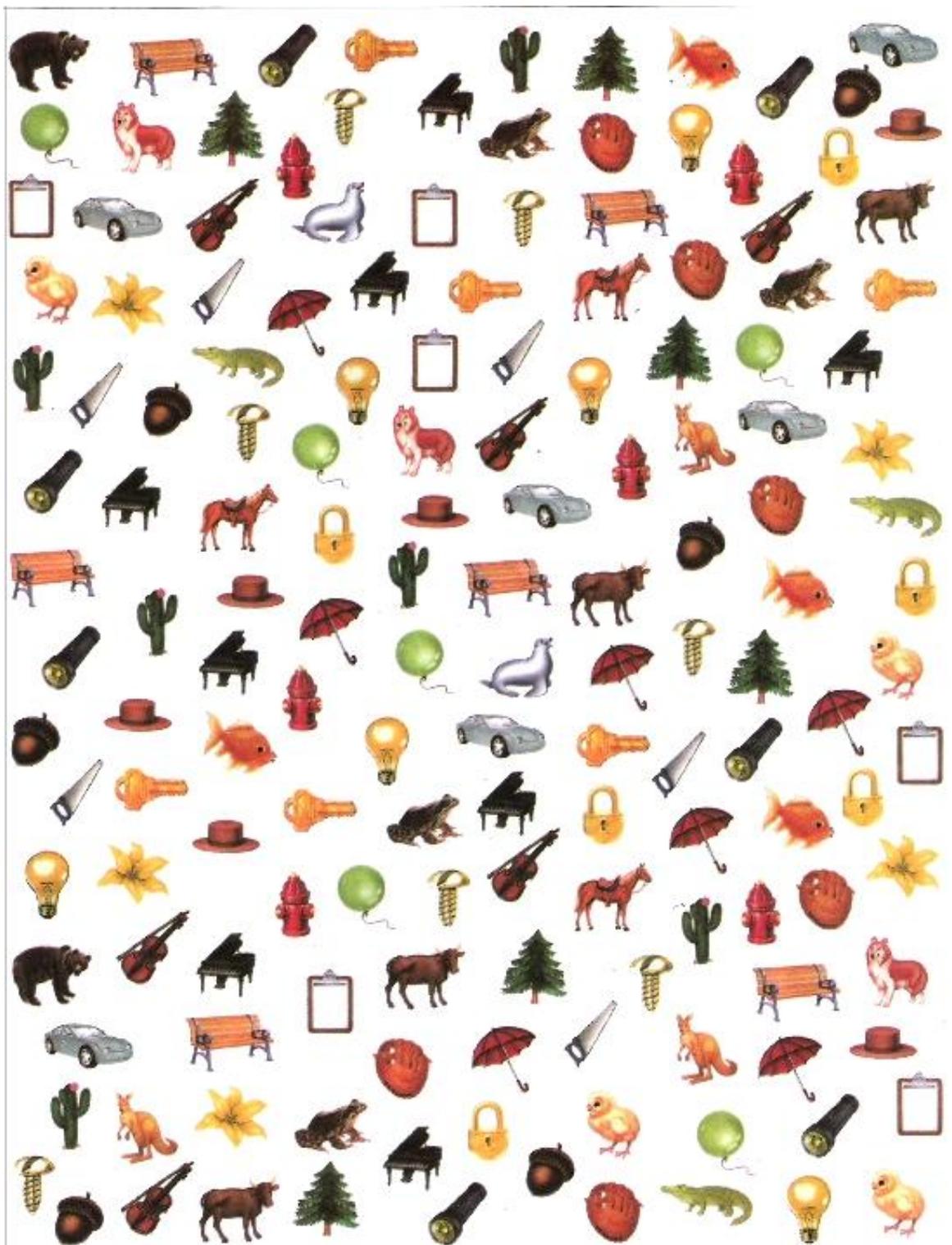


Muestra:



Práctica:





2.



Búsqueda de símbolos A

Edades: 6-7 años

Para edades 8-16 años,
ve a la página 7

Reactivos muestra

$<$	\oplus	\perp	$<$	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
\oplus	\cup	\rightarrow	\otimes	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO

Reactivos de práctica

\oplus	$\bar{\cap}$	\oplus	\perp	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
\approx	\perp	\sim	\cap	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO

Pasa a la página 4

A

\neq	\vdash	$+$	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\vdash	\perp	\vdash	\succ	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\sim	\lesssim	\neq	\oplus	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\parallel	\parallel	\neq	$<$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cap	\approx	\sim	$\bar{\cap}$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cup	\otimes	\triangleleft	\ominus	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\pm	$+$	\neq	$=$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\lceil	$=$	\lceil	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\sim	\approx	\lesssim	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$<$	\succ	\triangleleft	$<$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\times	\neq	\neq	\succ	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\vdash	\perp	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cup	\cup	$\bar{\cap}$	$<$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\lceil	\rceil	\lceil	\emptyset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\pm	\neq	\neq	\pm	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

A (continuación)

\Leftrightarrow	\Leftrightarrow	\rightarrow	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\sim	\approx	\rightarrow	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\Vdash	\Vdash	\emptyset	\top	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\top	\emptyset	\top	\llbracket	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\top	\approx	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\Rightarrow	\rightarrow	\approx	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\top	\perp	\perp	\Vdash	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\odot	\odot	\forall	\approx	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\perp	\approx	\Vdash	\perp	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\perp	\perp	\perp	\Vdash	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\rightarrow	\approx	\Rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\approx	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\sim	\odot	\sim	\forall	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\perp	\llbracket	\Vdash	\approx	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

A (continuación)

\cong	$<$	\neq	$>$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\leftrightarrow	\rightarrow	\perp	\Leftrightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\ni	\in	\odot	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\lceil	\rfloor	\lfloor	\lrcorner	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\neq	\cong	\emptyset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\perp	\lrcorner	\perp	\perp	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\triangleleft	\in	\triangleleft	\cap	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\rightarrow	\Leftrightarrow	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\emptyset	\cap	\rfloor	\parallel	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\approx	\neq	\sim	\approx	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\perp	\perp	\perp	\lfloor	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\neq	\cong	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\neq	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\perp	\lfloor	\perp	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\sim	\sim	\approx	\emptyset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

Búsqueda de símbolos B

Edades: 8-16 años

Reactivos muestra

\oplus \ominus \oplus \perp $<$ \vdash \sim SÍ NO

\rightsquigarrow \perp \neq \cap \top \leq \boxplus SÍ NO

Reactivos de práctica

\Vdash $<$ \rightsquigarrow \Vdash \pm \triangleleft \ominus SÍ NO

\approx \ominus $\bar{\cap}$ \pm \perp \neq \top SÍ NO

Pasa a la página 8

B

\ominus	\oplus	\cong	\top	\ominus	\approx	\perp	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\vdash	\perp	\vdash	\neq	$>$	\cap	\otimes	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cap	\cup	\Rightarrow	\neg	\neq	\oplus	\triangleleft	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\otimes	\sim	\neq	\otimes	\cup	\neq	\ominus	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\top	\neq	\approx	\subset	\perp	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\triangleright	\triangleleft	\sim	\cup	\cong	\neq	\approx	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\approx	\cap	\cap	\cup	\perp	\neq	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\sim	\neq	\ominus	\top	\cap	\approx	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\square	\neq	\triangleleft	\subset	\top	\triangleright	\cup	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\oplus	\sim	\neq	\top	\subset	\oplus	\perp	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\triangleleft	\triangleright	\neq	\triangleleft	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\Rightarrow	\rightarrow	\neq	\cong	\cup	\sim	\cong	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\subset	\neg	\vdash	\neq	\triangleleft	\neq	\approx	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\Rightarrow	\otimes	\oplus	\otimes	\neq	\neg	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\perp	\neq	\neq	\top	\neq	\neg	\approx	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

B (continuación)

\square	\sim	\cup	\approx	\dagger	\cup	\vdash	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\oplus	\otimes	\Leftrightarrow	\ominus	\boxplus	\vdash	\cup	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neg	\lfloor	\sim	\lfloor	\rfloor	\neg	\emptyset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\otimes	\vdash	\Leftrightarrow	\otimes	\pm	\dagger	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\sim	\subset	\approx	\lfloor	\rightarrow	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\mathbb{W}	\vdash	\neq	\otimes	\neq	\vdash	\subset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\approx	\neq	\approx	\Leftrightarrow	\emptyset	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\subset	\neq	\neq	\cup	\neq	\rightarrow	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\subset	\approx	\approx	\neg	\cup	\cup	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\neq	\neq	\approx	\sim	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\neq	\vdash	\lfloor	\neq	\neq	\neg	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\approx	\emptyset	\approx	\cup	\dagger	\neg	\emptyset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\subset	\emptyset	\lfloor	\lfloor	\neg	\emptyset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\neq	\neq	\neq	\lfloor	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\subset	\neq	\neq	\vdash	\neq	\neg	\subset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

B (continuación)

\neq	\dagger	\star	\otimes	\otimes	\rightarrow	\star	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\sim	\oplus	\boxplus	\lrcorner	\vdash	\sim	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\rightarrow	\Leftrightarrow	\rightarrow	\rightarrow	\rightarrow	\rightarrow	\square	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\odot	\Leftrightarrow	\Leftrightarrow	\sim	\lrcorner	\odot	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\sim	\dagger	\rightarrow	\rightarrow	\neq	\neq	\div	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\odot	\triangleleft	\otimes	\neq	\triangleright	\odot	\triangleleft	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\lrcorner	\rightarrow	\neq	\rightarrow	\lrcorner	\neq	\triangleleft	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\otimes	\rightarrow	\boxplus	\star	\lrcorner	\rightarrow	\oplus	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cup	\neq	\rightarrow	\triangleleft	\neq	\odot	\cup	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\vdash	\lrcorner	\neq	\lrcorner	\neq	\rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\triangleright	\star	\square	\star	\triangleleft	\odot	\sim	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\odot	\triangleleft	\odot	\triangleright	\odot	\rightarrow	\triangleleft	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\lrcorner	\lrcorner	\neq	\lrcorner	\neq	\vdash	\lrcorner	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\rightarrow	\neq	\emptyset	\neq	\vdash	\dagger	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cup	\neq	\otimes	\neq	\dagger	\lrcorner	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

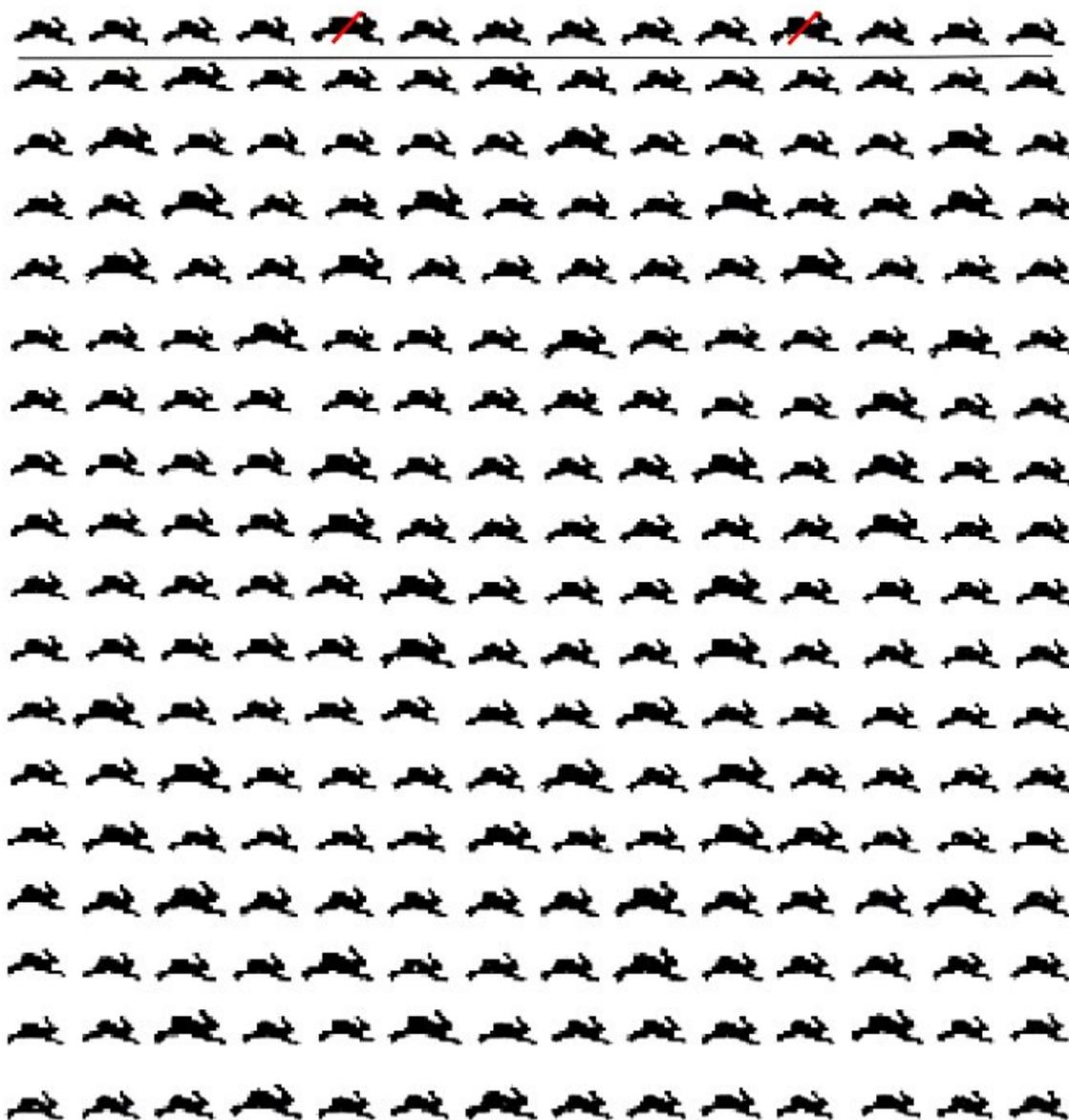
B (continuación)

\top	\neq	\neq	\cap	\neq	\odot	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
ϕ	\neq	\emptyset	\neq	\neq	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\oplus	\ominus	\cup	\oplus	\pm	\cup	\top	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\approx	\neq	\neq	\neq	\cup	\neq	\Rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\neq	\neq	\pm	\neq	\neq	\neg	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\odot	\cap	\oplus	\subset	\odot	\square	\triangleright	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\otimes	\otimes	\otimes	\neq	\neq	\Rightarrow	\otimes	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\llcorner	\llcorner	\neq	\neg	\square	\llcorner	\cup	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\emptyset	\top	\emptyset	\neq	\cap	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\triangleleft	\neq	\triangleleft	\approx	\neq	\neq	\triangleright	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\pm	\neq	\neq	\neq	\neg	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq	\neq	\neg	\neq	\Rightarrow	\neq	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\ominus	\cup	\cup	\neq	\cup	\otimes	\neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\triangleright	\neq	\triangleright	\Rightarrow	\neq	\llcorner	\triangleright	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\pm	\square	\neq	\subset	\llcorner	\neq	\pm	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

ENI

20. Cancelación de dibujos

Ejemplo



21. Cancelación de letras

Ejemplo

XOOXAXU~~U~~OAX~~A~~EAIAX~~I~~AUUA~~X~~AAX~~E~~OXIIUAUUIOIOE
 AAXOEXXUEAXUIAUIEIUAXAXOEAXOEIUAXAOUAXXO
 AXOAIXUXUAAXIUIEUAXXIAXAEAXIAXUUXIOXAXOA
 OUXA~~A~~OOEAXEUUXE~~O~~EAXAAXOEXXUEAXUIAUIEIUAX
 AXOEAXOEIUAXAOUAXXOAXOAIXUXUAAXIUIEUAXXI
 IAXAEAXIAXUUXIOXAXOAXUUAXAAXE~~O~~XIIUAUUIOI
 UUAXAAXE~~O~~XIIUAUUIOIOEAXOAIXUXUAAXIUIEUAX
 XOOXAXU~~U~~OAXAEAIAXIAAXOAIXUXUAAXIUIEUAXXO
 AAXOEXXUEAXUIAUIEIUAXXOOXAXU~~U~~OAXAEAIAXIA
 AXOAIXUXUAAXIUIEUAXXAAXOEXXUEAXUIAUIEIUAX
 OUXA~~A~~OOEAXEUUXE~~O~~EAXAXOAIXUXUAAXIUIEUAXXU
 AXOEAXOEIUAXAOUAXXOOUXA~~A~~OOEAXEUUXE~~O~~EAXIU
 IAXAEAXIAXUUXIOXAXOAXXOOXAXU~~U~~OAXAEAIAXIA
 UUAXAAXE~~O~~XIIUAUUIOIOEAXOEAXOEIUAXAOUAXXI